

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dipeptamin® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält:

| Wirkstoff | Menge |
|--------------------------|----------------------|
| N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin | 200,0 mg |
| ± L-Alanin | 82,0 mg |
| ± L-Glutamin | 134,6 mg |
| theoret. Osmolarität | 921 mosmol/l |
| Titrationssazidität | 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**

Dipeptamin 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 beidem 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.

Erwachsene:

Dipeptamin 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 Dipeptamin ist bei der Berechnung zu berücksichtigen. Der Anteil der durch Dipeptamin zugeführten Aminosäuren sollte nicht mehr als ca. 30 % der Gesamtzufuhr an Aminosäuren/Protein betragen.

Tagesdosis:

1,5 ml – 2,5 ml Dipeptamin 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 Dipeptamin für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht.

Maximale Tagesdosis:

2,5 ml Dipeptamin (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 Dipeptamin ergibt sich daraus eine Tagesdosis von mindestens 1,5 g Aminosäuren/Protein pro kg Körpergewicht.

Für die Zufuhr von Dipeptamin und Aminosäuren über die parenterale Ernährungslösung und/oder Protein über die enterale Ernährung ergeben sich daraus beispielhaft 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.

Dipeptamin 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.

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

Patienten mit vollständiger enteraler Ernährung

Dipeptamin wird kontinuierlich während der enteralen Ernährung zugeführt.

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

Patienten mit kombinierter enteraler und parenteraler Ernährung

Die vollständige tägliche Dosierung von Dipeptamin 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 dem zulässigen Anteil der Aminosäuren aus enteraler und parenteraler Ernährung entsprechen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung soll 3 Wochen nicht übersteigen.

Kinder und Jugendliche:

Es sind keine Daten zur Sicherheit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen erhoben worden.

4.3 Gegenanzeigen

Dipeptamin sollte nicht verabreicht werden bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min), schwerer Leberinsuffizienz, Kreislaufversagen, Hypoxie, Multiorganversagen, schwerer metabolischer Azidose oder bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für eine sichere Anwendung sollte die Maximaldosierung von Dipeptamin von 2,5 ml pro kg Körpergewicht und Tag nicht überschritten werden (entspricht 0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin). (siehe Abschnitt 4.2; 4.9 und 5.1).

Dipeptamin sollte nur im Rahmen der klinischen Ernährung eingesetzt werden. Die Dosierung ist limitiert durch die Menge an Protein/Aminosäuren, die durch die Ernährung bereit gestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sollte die klinische Situation eine Ernährung nicht erlauben (Kreislaufversagen, Hypoxie, instabile kritisch kranke Patienten, schwere metabolische Azidose), sollte Dipeptamin nicht verabreicht werden.

Die orale/enterale Aufnahme von Glutaminhaltigen Präparaten in Kombination mit parenteraler Ernährung sollte bei der Berechnung der zu verabreichenden Menge Dipeptamin berücksichtigt werden.

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

Da bislang keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Dipeptamin bei Schwangeren, stillenden Müttern und Kindern vorliegen, wird die Anwendung dieses Produktes nicht für diese Patienten empfohlen.

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

Die Wahl der periphervenösen bzw. der zentralvenösen Applikation hängt von der Osmolarität der zu infundierenden Mischlösung ab. Die allgemein anerkannte Obergrenze für die periphervenöse Infusion ist 800 mosmol/l. Sie hängt jedoch erheblich vom Alter und dem allgemeinen Zustand des Patienten sowie von der Beschaffenheit der peripheren Venen ab.

Erfahrungen über die Anwendung von Dipeptamin über einen längeren Zeitraum als 9 Tage sind begrenzt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher keine bekannt.

Dipeptamin® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dipeptamin 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 bisher keine 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger- Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Die Infusion ist in diesem Fall sofort abzusetzen.

Erfahrungen aus einer Studie mit kritisch kranken Patienten mit mindestens zwei Organversagen bei Einweisung erhielten die maximal zugelassene Dosierung Dipeptamin als Infusion (0,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin/kg/Tag) zusammen mit einer hohen Dosis an enteralem Glutamin (30 g).

Diese Mischung aus Alanyl-Glutamin und Glycyl-Glutamin ohne ausreichende klinische Ernährung zeigte schwere Nebenwirkungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminosäuren, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ATC-Code: B05XB02

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 parenteralen Ernährung besteht, gehen mit einer Verarmung des Organismus an Glutamin einher, der Dipeptamin entgegenwirkt.

In einer großen multizentrischen Studie mit kritisch kranken erwachsenen Patienten mit mindestens zwei Organversagen bei Aufnahme, die zudem beatmet werden mussten, wurde entweder Glutamin allein, Antioxidantien, Glutamin und Antioxidantien, oder Placebo supplementiert.

In den Glutamin-Gruppen erhielten die Patienten parenterales und enterales Glutamin in ihrer jeweils maximal erlaubten Menge, die dadurch die empfohlene Dosis um das 2-fache überstieg.

Die Gesamtsterblichkeit für die Studienpopulation nach 28 Tagen (primärer Endpunkt) war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Allerdings war die 6-Monats-Mortalität (sekundärer Endpunkt) in der retrospektiven Analyse bei solchen Patienten tendenziell erhöht, die die kombinierte sehr hohe Gesamtdosis von Glutamin bei nicht behandelbarem Schock und gleichzeitigem Nierenversagen erhielten; Glutamin wie auch Ernährung im Allgemeinen sollte daher nicht bei nicht behandelbarem Schock und gleichzeitigem Nierenversagen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.9).

Unter diesen besonderen Umständen scheint die Fähigkeit der Patienten, Glutamin zu metabolisieren überschritten gewesen zu sein (siehe auch 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 im Plasma begleitet. Die Hydrolyse erfolgt zum überwiegenden Teil im Intravasalraum, wahrscheinlich vor allem durch membrangebundene Hydrolysen. Die renale Ausscheidung von N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin liegt bei Dauerinfusion unter 5 % und damit in der gleichen Größenordnung wie die infundierten 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%igen, 15%igen, 20%igen 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) vorübergehend eine erhöhte Herzschlagfrequenz.

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 i.v. über 13 Wochen und mit 4,5 g N(2)-L-Alanyl-L-Glutamin/kg KG i.v. über 6 Wochen durchgeführt. Bei den Hunden kam es zu Erbrechen, mit der hohen Dosis außerdem zu tonischen oder tonisch-klonischen Krämpfen, erhöhtem Speichelfluss, Ataxie, Sedierung und Seitenlage.

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 und 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 zeitweilig 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

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit denen im Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Angebrochene Behältnisse sind zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

Auf keinen Fall darf Dipeptamin nach dem Zusatz zu anderen Komponenten 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

Glasflaschen:

1 × 50 ml, 10 × 50 ml
1 × 100 ml, 10 × 100 ml

Glasart II farblos, Gummistopfen

Es werden möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Dipeptamin ist ein Infusionslösungskonzentrat, das nicht direkt verabreicht werden darf. Vor der Anwendung sind das Behältnis und die Lösung visuell zu überprüfen.

Nur verwenden, wenn die Lösung klar und partikelfrei und das Behältnis unbeschädigt ist.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Die Zugabe des Konzentrates zu einer Trägerlösung vor der Verabreichung sollte unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Gründliches Durchmischen und Kompatibilität müssen gewährleistet sein. Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D – 61346 Bad Homburg
Tel.: +49 6172 686 8200
Fax: +49 6172 686 8239
E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

31349.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der erteilung der Zulassung:
März 1995

Datum der Verlängerung der Zulassung:
Mai.2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt