

## 1. Naam van het geneesmiddel

Dipeptiven, concentraat voor oplossing voor infusie.

## 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

1 ml bevat:

<b>Actief bestanddeel</b>	<b>Hoeveelheid</b>
N(2)-L-alanyl-L-glutamine	200 mg (= 82 mg L-alanine, 134,6 mg L-glutamine)
theoretische osmolariteit:	921 mosmol/l
titratie aciditeit:	90 -105 mmol NaOH/l
pH-waarde:	5,4 – 6,0

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. Farmaceutische vorm

Contraat voor oplossing voor infusie  
Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. Klinische gegevens

### 4.1 Therapeutische indicaties

Dipeptiven is geïndiceerd als onderdeel van een klinische voeding bij patiënten met hyperkatabole en/of hypermetabole status. Het dient te worden toegediend samen met parenterale of enterale voeding of een combinatie van beide.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Oplossing voor infusie na menging met een compatibele infusievloeistof.

Mengsels met een osmolariteit groter dan 800 mosmol/l moeten centraal veneus worden geïnfundeerd.

#### Volwassenen

Dipeptiven wordt tegelijkertijd toegediend met parenterale voeding of enterale voeding of een combinatie van beide. De dosering hangt af van de ernst van de katabole status en de aminozuur/eiwitbehoefte.

Een maximale dagdosering van 2 g aminozuren en/of proteïnen per kg lichaamsgewicht dient niet te worden overschreden bij parenterale/enterale voeding. De toevoer van alanine en glutamine via Dipeptiven dient in aanmerking te worden genomen bij de berekening. Het aandeel van de aminozuren/proteïnen uit Dipeptiven dient niet groter te zijn dan circa 30% van de totale toevoer.

#### Dosis per dag

1,5 – 2,5 ml Dipeptiven per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 0,3 – 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine per kg lichaamsgewicht). Dit is gelijk aan 100 tot 175 ml Dipeptiven voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg.

Maximale dagelijkse dosis: 2,5 ml overeenkomend met 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine van Dipeptiven per kg lichaamsgewicht.

De maximale dagelijkse dosering van 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine per kg lichaamsgewicht moet toegediend worden in combinatie met tenminste 1,0 g aminozuren/proteïnen per kg lichaamsgewicht per dag. Met de aminozuren die inbegrepen zijn in Dipeptiven, resulteert dit in een dagelijkse dosis van tenminste 1,5 g aminozuren/proteïnen per kg lichaamsgewicht.

De volgende aanpassingen zijn voorbeelden van de toevoer van Dipeptiven en aminozuren via een oplossing met parenterale voeding en/of proteïnen via een formule van enterale voeding :

Aminozuur/eiwitbehoefte 1,2 g/kg lichaamsgewicht per dag:  
0,8 g aminozuren/proteïnen + 0,4 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine per kg lichaamsgewicht.

Aminozuur/eiwitbehoefte 1,5 g/kg lichaamsgewicht per dag:  
1,0 g aminozuren/proteïnen + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine per kg  
lichaamsgewicht.

Aminozuur/eiwitbehoefte 2 g/kg lichaamsgewicht per dag:  
1,5 g aminozuren/proteïnen + 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine per kg  
lichaamsgewicht.

Dipeptiven is een concentraat voor oplossing voor infusie welke niet bestemd is voor directe toediening.

#### Patiënten met totale parenterale voeding:

De infusiesnelheid hangt af van die van de draagvloeistof en dient 0,1 g aminozuur/kg lichaamsgewicht per uur niet te overschrijden.

Dipeptiven dient voorafgaand aan de toediening gemengd te worden met een compatibele aminozuurbevattende draagvloeistof of een aminozuur bevattende parenterale voeding.

#### Patiënten met totale enterale voeding:

Dipeptiven wordt toegediend via een continu infuus gedurende 20-24 uur per dag. Voor perifere veneuze infusie dient Dipeptiven verdund te worden tot een osmolariteit  $\leq 800$  mosm/l (bijv. 100 ml Dipeptiven + 100 ml zoutoplossing).

#### Patiënten met een combinatie van enterale en parenterale voeding

De volledige dagelijkse dosis van Dipeptiven dient te worden toegediend via parenterale voeding, dit wil zeggen voorafgaand aan de toediening gemengd worden met een compatibele aminozuurbevattende oplossing of een aminozuur bevattende parenterale voeding.

De infusiesnelheid hangt af van die van de draagvloeistof en dient te worden aangepast volgens de verhoudingen van de parenterale en enterale voeding.

#### Duur van de toediening

Dipeptiven mag niet langer dan 3 weken worden gebruikt.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

### **4.3 Contra-indicaties**

Dipeptiven dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (kreatinineklaring < 25 ml/minuut), ernstige leverinsufficiëntie, circulatoire shock, hypoxie, meervoudig orgaanfalen, ernstige metabole acidose of overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voor een veilige toediening mag de maximumdosering Dipeptiven niet hoger zijn dan 2,5 ml (overeenkomend met 0,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine) per kg lichaamsgewicht per dag (zie rubriek 4.2, 4.9 en 5.1).

