

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|--|------------|
| НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20020551 |
| Разрешение № | 63797 |
| ВГ/МА/МР | 12-09-2023 |
| Суровини № | |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дипептивен 200 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Dipeptiven 200 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа: N(2)-L-аланил-L-глутамин (*N(2)-L-alanyl-L-glutamine*) 200 mg (= 82,0 mg
L-аланин (*L-alanine*), 134,6 mg L-глутамин (*L-glutamine*)

теоретичен осмоларитет : 921 mosmol/l
титрационна киселинност : 90 - 105 mmol NaOH/l
рН : 5,4 - 6,0

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дипептивен е показан като част от клинична схема на хранене при пациенти в хиперкатаболитни и/или хиперметаболитни състояния. Той трябва да се прилага заедно с парентерално или енттерално хранене или в комбинация от двете.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Инфузионен разтвор след смесване със съвместим инфузионен разтвор.
Смесени разтвори с осмоларитет над 800 mosmol/l трябва да се вливат чрез централен венозен път.

Възрастни

Дипептивен се прилага успоредно с парентерално или енттерално хранене или в комбинация от двете. Дозата зависи от тежестта на катаболитното състояние и нуждите от аминокиселини/протеини.

При парентерално/енттерално хранене не трябва да се надхвърля максимална дневна доза от 2 g аминокиселини и/или протеини на kg телесно тегло. При изчисленията трябва да се вземе предвид доставянето на аланин и глутамин чрез Дипептивен. Процентът на аминокиселините, доставяни чрез Дипептивен, не трябва да надхвърля приблизително 30% от общото постъпване на аминокиселини/протеини.



Дневна доза

1,5 – 2,5 ml Дипептивен за kg телесно тегло (еквивалентна на 0,3 – 0,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин на kg телесно тегло). Това се равнява на 100 до 175 ml Дипептивен за пациент с телесно тегло 70 kg.

Максимална дневна доза: 2,5 ml Дипептивен на kg телесно тегло, еквивалентна на 0,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин.

Максималната дневна доза от 0,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин на kg телесно тегло трябва да се прилага в комбинация с поне 1,0 g аминокиселини/протеини на kg телесно тегло дневно. Заедно с аминокиселините от Дипептивен, това води до дневна доза от най-малко 1,5 g аминокиселини/протеини на kg телесно тегло.

Следните изчисления са пример за доставката с Дипептивен и аминокиселини чрез разтвора за парентерално хранене и/или протеини чрез ентерално хранене:

Необходимост от аминокиселини/протеини 1,2 g/kg телесно тегло дневно:

0,8 g аминокиселини/протеини + 0,4 g N(2)-L-аланил-L-глутамин на kg телесно тегло.

Необходимост от аминокиселини/протеини 1,5 g/kg телесно тегло дневно:

1,0 g аминокиселини/протеини + 0,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин на kg телесно тегло.

Необходимост от аминокиселини/протеини 2 g/kg телесно тегло дневно:

1,5 g аминокиселини/протеини + 0,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин на kg телесно тегло.

Дипептивен е концентрат за инфузионен разтвор, който не е предназначен за директно приложение.

Пациенти на тотално парентерално хранене

Скоростта на инфузия зависи от тази на носещия разтвор и не трябва да надхвърля 0,1 g аминокиселини/ kg телесно тегло на час.

Преди приложението, Дипептивен трябва да се смеси със съвместим аминокиселинен разтвор-носител или с инфузионен разтвор, съдържащ аминокиселини.

Пациенти на тотално ентерално хранене

Дипептивен се прилага чрез непрекъснатата инфузия в продължение на 20-24 часа дневно. За инфузия в периферна вена Дипептивен трябва да се разрежда до осмоларитет $\leq 800 \text{ mosmol/l}$ (напр. 100 ml Дипептивен + 100 ml физиологичен разтвор).

Пациенти на комбинирано ентерално и парентерално хранене

Пълната дневна доза на Дипептивен трябва да се прилага с парентералното хранене, т.е. смесен със съвместим разтвор на аминокиселини или с инфузионен разтвор, съдържащ аминокиселини, преди приложението.

Скоростта на инфузията зависи от разтвора-носител и трябва да се определи според дяла на парентералното и ентерално хранене.

Продължителност на приложение

Продължителността на употреба не трябва да надвишава три седмици.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца не е установена.



4.3 Противопоказания

Дипептивен не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 25 ml/минута), тежка чернодробна недостатъчност, циркулаторен шок, хипоксия, полиорганна недостатъчност, тежка метаболитна ацидоза или при установена свръхчувствителност към активната съставка или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За безопасно приложение максималната доза Дипептивен не трябва да надвишава 2,5 ml (съответстващи на 0,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин) на kg телесно тегло на ден (вижте точки 4.2, 4.9 и 5.1).

