

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIPEPTIVEN 200 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää:

200 mg N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia, joka vastaa  
82,0 mg L-alaniinia ja 134,6 mg L-glutamiinia

Teoreettinen osmolariteetti: 921 mosmol/l  
Titrattava happamuus: 90 - 105 mmol NaOH/l  
pH: 5,4 - 6,0

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Dipeptivenä käytetään osana laskimonsisäistä ravitsemushoitoa potilaille, joilla on hyperkatabolia ja/tai hypermetabolia. Sitä käytetään yhdessä parenteraalisen tai enteraalisen ravitsemuksen tai näiden molempien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Valmistetaan infuusionesteeksi sekoittamalla yhteensopivaan infuusioliuokseen.

Infuusioseokset, joiden osmolariteetti on yli 800 mosmol/l, on infusoitava keskuslaskimoon.

#### Aikuiset

Dipeptiven annetaan yhdessä parenteraalisen tai enteraalisen ravitsemuksen tai näiden molempien kanssa. Annostus riippuu potilaan katabolisen tilan vaikeusasteesta ja aminohappojen/proteiinien tarpeesta.

Enimmäisvuorokausiannosta 2 g aminohappoja ja/tai proteiinia/painokilo ei saa ylittää parenteraalisessa/enteraalisisäisessä ravitsemuksessa. Dipeptivenin sisältämä alaniinin ja glutamiinin määrä tulee ottaa huomioon lasketuissa. Dipeptivenistä saatava aminohappojen osuus ei saa ylittää noin 30 % aminohappojen/proteiinien kokonaissaannista.

#### Vuorokausiannos

1,5 - 2,5 ml Dipeptivenä painokiloa kohti (vastaa 0,3 - 0,5 g N(2)- L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo). Tämä vastaa 100 - 175 ml:aa Dipeptivenä 70-kiloiselle potilaalle.

Enimmäisvuorokausiannos: 2,5 ml, joka vastaa 0,5 g Dipeptivenin N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia painokiloa kohti.

Enimmäisvuorokausiannos 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo tulee annostella yhdessä aminohappoliuoksen kanssa, josta saadaan vähintään 1,0 g aminohappoja/proteiineja/painokilo/vuorokausi. Yhdessä Dipeptivenin sisältämien aminohappojen kanssa vuorokausiannos sisältää näin ollen vähintään 1,5 g aminohappoja/proteiineja/painokilo.

Esimerkkejä Dipeptivenin ja muiden aminohappojen saannista parenteraalisessa ravintoliuoksessa ja/tai proteiinien saannista enteraalisessa ravintoliuoksessa:

Aminohappojen/proteiinien tarve 1,2 g/painokilo vuorokaudessa:  
0,8 g aminohappoja/proteiinia + 0,4 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Aminohappojen/proteiinien tarve 1,5 g/painokilo vuorokaudessa:  
1,0 g aminohappoja/proteiinia + 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Aminohappojen/proteiinien tarve 2 g/painokilo vuorokaudessa:  
1,5 g aminohappoja/proteiinia + 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

Dipeptiven on infuusiokonsentraatti, jota ei saa antaa sellaisenaan.

#### Täydellinen parenteraalinen ravitseminen

Infuusionopeus riippuu kantajaliuksesta, eikä se saa olla yli 0,1 g aminohappoja/painokilo/tunti. Dipeptiven on sekoitettava yhteensopivaan aminohappokantajaliukseen tai aminohappoja sisältävään infuusionesteeseen ennen antoa.

#### Täydellinen enteraalinen ravitseminen

Dipeptiveniä annetaan jatkuvana infuusiona 20-24 tunnin ajan vuorokaudessa. Ääreislaskimoon annettavaa infuusiota varten Dipeptiven laimennetaan niin, että osmolariteetti on  $\leq 800$  mosmol/l (esim. 100 ml Dipeptiveniä + 100 ml natriumkloridiliuosta 9 mg/ml).

#### Yhdistetty parenteraalinen ja enteraalinen ravitseminen

Dipeptivenin koko vuorokausiannos annetaan parenteraalisen ravintoliuoksen mukana, ts. sekoitetaan yhteensopivaan aminohappoliukseen tai aminohappoja sisältävään infuusionesteeseen ennen antoa. Infuusionopeus riippuu kantajaliuksesta ja säädetään parenteraalisen ja enteraalisen ravitsemuksen suhteellisen osuuden mukaan.

#### Hoidon kesto

Dipeptiveniä saa käyttää enintään 3 viikkoa.

#### Pediatriiset potilaat

Dipeptivenin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vahvistettu.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Dipeptiveniä ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 25$  ml/min), vaikea maksan vajaatoiminta, vaikea metabolinen asidoosi tai tunnettu yliherkkyys sen vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jotta anto on turvallista, Dipeptivenin enimmäisvuorokausiannosta 2,5 ml (joka vastaa 0,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia) painokiloa kohti ei saa ylittää (ks. kohdat 4.2, 4.9 ja 5.1).

