

Dipeptiven

**Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Solução injetável
200 mg/mL**

DIPEPTIVEN
alanilglutamina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Forma farmacêutica e apresentações:

Solução injetável

DIPEPTIVEN (alanilglutamina 200 mg/mL): Caixa contendo 10 frascos de vidro com 50 mL.

DIPEPTIVEN (alanilglutamina 200 mg/mL): Caixa contendo 10 frascos de vidro com 100 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

Composição:

Cada 1 mL contém:

alanilglutamina.....200 mg (20%)

água para injetáveis q.s.p.....1,0 mL

Excipiente: água para injetáveis.

Osmolaridade teórica.....921 mosmol/L

Titulação por acidez.....90 – 105 mmol NaOH/L

Valor de pH.....5,4 – 6,0

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é indicado como parte de um regime de nutrição clínica em pacientes em estado hipercatabólico e/ou hipermetabólico. Deve ser administrado em conjunto com nutrição parenteral ou oral ou uma combinação de ambos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Influência na economia de nitrogênio

O primeiro estudo clínico com um dipeptídeo de glutamina sintético foi realizado em 1986 em pacientes submetidos à ressecção eletiva do cólon ou do reto. Infusão de nutrição parenteral com suplementação de Ala-Gln por 5 dias resultou em uma melhora do balanço de nitrogênio em cada dia de pós-operatório, em comparação com controles recebendo NP isoprotéicas e isoenergéticas sem dipeptídeo^{1, 2}. A melhora no equilíbrio da rede de nitrogênio foi associada com a manutenção da quantidade de glutamina intracelular, enquanto que em pacientes que receberam a solução de controle os níveis de glutamina intracelular foram sensivelmente reduzidos quando comparados aos valores pré-operatórios. O dipeptídeo não foi detectado no plasma e no músculo, e as concentrações plasmáticas dos aminoácidos não diferiram entre os grupos de tratamento. A infusão da solução foi livre de quaisquer efeitos adversos, com a recuperação pós-operatória normal para cada paciente.

Desde o primeiro estudo, muitos estudos clínicos têm demonstrado melhora na economia de nitrogênio e manutenção da concentração de glutamina intracelular com suplementação com dipeptídeos de glutamina^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}.

Influência na função intestinal

Como em experimentos animais, pode ser demonstrado em estudos clínicos que a nutrição parenteral total pode evitar a atrofia intestinal relacionada a trauma, conhecida por estar associada à nutrição parenteral total sem glutamina. Em pacientes com doença inflamatória do intestino e doença neoplásica, a permeabilidade do intestino pode ser mantida e a altura das vilosidades mantida com a suplementação de Ala-Gln e Gly-Gln.

Em outro estudo, a nutrição parenteral total suplementada por Ala-Gln manteve a capacidade de absorção (demonstrada pelo teste de absorção de D-xilose) em uma porção proximal do intestino delgado em pacientes em

estado crítico, comparado com pacientes recebendo nutrição parenteral total sem glutamina¹². Em uma investigação em 30 pacientes gravemente queimados, a suplementação de Ala-Gln (0,5 g/kg PC/d, correspondendo a 0,35 g Gln/kg PC/d) melhorou o nível de glutamina no plasma, diminuindo a permeabilidade intestinal e os níveis de endotoxinas plasmáticas e melhorou a cicatrização após enxerto de pele¹³. Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, os resultados com suplementação de dipeptídeos de glutamina em altas doses (50 g Gly-Gln correspondendo a 36 g de glutamina) foram comparados com aqueles recebendo nutrição parenteral total padrão. Melhora significativa na absorção gastrointestinal e melhora na permeabilidade do intestino delgado foram demonstradas com glutamina. Houve também menos episódios de febre no grupo recebendo glutamina comparado com os controles. A quantificação do efeito da glutamina no trato gastrointestinal foi uma importante contribuição feita por estes investigadores¹⁴. Dado que o intestino grosso abriga muito mais bactéria que o duodeno, jejuno ou íleo, a manutenção de uma barreira intacta às colônias pode ser crucial. O postulado de que a glutamina ou dipeptídeos de glutamina exercem efeitos benéficos à mucosa é fortemente apoiado pelos resultados de um estudo em que biópsias de um íleo humano normal, colón proximal e o reto sigmoide foram incubados com glutamina, Ala-Gln e solução salina. Glutamina e Ala-Gln estimularam a proliferação das células da vilosidade; o efeito trópico foi restrito aos compartimentos basais da vilosidade¹⁵. A ligação entre a depleção, glutamina e diminuição da função intestinal foi recentemente revisada¹⁶.

