

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dipeptiven 200 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

Wirkstoff	Menge	
N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin	200 mg entspr.	82,0 mg L-Alanin und 134,6 mg L-Glutamin

Theoret. Osmolarität: 921 mosmol/l
Titrationsacidität: 90 – 105 mmol NaOH/l
pH-Wert: 5,4 – 6,0

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dipeptiven wird als Zusatz eines klinischen Ernährungsregimes bei Patienten mit hyperkatabolischem und/oder hypermetabolischem Zustand angewendet. Es sollte zusammen mit parenteraler oder enteraler Ernährung oder als Kombination von beiden gegeben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lösung zur Infusion nach Mischung mit einer kompatiblen Infusionslösung.

Mischlösungen mit einer Osmolarität über 800 mosmol/l sollten zentralvenös verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene:

Dipeptiven wird im Rahmen einer parenteralen oder enteralen Ernährung oder in Kombination von beidem verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach der Schwere des katabolen Zustandes und nach dem Aminosäuren-/Proteinbedarf.

Eine maximale Dosierung von 2 g Aminosäuren und/oder Protein pro kg Körpergewicht und Tag sollte im Rahmen einer parenteralen oder enteralen Ernährung nicht überschritten werden. Die Zufuhr von Alanin und Glutamin über Dipeptiven ist bei der Berechnung zu berücksichtigen; der Anteil der durch Dipeptiven zugeführten Aminosäuren sollte nicht mehr als ca. 30 % der Gesamtzufuhr an Aminosäuren/Protein betragen.

Tagesdosis:

1,5 – 2,5 ml Dipeptiven pro kg Körpergewicht (entsprechend 0,3 – 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin pro kg Körpergewicht). Das sind ca. 100 bis 175 ml Dipeptiven für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht.

Maximale Tagesdosis:

2,5 ml Dipeptiven (entsprechend 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin) pro kg Körpergewicht.

Die maximale Tagesdosis von 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin pro kg Körpergewicht ist in Kombination mit mindestens 1,0 g Aminosäuren/Protein pro kg Körpergewicht und Tag zu verabreichen. Zusammen mit den Aminosäuren von Dipeptiven ergibt sich daraus eine Tagesdosis von mindestens 1,5 g Aminosäuren/Protein pro kg Körpergewicht.

Für die Zufuhr von Dipeptiven und Aminosäuren über die parenterale Ernährungslösung und/oder Protein über die enterale Ernährung ergeben sich daraus folgende Anpassungen:

Bedarf an Aminosäuren/Protein 1,2 g/kg Körpergewicht und Tag: 0,8 g Aminosäuren/Protein + 0,4 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin pro kg Körpergewicht.

Bedarf an Aminosäuren/Protein 1,5 g/kg Körpergewicht und Tag: 1,0 g Aminosäuren/Protein + 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin pro kg Körpergewicht.

Bedarf an Aminosäuren/Protein 2 g/kg Körpergewicht und Tag: 1,5 g Aminosäuren/Protein + 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin pro kg Körpergewicht.

Dipeptiven ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, das nicht direkt verabreicht werden darf.

Patienten mit vollständiger parenteraler Ernährung

Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach derjenigen der Trägerlösung und beträgt maximal 0,1 g Aminosäuren/kg Körpergewicht und Stunde.

Dipeptiven sollte vor der Applikation mit einer kompatiblen Aminosäurenlösung als Trägerlösung oder auch einem aminosäurehaltigen Infusionsregime gemischt und infundiert werden.

Patienten mit vollständiger enteraler Ernährung

Dipeptiven wird kontinuierlich über 20-24 Stunden pro Tag infundiert.

Für die periphervenöse Infusion sollte Dipeptiven auf eine Osmolarität von ≤ 800 mosmol/l verdünnt werden (z.B. 100 ml Dipeptiven + 100 ml Kochsalzlösung)

Patienten mit kombinierter enteraler und parenteraler Ernährung

Die vollständige tägliche Dosierung von Dipeptiven sollte mit parenteraler Ernährung verabreicht werden, das heißt, vor der Anwendung wird es mit einer kompatiblen Aminosäurenlösung oder einem aminosäurehaltigen Infusionsregime gemischt.

Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach der Trägerlösung und sollte entsprechend der Anteile der parenteralen und enteralen Ernährung angepasst werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung soll 3 Wochen nicht übersteigen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht gesichert.