Dipeptiveniä saa käyttää vain osana kliinistä ravitsemusta, ja sen annostusta rajoittaa ravitsemushoidon sisältämä proteiinin/aminohappojen määrä (ks. kohta 4.2). Jos kliininen tila ei salli ravitsemushoitoa (esim. verenkiertosokki, hypoksia, vaikea metabolinen asidoosi), Dipeptiveniä ei saa antaa.

Oraalinen/enteraalinen glutamiinitäydennys parenteraalisen ravinnon yhteydessä on otettava huomioon Dipeptivenin annosta määritettäessä.

Potilaalle, jolla on kompensoitu maksan vajaatoiminta, tulisi tehdä säännöllisesti maksan toimintakokeet.

Koska tiedot Dipeptivenin käytöstä raskaana olevilla ja imettävillä naisilla sekä lapsilla ovat toistaiseksi riittämättömät, Dipeptivenin antoa näille potilasryhmille ei suositella.

Seerumin elektrolyyttejä, seerumin osmolariteettia, nestetasapainoa, happo-emästatapainoa ja maksan toimintaa (alkalinen fosfataasi, ASAT, ALAT) sekä hyperammonemian mahdollisia oireita on seurattava.

Ääreis- tai keskuslaskimon valinta riippuu seoksen lopullisesta osmolarisuudesta. Ääreislaskimoon annettavan infuusion yleisesti hyväksytty raja on noin 800 mosmol/l, mutta se vaihtelee huomattavasti potilaan iän ja yleistilan sekä ääreislaskimoiden kunnon mukaan.

Kokemuksia Dipeptivenin käytöstä yli yhdeksän päivän ajan on vähän.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia ei tiedetä tähän mennessä esiintyneen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Kokemusten puuttumisen vuoksi Dipeptiveniä ei saa antaa raskaus- eikä imetysaikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Ei tunnettuja haittavaikutuksia oikein käytettynä.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Kuten muutkin infuusioliuokset, myös Dipeptiven voi aiheuttaa liian nopeasti infusoituna vilunväristyksiä, pahoinvointia ja oksentelua. Tällöin infuusio on keskeytettävä heti.

Vakavien haittavaikutusten lisääntymistä todettiin kriittisesti sairailta potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa potilailla oli vähintään kaksi elinvauriota tutkimukseen sisäänottohetkellä ja joille annettiin suurin sallittu vuorokausiannos Dipeptivenä (0,5 g alanyyli-glutamiinia/kg/vrk) infuusiona laskimoon sekä suuri annos glutamiinia (30 g) enteraalisesti alanyyli-glutamiinin ja glysyyli-glutamiinin seoksena ilman sopivaa kliinistä ravitsemusta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminohapot, infuusiokonsentraatti, liuosta varten, parenteraaliseen ravitsemukseen, ATC-koodi: B05X B02

Dipeptidi N(2)-L-alanyyli-L-glutamiini pilkkoutuu elimistössä kahdeksi aminohapoksi: glutamiiniksi ja alaniiniksi. Tämä mahdollistaa glutamiinin saannin parenteraalisessa ravitsemuksessa annettavista infuusioliuoksista. Vapautuneet aminohapot kulkeutuvat ravintoaineina omiin aminohappovarastoihinsa ja metaboloituvat elimistön tarpeen mukaan. Moniin sairaustiloihin, joissa tarvitaan parenteraalista ravitsemusta, liittyy glutamiinivaje.

Kriittisesti sairaat aikuiset potilaat, joilla oli sairaalahoitoon tullessaan vähintään kahden elimen vajaatoimintaa ja jotka tarvitsivat mekaanista ventilaatiota, saivat laajassa monikeskustutkimuksessa pelkästään glutamiinilisää, antioksidanttilisää, glutamiini- ja antioksidanttilisää tai lumelääkettä. Potilaat saivat glutamiiniryhmissä glutamiinia parenteraalisesti ja enteraalisesti sallitun maksimimäärän, joka ylitti suositusannoksen kaksinkertaisesti. Tutkimuksen koko potilasjoukon kuolleisuudessa 28 päivän jälkeen (ensisijainen päätetapahtuma) ei kaiken kaikkiaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Kuolleisuus 6 kuukauden aikana oli retrospektiivisessä analyysissä kuitenkin yleensä suurentunut hoitoon vastaamattoman sokin ja munuaisten vajaatoiminnan aikana hyvin suuria glutamiinin kokonaisannoksia yhdistelmänä saaneilla potilailla. Potilaalle ei näin ollen saa antaa glutamiinia ja ravitsemusta, jos hänellä on hoitoon vastaamaton sokki, johon liittyy munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.9). Potilaiden kyky metaboloida glutamiinia näyttää tällaisissa erityistilanteissa ylittyneen (ks. myös kohta 4.4).