Desfecho clínico em pacientes que receberam transplante da medula óssea e doenças hematológicas

Em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea recebendo nutrição parenteral total enriquecida com glutamina (0,57g de glutamina/kg/d), a mortalidade pós-transplante foi diminuída com a suplementação da glutamina: a incidência de infecções clínicas, total e colonização microbiana específica e a duração da interação foram reduzidas comparadas com controles isoenergético e isoproteico¹⁷. Pacientes recebendo nutrição intravenosa com suplementação de glutamina apresentaram melhora no humor como demonstrado pelo questionário de perfil de estado de humor, quantificando o grau de tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão. É postulado que a glutamina pode influenciar nos sentimentos de bem estar do paciente tanto diretamente por afetar os neurotransmissores do SNC como por seu efeito na condição das proteínas¹⁸. Por outro lado, usando um protocolo similar em pacientes ambos com neoplasia hematológica e tumores sólidos, e ambos com transplante de medula óssea alogênica e autóloga, o índice de bactérias positiva, infecções clínicas e mortalidade não foram diferentes entre os grupos controle e suplementados com glutamina¹⁹. No entanto, como no estudo anterior, a duração da internação depois do transplante de medula óssea foi menor em pacientes recebendo glutamina.

As medidas terapêuticas associadas ao transplante de medula óssea, como quimioterapia e/ou irradiação total do corpo, são acompanhadas pela complicação comum da doença hepática veno-oclusiva (VOD). A VOD é caracterizada comprovadamente por uma profunda depleção da glutatona no fígado, associada com um grave acúmulo de bilirrubina e edema extracelular²⁰. Uma conduta terapêutica foi sugerida por Nattakom et al. fornecendo glutamina e vitamina E²¹. Esta terapia também foi aplicada na rotina clínica resultando na normalização da concentração da bilirrubina e edema dos pés. Estes autores afirmam que as infusões de glutamina/dipeptídeo de glutamina durante o transplante de medula óssea preservam a função hepática^{21, 22}.

Em pacientes hematológicos não selecionados com quimioterapia não intensiva não houve diferenças no período neutrogênico, febre, antibióticos extra e níveis de toxicidade, exceto pelo ganho com suplementação com Ala-Gln (40g por dia) comparado com pacientes controle, recebendo nutrição isoproteica²³.

Em contraste, foi observado um efeito positivo sobre a reconstituição de linfócitos e da gravidade da mucosite com a nutrição parenteral enriquecida com glutamina/dipeptídeo de glutamina, após transplante autólogo de células-tronco do sangue²⁴. Foi observada uma aceleração da recuperação de leucócitos após o tratamento de quimioterapia intensiva também em pacientes que sofrem de leucemia aguda e recebendo nutrição parenteral total suplementada com glutamina²⁵.

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, a suplementação oral e parenteral de glutamina foi avaliada em 66 pacientes que receberam transplante de medula óssea. Infelizmente, os autores não distinguem entre enteral (via oral) e nutrição parenteral total. No entanto, a possível melhora da sobrevivência a longo prazo é sugerida pelos resultados no material misto.