Дипептивен трябва да се използва само като част от парентералното хранене и дозировката му е ограничена от количеството протеин/аминокиселини, осигурени с храненето (вижте точка 4.2). Когато клиничното състояние не позволява хранене (напр. циркулаторен шок, хипоксия, нестабилни критично болни пациенти, тежка метаболитна ацидоза), Дипептивен не трябва да се прилага.

При изчисляване на предписаната доза Дипептивен трябва да се има предвид перорален/ентерален прием на формули с добавка на глутамин в комбинация с парентерално хранене.

Препоръчително е редовно проследяване на функцията на черния дроб при пациенти с компенсирана чернодробна недостатъчност.

Тъй като до момента липсват достатъчно данни относно приложението на Дипептивен при бременни, кърмачки и при деца, приложението на лекарствения продукт при тези групи пациенти не се препоръчва.

Трябва да бъдат контролирани серумните електролити, серумния осмоларитет, водния баланс, алкално - киселинния статус, креатининовия клирънс, уреята, както и показателите за функцията на черния дроб (алкална фосфатаза, АЛАТ, АСАТ), и възможни симптоми на хиперамиемия. Изборът на периферна или централна вена зависи от крайния осмоларитет на сместа. Общоприетата граница за периферна инфузия е около 800 mosmol/l, но варира значително в зависимост от възрастта и общото състояние на пациента, както и от особеностите на периферната венозна мрежа.

Опитът с прилагане на Дипептивен за повече от девет дни е ограничен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни до момента.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Поради липса на опит, Дипептивен не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

При правилна употреба не са известни такива.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. Дамян Груев № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Както и при други инфузионни разтвори, при превишаване скоростта на инфузия на Дипептивен могат да се наблюдават студени тръпки, гадене и повръщане.

В този случай инфузията трябва да бъде прекратена незабавно.

Опитът от проучване при критично болни пациенти с най-малко два вида органична недостатъчност при хоспитализацията, получаващи одобрената максимална дневна интравенозна инфузия на Дипептивен (0,5 g аланил-глутамин/kg/ден) заедно с висока доза ентэрален глутамин (30 g), предоставена като смес от аланил-глутамин и глицил-глутамин и без подходящо парентерално хранене, показва увеличаване на сериозните нежелани реакции.

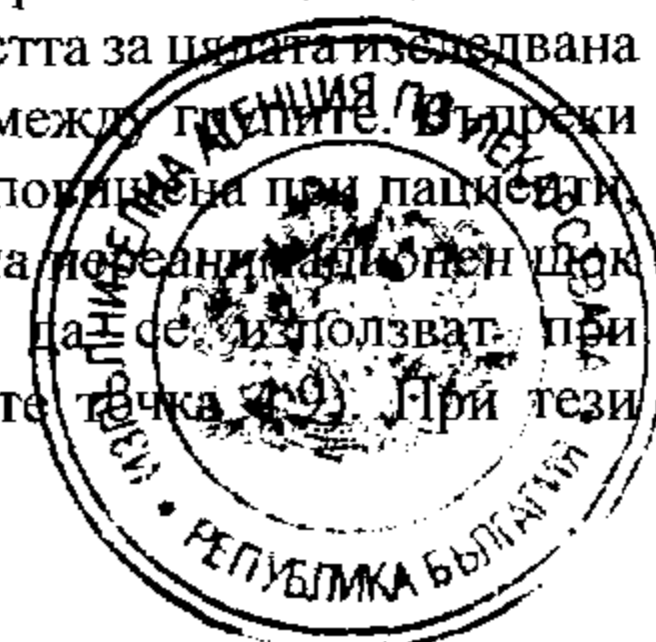
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аминокиселини – концентрат за инфузионен разтвор за парентерално хранене
АТС код: B05XB02

Дипептидът N(2)-L-аланил-L-глутамин ендогенно се разгражда до аминокиселините глутамин и аланин като по този начин в организма се внася глутамин с инфузионни разтвори за парентерално хранене. Освободените аминокиселини навлизат като хранителни съставки в съответните им депа на организма и се метаболизират в съответствие с нуждите му. Много заболявания, при които е показано парентерално хранене, се съпътстват от глутаминово изчерпване.