### 5.2 Farmakokineetiikka

Infusioitu N(2)-L-alanyyli-L-glutamiini pilkkoutuu nopeasti alaniiniksi ja glutamiiniksi. Ihmisellä puoliintumisaika on 2,4 - 3,8 min (terminaaliosassa munuaisten vajaatoiminnassa 4,2 min) ja plasman puhdistuma 1,6 - 2,7 l/min. Dipeptidin poistuessa vastaavien vapaiden aminohappojen määrä kasvaa ekvimolaarisesti. Hydrolyysi tapahtuu todennäköisesti yksinomaan solunulkoisessa tilassa. Jatkuvasa infuusiosta N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinista eliminoituu munuaisteitse alle 5 %, eli yhtä paljon kuin infusioituja aminohappoja.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti ja subkrooninen toksisuus

Rotilla ja koirilla on tehty 1 - 7 päivän annostitraustutkimuksia. Kun rotille infusioitiin 10-, 15-, 20- tai 30-prosenttista N(2)-L-alanyyli-L-glutamiiniliuosta 50 ml painokiloa kohti yli 4 h/vrk, niillä ilmeni toonisia spasmeja, hengityksen kiihtymistä ja kuolemantapauksia. Kun molemmille eläinlajeille infusioitiin 10-prosenttista liuosta (5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo) 50 ml painokiloa

kohti, infuusiokohtaan kehittyi kuolioita, ruumiinpaino aleni ja lisäksi rotilla (6 h/vrk) munuaiset värjäytyivät keltaisiksi ja koirilla (8 h/vrk) sydämensyke tiheni ohimenevästi.

Toisessa tutkimuksessa koirille (8 h/vrk) ja rotille (6 h/vrk) annettiin 0,5 g ja 1,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo/vrk laskimoon yli 13 viikon ajan ja 4,5 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo/vrk laskimoon yli 6 viikon ajan.

Koirilla ilmeni oksentelua. Suuret annokset aiheuttivat toonisia tai toonis-kloonisia kouristuksia, lisääntyntä syljeneritystä, ataksiaa, sedaatiota ja kyvyttömyyttä nousta pystyasentoon.

### **Mutageenisuus ja tuumorigeenisuus**

*In vitro* ja *in vivo* -testeissä ei saatu viitteitä mahdollisesta mutageenisuudesta. Tuumorigeenisuutta selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Karsinogeenisiä vaikutuksia ei pitäisi esiintyä.

### **Lisääntymistoksisuus**

Eläinkokeissa ei ole voitu havaita viitteitä teratogeenisistä tai muista alkiotoksisista tai muista peri- tai postnataalisista vaurioista, kun vuorokausiannos oli enintään 1,6 g N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia/painokilo.

### **Paikallinen siedettävyyys**

Kun rotille ja koirille infusoitiin toistuvasti laskimoon N(2)-L-alanyyli-L-glutamiinia (5- ja 10-prosenttiset liuokset) yli 13 viikon ajan, infuusiokohdissa ilmeni intoleranssireaktioita (turvotusta, värjäytymiä, kuolioita), kun annos oli vähintään

0,5 g/painokilo. Histopatologisesti rotilla havaittiin seuraavanlaisia lääkeaineen aiheuttamia tulehdusreaktioita: eriasteinen (lievä - täysin kehittynyt) märkivä ja nekrotisoiva dermatiitti, häntänikaman osteomalasia, tromboflebiitti ja periflebiitti. Koirilla havaittiin tulehdusreaktioita ääreisverisuonissa ja joskus verisuonitukoksia.

Koirille tehdyssä paikallisessa siedettävyysskokeessa yhden kerran virheellisesti valtimoon, laskimon viereen tai lihakseen annettu annos ei aiheuttanut niille epätavallisia intoleranssireaktioita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Käytettävä heti pullon avaamisen jälkeen.

Dipeptiveniä ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten sen jälkeen, kun siihen on lisätty muita aineita.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Lasipullot

1 x 50 ml, 10 x 50 ml

1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Tyyppin II väritöntä lasia. Kumisuljin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Dipeptiven on infuusiokonsentraatti, jota ei saa käyttää sellaisenaan. Tarkista pakkaus ja liuos silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytä vain kirkasta, partikkelitonta liuosta, joka on ehjässä pakkauksessa. Vain kertakäyttöön.

Lisää Dipeptiven kantajaliuokseen aseptisesti juuri ennen antoa. Täydellinen sekoittuminen ja yhteensopivuus on varmistettava. Käyttämättä jäänyt infuusioliuos on hävitettävä.

Dipeptiven infusoidaan kantajaliuoksessa. Ks. yksityiskohtaiset ohjeet kohdasta 4.2.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB

SE-751 74 Uppsala

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12262

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.3.1996 / 5.10.2005/ 13.12.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.1.2015