Associação com terapia de nutrição enteral

Glutamina é o precursor metabólico da glutatona, o mais importante antioxidante em células humanas, que é conhecido por ter sua quantidade diminuída durante doenças severas. Esse estudo duplo-cego foi conduzido em 40 pacientes com trauma em UTI que receberam infusão central venosa de Dipeptiven (0,5 g/kg/dia alanilglutamina) ou placebo (solução salina) por 7 dias. Dipeptiven levou a um aumento significativo de níveis

totais de glutatona no plasma quando comparado com o grupo controle e, por isso, pode ter diminuído a suscetibilidade de tecidos a danos oxidativos. Diferenças nos parâmetros dos desfechos não atingiram significância estatística. Todos os pacientes receberam nutrição enteral padrão via sonda nasoduodenal após 24h do início da admissão²⁶.

Associação com terapia de nutrição enteral e parenteral combinadas

Pacientes idosos com sepse severa receberam um regime de nutrição padrão (enteral + parenteral) e Dipeptiven (grupo de estudo, n=55, dose de glutamina 10g/dia correspondendo a $0,19 \pm 0,02$ g/kg/dia de glutamina e a aproximadamente 0,3 g/kg/dia de alanilglutamina) ou um regime de nutrição padrão isonitrogenado (grupo controle, n=55) por 28 dias. Houve um aumento significativo na expressão de HLA-DR no grupo de estudo, assim como uma diminuição na proteína-C reativa sérica e na pontuação APACHE-II e MODS. Os autores concluíram que nutrição rica em glutamina pode regular para baixo a resposta inflamatória em pacientes idosos com sepse. No grupo de estudo, Dipeptiven foi administrada como uma infusão separada. Sete dos 55 pacientes receberam terapia de nutrição parenteral e 48 receberam uma combinação de nutrição enteral e parenteral²⁷.

Referências Bibliográficas

1. Fürst, P., S. Albers, P. Stehle, L. Pollack, N. Mertes and C. Puchstein (1988). "Parenteral use of L-alanyl-L-glutamine (Ala- Gln) and glycyl-L-tyrosine (Gly-Tyr) in postoperative patients." *Clin Nutr* 7: S41(abst).
2. Stehle, P., J. Zander, N. Mertes, S. Albers, C. Puchstein, P. Lawin and P. Furst (1989). "Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery." *Lancet* 1(8632): 231-3.
3. Hammarqvist, F., J. Wernerman, A. von der Decken and E. Vinnars (1990). "Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle." *Ann Surg* 212(5): 637-44.
4. Jiang, Z. M., J. D. Cao, X. G. Zhu, W. X. Zhao, J. C. Yu, E. L. Ma, X. R. Wang, M. W. Zhu, H. Shu and Y. W. Liu (1999). "The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23(5 Suppl): S62-6.
5. Jiang, Z. M., L. J. Wang, Y. Qi, T. H. Liu, M. R. Qiu, N. F. Yang and D. W. Wilmore (1993). "Comparison of parenteral nutrition supplemented with L-glutamine or glutamine dipeptides." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17(2): 134-41.
6. Li, J., B. K. King, P. G. Janu, K. B. Renegar and K. A. Kudsk (1998). "Glycyl-L-glutamine- enriched total parenteral nutrition maintains small intestine gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22(1): 31-6.
7. Mertes, N., C. Schulzki, C. Goeters, G. Winde, S. Benzing, K. S. Kuhn, H. Van Aken, P. Stehle and P. Furst (2000). "Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study." *Clin Nutr* 19(6): 395-401.
8. Morlion, B. J., P. Stehle, P. Wachtler, H. P. Siedhoff, M. Koller, W. Konig, P. Furst and C. Puchstein (1998). "Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, doubleblind, controlled study." *Ann Surg* 227(2): 302-8.
9. Neri, A., F. Mariani, A. Piccolomini, M. Testa, G. Vuolo and L. Di Cosmo (2001). "Glutamine-supplemented total parenteral nutrition in major abdominal surgery." *Nutrition* 17(11-12): 968-9.
10. Petersson, B., A. von der Decken, E. Vinnars and J. Wernerman (1994). "Long-term effects of postoperative total parenteral nutrition supplemented with glycylglutamine on subjective fatigue and muscle protein synthesis." *Br J Surg* 81(10): 1520-3.
11. Song, J. X., X. H. Tu, L. Wang and C. J. Li (2004). "Glutamine-supplemented parenteral nutrition in patients with colorectal cancer." *Clin Nutr Suppl* Vol 1, Issue 1.
12. Tremel, H., B. Kienle, L. S. Weilemann, P. Stehle and P. Furst (1994). "Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill." *Gastroenterology* 107(6): 1595-601.
13. Zhou, Y. P., Z. M. Jian, Y. H. Sun, G. Z. He and H. Shu (2004). "The effects of glutamine dipeptide on plasma glutamine levels, gut permeability, plasma endotoxin levels and outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double- blind, controlled clinical trial." *Clin Nutr Suppl* Vol 1, Issue 1.
14. Poynton, C. H., T. Maughan and M. Elia (1995). "Glycyl-L-glutamine reduces gut toxicity in bone marrow transplantation." *Blood* 86: 586.
15. Scheppach, W., C. Loges, P. Bartram, S. U. Christl, F. Richter, G. Dusel, P. Stehle, P. Fuerst and H. Kasper (1994). "Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon." *Gastroenterology* 107(2): 429-34.