4.3 Gegenanzeigen

Dipeptiven darf nicht verabreicht werden bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 25 ml/min), schwerer Leberinsuffizienz, Kreislaufchock, Hypoxie, Multiorganversagen, schwerer metabolischer Acidose sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um eine sichere Verabreichung zu gewährleisten sollte die maximale Dosis von Dipeptiven 2,5 ml (entsprechend 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin) pro kg Körpergewicht pro Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2, 4.9 und 5.1).

Dipeptiven sollte nur als Teil einer klinischen Ernährung verwendet werden, und die Dosis richtet sich nach der Menge an Proteinen/Aminosäuren die durch die Nahrung zugeführt wird (siehe Abschnitt 4.2). Wenn der klinische Zustand eine Ernährung nicht zulässt (z.B. bei Kreislaufchock, Hypoxie, instabile kritisch kranke Patienten, schwerer metabolischer Acidose) sollte Dipeptiven nicht verabreicht werden.

Die orale/enterale Zufuhr von glutaminhaltigen Nahrungszusätzen in Kombination mit parenteraler Ernährung sollte bei der Berechnung der zu verschreibenden Dosis von Dipeptiven berücksichtigt werden.

Bei Vorliegen einer kompensierten Leberinsuffizienz sind die Leberwerte regelmäßig zu kontrollieren.

Da zurzeit ungenügende Erfahrungen mit der Anwendung von Dipeptiven bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Serumelektrolyte, Serumosmolarität, Wasserbilanz, Säuren-Basen-Status, Kreatinin-Clearance, Harnstoff, sowie die Leberfunktion (alkalische Phosphatase, ALT, AST) sind regelmäßig zu kontrollieren. Es ist auf das mögliche Auftreten einer Hyperammonämie zu achten.

Die Wahl der peripheren bzw. der zentralvenösen Applikation hängt von der Osmolarität der zu infundierenden Mischlösung ab. Die allgemein anerkannte Obergrenze für die peripheren Infusion beträgt ca. 800 mosmol/l, hängt aber vom Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten sowie von der Beschaffenheit der peripheren Venen ab.

Erfahrungen über die Anwendung von Dipeptiven über einen Zeitraum von mehr als 9 Tagen sind begrenzt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sind bisher nicht beobachtet worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dipeptiven sollte aufgrund fehlender Erfahrungen nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wie bei anderen Infusionslösungen, kann es bei zu schneller Infusion von Dipeptiven zu Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen kommen.

Die Infusion ist in diesem Fall sofort abzusetzen.

Die Erfahrungen aus einer Studie an kritisch kranken Patienten, die zumindest zwei Organversagen zum Zeitpunkt der Aufnahme erlitten hatten und welche die zugelassene Tageshöchstmenge an Dipeptiven (0,5 g Alanyl-Glutamin/kg/Tag) zusammen mit einer hohen Dosis von enteralem Glutamin (30 g) als intravenöse Infusion, bestehend aus einer Mischung aus Alanyl-Glutamin und Glycyl-Glutamin, ohne entsprechende klinische Ernährung erhielten, zeigten einen Anstieg an schweren Nebenwirkungen,

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminosäuren – Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zur parenteralen Ernährung
ATC-Code: B05X B02

Das Dipeptid N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin wird endogen in die Aminosäuren Glutamin und Alanin gespalten und ermöglicht die Zufuhr von Glutamin mit Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung. Die freigesetzten Aminosäuren fließen als Nährstoffe in ihre jeweiligen Körperpools ein und werden entsprechend dem Bedarf des Organismus verstoffwechselt. Viele Krankheitszustände, bei denen eine Indikation zur klinischen Ernährung besteht, gehen mit einer Verarmung des Organismus an Glutamin einher.