Dipeptiven mag uitsluitend gebruikt worden als onderdeel van klinische voeding en de dosering wordt gelimiteerd door de hoeveelheid eiwitten/aminozuren geleverd door voeding (zie rubriek 4.2.). Indien de klinische conditie geen voeding toelaat (bijv. Circulatoire shock, hypoxie, onstabiele kritisch zieke patiënten, ernstige metabole acidose), mag Dipeptiven niet toegediend worden.

Orale/enterale inname van glutamine-gesupplementeerde formuleringen in combinatie met parenterale voeding dient meegenomen te worden bij de berekening van de voorgeschreven dosering Dipeptiven.

Het wordt geadviseerd regelmatig de leverfunctieparameters te controleren bij patiënten met gecompenseerde leverinsufficiëntie.

Omdat er op dit moment onvoldoende gegevens zijn over de toediening van Dipeptiven aan zwangere vrouwen, moeders die borstvoeding geven en kinderen, wordt de toediening van dit product aan deze patiëntengroepen niet aanbevolen.

Serumelectrolyten, serumosmolariteit, vochtbalans en de zuur-base status, creatinineklaring en ureum dienen te worden gecontroleerd evenals de enzymen alkalische fosfatase, GPT en GOT (leverfunctietesten) en er moet worden gelet op mogelijke symptomen van hyperammoniëmie.

De keuze voor een perifere of een centrale vene hangt af van de uiteindelijke osmolariteit van het mengsel. De algemeen aanvaarde grens voor perifere infusie is ongeveer 800 mosm/l maar deze varieert aanzienlijk met leeftijd en algehele conditie van de patiënt en de toestand van de perifere venen.

De ervaring met het gebruik van Dipeptiven bij perioden langer dan 9 dagen is beperkt.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interacties zijn op dit moment niet bekend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Als gevolg van een tekort aan ervaring, dient Dipeptiven niet gebruikt te worden gedurende de zwangerschap en de borstvoeding.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Niet bekend, wanneer wordt toegediend zoals voorgeschreven.

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Bij een te snelle infusie van Dipeptiven kunnen, net als bij andere infusievloeistoffen, koude rillingen, misselijkheid en braken optreden.

In dit geval dient de infusie onmiddellijk te worden gestaakt.

Uit ervaringen tijdens een studie bij kritisch zieke patiënten waarbij ten minste twee organen waren uitgevallen op het moment van opname, die de maximale dagelijkse intraveneuze infusie van Dipeptiven (0,5 g alanyl-glutamine/kg/dag) hebben gekregen in combinatie met een hoge dosering enteraal glutamine (30 g) dat gegeven werd als een mengsel van alanyl-glutamine en glycyl-glutamine en zonder gebruikelijke klinische voeding, blijkt een toename van ernstige bijwerkingen.

### **5. Farmacologische eigenschappen**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: aminozuren - concentraat voor oplossing voor parenterale voeding,  
ATC-code: B05XB02.

Het dipeptide N(2)-L-alanyl-L-glutamine wordt endogeen gesplitst in de aminozuren glutamine en alanine; hierdoor wordt glutamine geleverd met de infusievloeistoffen voor parenterale voeding. De vrijgekomen aminozuren worden opgenomen in de lichaamsvoorraad net als de aminozuren afkomstig uit voeding, en worden

gemetaboliseerd overeenkomstig de behoefte. Vele ziekte-toestanden, waarin klinische voeding is geïndiceerd, gaan vergezeld van een glutaminedepletie.

In een grote multi-centrum-studie bij kritisch zieke volwassen patiënten waarbij ten minste twee organen waren uitgevallen bij opname en die mechanisch beademd werden, werd of alleen glutamine, of antioxidanten, of glutamine en antioxidanten, of placebo toegediend. In de glutamine groepen kregen de patiënten parenteraal en enteraal glutamine in de maximale toegestane hoeveelheden, die twee maal de aanbevolen dosering overschreden. Over het geheel, was er geen statistisch significant verschil in de mortaliteit voor de gehele studiepoulatie na 28 dagen, het primaire eindpunt. Echter, de 6-maands mortaliteit, in een retrospectieve analyse, vertoonde een stijgende tendens bij patiënten die een hoge totale dosis glutamine kregen tijdens een persisterende shock en nierfalen: glutamine en voeding dient niet gebruikt te worden bij persisterende shock in combinatie met nierfalen (zie rubriek 4.9).