16. Soeters, P. B. (1996). "Glutamine: the link between depletion and diminished gut function?" *J Am Coll Nutr* 15(3): 195-6.
17. Ziegler, T. R., L. S. Young, K. Benfell, M. Scheltinga, K. Hortos, R. Bye, F. D. Morrow, D. O. Jacobs, R. J. Smith, J. H. Antin and et al. (1992). "Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study." *Ann Intern Med* 116(10): 821-8.
18. Young, L. S., R. Bye, M. Scheltinga, T. R. Ziegler, D. O. Jacobs and D. W. Wilmore (1993). "Patients receiving glutamine-supplemented intravenous feedings report an improvement in mood." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17(5): 422-7.
19. Schloerb, P. R. and M. Amare (1993). "Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, doubleblind study)." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17(5): 407-13.
20. Brown, S. A., A. Goringe, C. Fegan, S. V. Davies, J. Giddings, J. A. Whittaker, A. K. Burnett and C. H. Poynton (1998). "Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation." *Bone Marrow Transplant* 22(3): 281-4.
21. Nattakom, T. V., A. Charlton and D. W. Wilmore (1995). "Use of vitamin E and glutamine in the successful treatment of severe veno-occlusive disease following bone marrow transplantation." *Nutr Clin Pract* 10(1): 16-8.
22. Goringe, A. P., S. Brown, U. O'Callaghan, J. Rees, S. Jebb, M. Elia and C. H. Poynton (1998). "Glutamine and vitamin E in the treatment of hepatic veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy." *Bone Marrow Transplant* 21(8): 829-32.
23. van Zaanen, H. C., H. van der Lelie, J. G. Timmer, P. Furst and H. P. Sauerwein (1994). "Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy- induced toxicity." *Cancer* 74(10): 2879-84.
24. Piccirillo, N., S. De Matteis, L. Laurenti, P. Chiusolo, F. Sora, M. Pittiruti, S. Rutella, S. Cicconi, A. Fiorini, G. D'Onofrio, G. Leone and S. Sica (2003). "Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis." *Haematologica* 88(2): 192-200.
25. Scheid, C., K. Hermann, G. Kremer, A. Holsing, G. Heck, M. Fuchs, D. Waldschmidt, H. J. Herrmann, D. Sohngen, V. Diehl and A. Schwenk (2004). "Randomized, doubleblind, controlled study of glycyl-glutamine dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy." *Nutrition* 20(3): 249-54.
26. Eroglu A. "The effect of intravenous alanyl-glutamine supplementation on plasma glutathione levels in intensive care unit trauma patients receiving enteral nutrition: the results of a randomized controlled trial." *Anesth Analg* 2009; 109:502-505
27. Cai, G. Yan, J. Zhang, Z. Yu, Y. "Immunomodulatory effects of glutamine enriched nutritional support in elderly patients with severe sepsis: a prospective, randomized, controlled study." *J Organ Dysfunc* 2008; 4(1):31-37

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é um concentrado de nutriente suplementar à terapia nutricional parenteral, que, por ligação peptídica, é composto pelos aminoácidos alanina e glutamina. O dipeptídeo alanilglutamina é rapidamente metabolizado em glutamina e alanina, fornecendo a glutamina em soluções de infusão para nutrição parenteral. Os aminoácidos são distribuídos às diversas partes do organismo e metabolizados de acordo com as suas necessidades. É comum a depleção de glutamina nas variadas condições patológicas.