In einer großen multizentrischen Studie an kritisch kranken Patienten, die zumindest zwei Organversagen zum Zeitpunkt der Aufnahme erlitten hatten und auch mechanisch beatmet werden mussten, erhielten die Patienten entweder ergänzend Glutamin alleine, Antioxidantien, Glutamin und Antioxidantien oder Placebo. Die Patienten der Glutamingruppe erhielten begleitend parenteral und enteral Glutamin in der maximal erlaubten Menge, welche die empfohlene Dosis um das Zweifache überschritt. Insgesamt war der primäre Endpunkt zwischen den Gruppen, bei Betrachtung der Mortalität der gesamten Studienpopulation nach 28 Tagen, statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings war in einer retrospektiven Analyse die 6-Monats Mortalität bei den Patienten, die die kombinierte sehr hohe Gesamtdosis von Glutamin während eines unbehandelten Schocks begleitet von einem Nierenversagens erhalten hatten, tendenziell erhöht: Weder Glutamin noch Nahrung sollten bei Vorliegen eines unbehandelten Schocks begleitet von einem Nierenversagen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.9). Unter diesen speziellen Umständen dürfte die Fähigkeit der Patienten, Glutamin zu metabolisieren, überschritten worden sein (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin wird nach Infusion rasch in Alanin und Glutamin gespalten. Beim Menschen wurden Halbwertszeiten zwischen 2,4 und 3,8 min (bei terminaler Niereninsuffizienz 4,2 min) und eine Plasma-Clearance zwischen 1,6 und 2,7 l/min ermittelt. Das Verschwinden des Dipeptids ist von einem äquimolaren Anstieg der entsprechenden freien Aminosäuren begleitet. Die Hydrolyse erfolgt wahrscheinlich ausschließlich im Extrazellularraum. Die renale Ausscheidung von N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin liegt bei Dauerinfusion unter 5 % und damit in der gleichen Größenordnung wie die infundierter Aminosäuren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und subchronische Toxizität:

Untersuchungen im Rahmen der Dosisfindung wurden an Ratten und Hunden über 1 bis 7 Tage durchgeführt. Bei Ratten führte die Infusion von 50 ml/kg KG einer 10-, 15-, 20- und 30 %-igen Lösung von N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin über 4 h/Tag zu tonischen Krämpfen, erhöhter Atemfrequenz und Exitus. Die Infusion von 50 ml/kg KG einer 10 %-igen Lösung (5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin/kg KG) ergab bei Ratten (6 h/Tag) nekrotische Bezirke an der Infusionsstelle, verringertes Körpergewicht und gelbliche Verfärbungen der Nieren und beim Hund (8 h/Tag) eine vorübergehende Erhöhung der Herzfrequenz.

Untersuchungen wurden an Hunden (8 h/Tag) und Ratten (6 h/Tag) mit 0,5 und 1,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin/kg KG und Tag i.v. über 13 Wochen und mit 4,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin/kg KG und Tag i.v. über 6 Wochen durchgeführt. Bei den Hunden kam es zu Erbrechen. Mit der hohen Dosis wurden

tonische oder tonisch-klonische Krämpfe, gesteigerte Salivation, Ataxie, Sedierung und Seitenlage beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

In vitro- und in vivo-Tests ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Studien zum tumorerzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt. Kanzerogene Wirkungen sind nicht zu erwarten.

Reproduktionstoxizität:

Im Tierversuch ergaben sich bis zu einer Dosis von 1,6 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin/kg KG und Tag keine Hinweise auf teratogene oder andere embryotoxische Befunde oder peri-postnatale Schädigungen.

Lokale Verträglichkeit:

Nach wiederholter intravenöser Infusion von N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin (5 und 10 %-ige Lösung) über 13 Wochen kam es bei Ratten und Hunden ab 0,5 g/kg KG zu Unverträglichkeitsreaktionen an den Infusionsstellen (Schwellungen, Verfärbungen, Nekrosen). Histopathologisch wurden bei den Ratten substanzbedingt entzündliche Reaktionen mit leichter bis ausgeprägter Dermatitis purulenta necroticans und Osteomalazie der Schwanzwirbel sowie Thrombophlebitis und Periphlebitis, beim Hund perivaskuläre entzündliche Reaktionen und gelegentlich Gefäßverschluss beobachtet. Die am Hund durchgeführten Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit nach einmaliger intraarterieller, paravenöser und intramuskulärer Verabreichung ergaben keine Hinweise auf außergewöhnliche Unverträglichkeitsreaktionen bei einer Fehlapplikation.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Dipeptiven sollte nach Anbruch des Behältnisses sofort verbraucht werden.

Dipeptiven darf nach dem Zusatz zu anderen Komponenten nicht gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche (Glas Typ II, farblos mit Gummistopfen).

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dipeptiven ist ein Infusionslösungskonzentrat, das nicht direkt verabreicht werden darf.

Das Behältnis und die Lösung sind vor der Applikation visuell zu überprüfen. Nur klare, partikelfreie Lösung aus unversehrten Behältnissen verwenden.
Nur zur einmaligen Entnahme.

Bei der Zugabe des Konzentrats zu einer Trägerlösung vor der Applikation ist auf aseptische Bedingungen zu achten.
Gründliche Durchmischung und Kompatibilität müssen gesichert sein.
Nicht verbrauchte Mischlösung ist zu verwerfen.

Dipeptiven wird mit der Trägerlösung infundiert. Nähere Angaben siehe unter Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
AT-8055 Graz

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21428

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.