В голямо многоцентрово проучване, критично болни възрастни пациенти с най-малко два вида органична недостатъчност при хоспитализацията и изискващи механична вентилация, са получили самостоятелно допълнителен глутамин, антиоксиданти или глутамин и антиоксиданти, или плацебо. В групите с глутамин, пациентите са получавали едновременно парентерално и ентэрално глутамин в максимално допустимите им количества, превишаващи два пъти препоръчителната доза. Като цяло, първичната крайна точка на смъртността за цялата изследвана популация на 28-ия ден, не е показала статистически значима разлика между групите. Въпреки това, в ретроспективен анализ, 6-месечната смъртност е тенденциозно повишена при пациенти, получаващи комбинирана много висока обща доза глутамин по време на персистиращи шок и бъбречна недостатъчност; глутаминът и храненето не трябва да се използват при нерезанимационен шок, придружен от бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.9). При тези



специфични обстоятелства способността на пациента да метаболизира глутамин изглежда е превишена (вижте също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия N(2)-L-аланил-L-глутамин се разгражда бързо до аланин и глутамин. При човек е определен елиминационен полуживот между 2,4 и 3,8 минути (при терминална бъбречна недостатъчност 4,2 минути) и плазмен клирънс между 1,6 и 2,7 l/min. Изчерпването на дипептида е било свързано с еквимоларно нарастване на съответните свободни аминокиселини. Хидролизата вероятно протича предимно екстрацелуларно. Бъбречното елиминиране на N(2)-L-аланил-L-глутамин при постоянна инфузия е под 5%, като по този начин е еднакво с това на инфузираните аминокиселини.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра и хронична токсичност: Дозоопределящи тестове са били проведени при плъхове и кучета за период от 1 до 7 дни. При плъхове, инфузия от 50 ml/kg телесно тегло от 10%, 15%, 20% и 30%-разтвор на N(2)-L-аланил-L-глутамин в продължение на 4 часа дневно е довело до тоничен спазъм, повишена дихателна честота и смърт. Инфузия от 50 ml/kg телесно тегло от 10%-разтвор (5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин/kg телесно тегло) е довело до некротични изменения в мястото на вливане, намаляване на телесното тегло и пожълтяване на бъбреците при плъховете (6 часа/дневно) и до преходно повишение на сърдечната честота при кучетата (8 часа/дневно).

Проведени са проучвания при кучета (8 часа/дневно) и при плъхове (6 часа/дневно) с 0,5 и 1,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин/kg телесно тегло на ден i.v. за 13 седмици и с 4,5 g N(2)-L-аланил-L-глутамин/kg телесно тегло на ден i.v. за 6 седмици.

При кучетата се е появило повръщане. При високата доза са били наблюдавани тонични или тонично-клонични гърчове, повишена саливация, атаксия, седация и латеропозиция.

Мутагенен и карциногенен потенциал: *In vitro* и *in vivo* тестовете не показват наличието на мутагенен потенциал.

Не са били провеждани проучвания за изследване на туморогенния потенциал. Не би трябвало да се очакват карциногенни ефекти.

Репродуктивна токсичност: При проучвания с животни не са наблюдавани признаци на тератогенни или други ембриотоксични или перипостнатални нарушения дори при дози до 1,6 g N(2)-L-аланил-L-глутамин/kg телесно тегло на ден.

Локална поносимост: След повторни инфузии на N(2)-L-аланил-L-глутамин (5 и 10% разтвор) за 13 седмици, са възникнали реакции на непоносимост в местата на инфузия (отоци, побледняване на кожата, некрози) при плъховете и кучетата при доза 0,5 g/kg телесно тегло и по-висока. При плъховете са наблюдавани хистопатологично индуцирани от субстанцията възпалителни реакции с умерено до напълно развит некротичен пурулентен дерматит и остеомаляция в областта на гръбначния стълб, тромбофлебит и перифлебит. При кучетата са наблюдавани периваскуларни възпалителни реакции и рядко запушване на съдовете.

Изследванията проведени на кучета за локална поносимост след еднократно, интраартериално, паравенозно и интрамускулно приложение не дават данни за необичайни реакции на непоносимост при неправилно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции



6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

Да се използва веднага след отваряне на бутилката.

Дипептивен не трябва да се съхранява след прибавяне на други компоненти.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклени бутилки от 50 ml и 100 ml x 1.

Стъклени бутилки от 50 ml и 100 ml x 10.

Тип II безцветно стъкло.

Гумена запушалка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Дипептивен е концентрат за инфузионен разтвор, който не е предназначен за директно приложение. Опаковката и разтворът трябва да се проверяват визуално преди употреба. Да се използва само при условие, че разтворът е бистър, не съдържа никакви частици и целостта на опаковката е запазена.

Само за еднократна употреба.

Добавянето на концентрата към разтвора-носител преди приложението трябва да се извърши при асептични условия.

Трябва да се осигури пълно смесване и съвместимост. Всяко неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли.

Дипептивен се влива в разтвор-носител. За подробности вижте точка 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroner- Strasse 1
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20020591

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2002 г.

Дата на последно подновяване: 07 декември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