Em um grande estudo multicêntrico, pacientes adultos gravemente enfermos com pelo menos duas falências de órgãos na admissão e exigindo ventilação mecânica receberam suplementação de glutamina isolada, antioxidantes, glutamina e antioxidantes ou placebo. Nos grupos de glutamina, os pacientes concomitantemente receberam glutamina parenteral e enteral em suas quantidades máximas permitidas excedendo a dose recomendada em duas vezes. No geral, a mortalidade para toda a população do estudo aos 28 dias (desfecho primário), não foi estatisticamente e significativamente diferente entre os grupos. Contudo, a mortalidade aos 6 meses, numa análise retrospectiva, estava tendencialmente aumentada em pacientes recebendo a dose total combinada com uma dose muito alta de glutamina durante choque não compensado e insuficiência renal. A glutamina e nutrição não devem ser usadas em choque não compensado acompanhado de insuficiência renal. Nestas circunstâncias específicas, a capacidade do paciente para metabolizar a glutamina parece ter sido excedida.

Propriedades farmacocinéticas

A alanilglutamina é rapidamente metabolizada, após a infusão, em alanina e glutamina. No homem, a meia-vida é entre 2,4 e 3,8 minutos (em quadro de insuficiência renal terminal é 4,2 minutos) e o *clearance* é entre 1,6 e 2,7 L/minuto. O desaparecimento do dipeptídeo vem acompanhado pelo aumento equimolar dos aminoácidos livres. A hidrólise ocorre exclusivamente no espaço extracelular. A eliminação renal da alanilglutamina sob infusão contínua é menor que 5% e, portanto, a mesma de outros aminoácidos administrados por infusão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é contraindicado para administração em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina < 25 mL/minuto), insuficiência hepática severa, choque circulatório, hipóxia, falência múltipla de órgãos, acidose metabólica severa ou hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos outros componentes da fórmula. É também contraindicado em pacientes com uremia ou encefalopatia hepática resultante da insuficiência renal ou hepática. Faz-se necessário o acompanhamento regular dos parâmetros de função hepática em pacientes com insuficiência hepática compensada.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Crianças

Devido à insuficiência de dados sobre segurança e eficácia, a administração de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) em pacientes pediátricos é contraindicada.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para uma administração segura, a dose máxima de Dipeptiven não deve exceder 2,5 ml (correspondendo a 0,5 g de alanilglutamina) por kg de peso corpóreo por dia. Dipeptiven só deve ser utilizado como parte da nutrição clínica e a sua dosagem é limitada pela quantidade de proteínas/aminoácidos fornecidos pela nutrição (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 10. SUPERDOSE). Sempre que a condição clínica não permitir a nutrição (por exemplo, choque circulatório, hipóxia, pacientes críticos instáveis, acidose metabólica grave) Dipeptiven não deve ser administrado.

A ingestão oral/enteral de fórmulas suplementadas com glutamina em combinação com nutrição parentérica deve ser levada em consideração para o cálculo da dose prescrita de Dipeptiven.

Aconselha-se acompanhar regularmente os parâmetros da função hepática em pacientes com insuficiência hepática compensada.

Monitorar os níveis plasmáticos de eletrólitos, de osmolaridade, do balanço hídrico, do equilíbrio ácido-básico, *clearance* de creatinina, ureia, assim como marcadores de lesão hepatocítica (fosfatase alcalina, ALT, AST) e possíveis sintomas de hiperamonemia.