Onder deze specifieke omstandigheden lijkt de capaciteit van de patiënt om glutamine te metaboliseren uitgeput te zijn (zie tevens rubriek 4.4).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

N(2)-L-alanyl-L-glutamine wordt na infusie snel gesplitst in alanine en glutamine. Bij de mens werden halfwaardetijden tussen 2,4 en 3,8 minuten (bij terminale nierinsufficiëntie 4,2 min) en een plasmaklaring tussen 1,6 en 2,7 l/min bepaald. Het verdwijnen van het dipeptide ging gepaard met een equimolaire toename van vrije aminozuren. Hydrolyse vindt waarschijnlijk uitsluitend plaats in de extracellulaire ruimte. Renale eliminatie van N(2)-L-alanyl-L-glutamine tijdens constante infusie is onder de 5% en is dus hetzelfde als dat van geïnfundeerde aminozuren.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Acute en subchronische toxiciteit: Een matrix van "dosage finding" testen werd uitgevoerd op ratten en honden gedurende 1 tot 7 dagen. Bij de rat leidde infusie van 50 ml/kg lichaamsgewicht van een 10%, 15%, 20% en 30% oplossing van N(2)-L-alanyl-L-glutamine gedurende 4 u/dag tot tonische spasmen, versnelde ademhaling en de dood. Infusie van 50 ml/kg lichaamsgewicht van een 10% oplossing (5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine/kg lichaamsgewicht) resulteerde in necrotische gebieden rond de infusieplaats, een afgenomen lichaamsgewicht en geelkleuring van de nieren in de ratten (6 u/dag), en een tijdelijke verhoogde hartslag in de hond (8 u/dag).

Onderzoekingen werden uitgevoerd bij honden (8 u/dag) en bij ratten (6 u/dag) met 0,5 en 1,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine/kg lichaamsgewicht per dag i. v. gedurende 13 weken en met 4,5 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine/kg lichaamsgewicht per dag i. v. gedurende 6 weken.

Bij de honden trad braken op. Met de hoge dosis werden tonische en tonisch-clonische krampen, verhoogde speekselafscheiding, ataxie, sedatie en laterale positie waargenomen.

Mutagene en carcinogene potentie: In vitro en in vivo testen gaven geen aanwijzingen voor mutagene eigenschappen.

Studies met onderzoekingen naar de carcinogene potentie werden niet uitgevoerd. Carcinogene effecten zijn niet te verwachten.

Reproductie-toxiciteit: In dierproeven konden geen aanwijzingen voor teratogene of andere embryotoxische en peripostnatale beschadigingen worden waargenomen tot een dosering van 1,6 g N(2)-L-alanyl-L-glutamine/kg lichaamsgewicht per dag.

Lokale tolerantie: Na herhaalde i. v infusie van N(2)-L-alanyl-L-glutamine (5 en 10% oplossing) gedurende 13 weken, traden intolerantiereacties op bij de infusieplaats (zwellingen, verkleuringen, necrosen) in de rat en de hond vanaf 0,5 g/kg lichaamsgewicht en hoger. Histopathologische, substantie-geïnduceerde inflammatoire reacties met milde tot volledig ontwikkelde dermatitis purulentus necroticans en osteomalacie van de staartwervel, thrombophlebitis en periphlebitis werden waargenomen in de ratten. In de hond werden perivasculaire inflammatoire reacties en, in incidentele gevallen, vaatblokkade waargenomen.

De testen uitgevoerd bij de hond op locale tolerantie na een eenmalige, intra-arteriële, paraveneuze en intramusculaire toediening gaven geen aanwijzingen voor ongebruikelijke intolerantiereacties bij incorrecte toediening

## **6. Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dipeptiven mag enkel gemengd worden met andere geneesmiddelen waarvan de verenigbaarheid werd aangetoond (zie rubriek 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking).

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na openen moet de flacon direct gebruikt worden.

Dipeptiven mag niet bewaard worden na toevoeging van andere componenten.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en Inhoud van de verpakking**

Glazen flacons:

1 x 50 ml, 10 x 50 ml

1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Type II, kleurloos glas.

Rubber stop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dipeptiven is een concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie welke niet is bestemd voor directe toediening. De container en de oplossing moeten voor gebruik visueel geïnspecteerd worden. Gebruik alleen heldere oplossingen die vrij zijn van deeltjes en onbeschadigde containers. Alleen voor éénmalig gebruik.

Voorafgaand aan de toediening moet de toevoeging van het concentraat aan de draagvloeistof onder aseptische omstandigheden plaatsvinden.

Grondig mengen en compatibiliteit moet gegarandeerd zijn. Ongebruikte vloeistof moet worden weggegooid.

Dipeptiven wordt geïnfundeed met de draagvloeistof. Zie rubriek 4.2 voor verdere details.

## **7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Fresenius Kabi Nederland B.V.  
Amersfoortsweg 10E  
3712 BC Huis ter Heide

## **8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

In het register ingeschreven onder RVG 19489

## **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/ hernieuwing van de vergunning**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 1996.

Datum van hernieuwing van de vergunning: 29 maart 2010.

## **10. Datum van herziening van de tekst**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 en 4.4: 19 april 2023