Deve-se também monitorar os níveis de bilirrubina.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em Idosos

Não há recomendações especiais de administração para estes grupos de pacientes. No entanto, sabe-se que a solução de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é substancialmente excretada pelo rim. Desta forma, o risco de reações tóxicas a este medicamento pode aumentar neste grupo de pacientes, já que são mais propensos a problemas renais.

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) deve ser administrado e monitorado com cautela em pacientes idosos.

Gravidez e lactação

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas. Como atualmente os dados são insuficientes sobre a administração de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) em mulheres grávidas e lactantes, o uso

do medicamento nestes pacientes não é recomendado.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução

- Mutagenicidade: testes *in vitro* e *in vivo* não indicaram potencial mutagênico.

- Reprodução: em pesquisa com animais, não há indícios de teratogenicidade ou outra embriotoxicidade e lesões peri/pós-natal puderam ser observadas com uma dosagem de até 1,6 g alanilglutamina/kg peso corpóreo/dia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações medicamentosas até o momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura não superior a 25°C. Armazenar na embalagem original.

Desde que armazenado sob condições adequadas, DIPEPTIVEN (alanilglutamina) tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução de uso único. Após a abertura do recipiente, a solução deve ser administrada imediatamente. O conteúdo não utilizado deve ser descartado.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é uma solução concentrada e deve ser diluída antes da administração por veia periférica. A escolha da administração por veia central ou periférica depende da osmolaridade final da mistura. O limite geralmente aceito para administração periférica é de cerca de 800 mOsmol/L, mas pode variar consideravelmente com a idade, condições gerais do paciente e com as características da veia periférica. Soluções de misturas com osmolaridade acima de 800 mOsmol/L devem ser infundidas por via central venosa.

Antes da preparação

Verificar se a solução está límpida, incolor e isenta de partículas visíveis, se o frasco está danificado ou com vazamento da solução. Não utilizar após o prazo de validade.

A adição do concentrado à solução carreadora de aminoácidos deve ser realizada antes da infusão sob condições assépticas garantindo que o concentrado foi bem dispersado. A compatibilidade e homogeneização da mistura devem ser asseguradas.

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via intravenosa, sob o risco de perda da eficácia terapêutica.

Posologia

Adultos

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é administrado em paralelo com nutrição parenteral ou oral ou uma combinação de ambos. A dose de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) depende da gravidade do estado catabólico e da necessidade de aminoácidos/proteínas do paciente. A dose diária máxima de aminoácidos totais, para nutrição parenteral/enteral, é de 2 g/kg de peso corpóreo. O suplemento de alanina e glutamina via DIPEPTIVEN

(alanilglutamina) deve ser considerado no cálculo de aminoácidos totais e não deve exceder aproximadamente 30% do suplemento total de aminoácidos/proteínas.

Dose diária

Em geral, preconiza-se a dose diária de 1,5 – 2,5 mL de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,3 - 0,5 g alanilglutamina/kg de peso corpóreo). Isso equivale a 100 – 175 mL de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) para um paciente de 70 kg.

Dose máxima diária: 2,5 mL ou 0,5 g de alanilglutamina do DIPEPTIVEN (alanilglutamina) /kg de peso corpóreo.

A dose diária máxima de 0,5 g de alanilglutamina por kg de peso corpóreo deve ser administrada em combinação com no mínimo 1,0 g de aminoácidos/proteína por kg de peso corpóreo por dia. Com a inclusão de aminoácidos provenientes de DIPEPTIVEN (alanilglutamina), resulta-se numa dose diária de no mínimo 1,5 g de aminoácidos/proteína por kg de peso corpóreo.

Os seguintes ajustes são exemplos para a suplementação com DIPEPTIVEN (alanilglutamina) e aminoácidos via solução de nutrição parenteral, e/ou proteína via fórmula de nutrição enteral:

Necessidade de aminoácidos de 1,2 g/kg de peso corpóreo/dia:
0,8 g de aminoácidos/proteína + 0,4 g de alanilglutamina/kg de peso corpóreo/dia.

Necessidade de aminoácidos de 1,5 g/kg de peso corpóreo/dia:
1,0 g de aminoácidos/proteína + 0,5 g de alanilglutamina/kg de peso corpóreo/dia.

Necessidade de aminoácidos de 2,0 g/kg de peso corpóreo/dia:
1,5 g de aminoácidos/proteína + 0,5 g de alanilglutamina/kg de peso corpóreo/dia.

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é uma solução para infusão concentrada que não deve ser administrada diretamente. **O conteúdo não utilizado deve ser descartado.**

Pacientes com nutrição parenteral total

A velocidade de infusão depende da solução carreadora e não deve exceder 0,1 g de aminoácidos/kg de peso corpóreo/hora. DIPEPTIVEN (alanilglutamina) deve ser misturado previamente à administração com uma solução carreadora de aminoácidos compatível ou com um regime de infusão contendo aminoácidos.

Pacientes com nutrição enteral total

DIPEPTIVEN (alanilglutamina) é continuamente infundido por 20-24 horas por dia. Para infusão periférica venosa, dilua DIPEPTIVEN (alanilglutamina) a uma osmolaridade ≤ 800 mOsmol/L (p.ex. 100 mL de DIPEPTIVEN + 100 mL de solução salina).

Pacientes com nutrição enteral e parenteral combinada

A dose total diária de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) deve ser administrada com nutrição parenteral, misturada com uma solução de aminoácidos compatível ou com um regime de infusão contendo aminoácidos previamente à administração.

A taxa de infusão depende da solução carreadora e deve ser ajustada de acordo com as proporções das nutrições parenteral e enteral.

Duração do tratamento

A duração do tratamento não deve exceder 3 semanas.

Experiência com o uso de DIPEPTIVEN (alanilglutamina) por mais de 9 dias é limitada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Caso o DIPEPTIVEN (alanilglutamina) não seja utilizado na forma recomendada, reações adversas podem acontecer.

Se administrado acima da velocidade de infusão indicada, assim como outras soluções injetáveis, pode causar calafrio, náusea e vômito. A infusão deve ser interrompida imediatamente neste caso.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Se administrado acima da velocidade de infusão indicada, assim como outras soluções injetáveis, pode causar calafrio, náusea e vômito. A infusão deve ser interrompida imediatamente nesse caso.

Um estudo realizado com pacientes gravemente enfermos com pelo menos duas falências de órgãos na admissão, recebendo a infusão intravenosa diária máxima aprovada de Dipeptiven (0,5 g de alanilglutamina/kg/dia) juntamente com uma alta dose de glutamina enteral (30 g) fornecida como uma mistura de alanilglutamina e glicilglutamina e sem nutrição clínica adequada, demonstrou um aumento de efeitos colaterais graves.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS 1.0041.9926

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Graz - Áustria

Embalado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Werndorf - Áustria

Importado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J. 49.324.221/0001-04 – Indústria Brasileira

SAC 0800 707 3855

Uso restrito a hospitais

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/11/2023.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/11/2023	-	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	Todas
							3. Características farmacológicas 4. Contraindicação 5. Advertências e precauções 10. Superdose	VPS	Todas

23/04/2021	1561546/21-4	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas
25/01/2016	1197482/16-6	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/01/2016	1167452/16-1	10133 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de embalagem secundária	15/01/2016	Dizeres Legais	VP e VPS	Todas
26/10/2015	0939261/15-1	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2014	1031143/14-2	10228- ESPECÍFICO - Alteração de posologia	28/09/2015	Como devo usar este medicamento? Posologia e modo de usar	VP e VPS	Todas
26/10/2015	0939261/15-1	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2014	1031143/14-2	10228- ESPECÍFICO - Alteração de posologia	28/09/2015	Como devo usar este medicamento? Posologia e modo de usar	VP e VPS	Todas
14/01/2015	0032176/15-1	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP e VPS	Todas
06/02/2014	0091992/14-6	10461 - Incl Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas