

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIPEPTIVEN, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

N(2) – L-alanyl-L-glutamine*..... 20 g

* quantité correspondant à : 8,20 g de L-alanine

13,46 g de L-glutamine

Pour 100 ml

Osmolarité : 921 mOsm/l

Titre d'acidité : 90-105 mmol NaOH/l

pH : 5,4 – 6,0

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce produit est indiqué lors d'une nutrition artificielle chez des patients de réanimation nécessitant un apport en glutamine. Il doit être administré en complément d'une nutrition parentérale ou d'une nutrition entérale ou d'une combinaison des deux.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dipeptiven est une solution pour perfusion à diluer avant administration dans une solution pour perfusion compatible.

Les mélanges pour perfusion ayant une osmolarité supérieure à 800 mosmol/l doivent être administrés exclusivement par voie centrale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été établie.

Population Adulte

Dipeptiven est administré en complément d'une nutrition parentérale ou entérale ou d'une combinaison des deux.

La posologie est fonction de la sévérité de l'état catabolique et du besoin en acides aminés/protéines.

Il est conseillé de ne pas dépasser une posologie maximale quotidienne de 2 g d'acides aminés et/ou de protéines par kg de poids corporel lors de l'administration d'une nutrition parentérale et/ou entérale. L'apport d'alanine et de glutamine par Dipeptiven ne doit pas dépasser environ 30% de l'apport total en acides aminés/protéines apportés respectivement par la nutrition parentérale et/ou par la nutrition entérale.

Dose journalière :

1,5 – 2,5 ml de Dipeptiven par kg de poids corporel (correspondant à 0,3 – 0,5 g de N(2) – L-alanyl-L-glutamine par kg de poids corporel), soit 100 ml à 175 ml de Dipeptiven pour un patient de 70 kg de poids corporel.

Dose journalière maximale : 2,5 ml de Dipeptiven par kg de poids corporel (correspondant à 0,5 g de N(2)-L-alanyl-L-glutamine par kg de poids corporel).

La dose journalière maximale de 0,5 g de N(2) – L-alanyl-L-glutamine par kg de poids corporel doit être administrée en association à une solution compatible de nutrition parentérale et/ou entérale apportant au moins 1,0 g d'acides aminés/protéines par kg de poids corporel et par jour. La dose journalière qui en résulte est d'au moins 1,5 g d'acides aminés/protéines par kg de poids corporel et par jour.

Les ajustements suivants sont des exemples de dosage du Dipeptiven et des autres acides aminés et/ou protéines apportés par la solution de nutrition parentérale ou par la solution de nutrition entérale :

Besoins en acides aminés/protéines	DIPEPTIVEN	Apports associés d'acides aminés/protéines
1.2 g/kg/j	0.3 g/kg/j	0.9 g/kg/j
1.2 g/kg/j	0.4 g/kg/j	0.8 g/kg/j
1.5 g/kg/j	0.3 g/kg/j	1.2 g/kg/j
1.5 g/kg/j	0.5 g/kg/j	1.0 g/kg/j
2.0 g/kg/j	0.3 g/kg/j	1.7 g/kg/j
2.0 g/kg/j	0.5 g/kg/j	1.5 g/kg/j

Mode d'administration

Dipeptiven est une solution à diluer pour perfusion et ne doit pas être administré seul.

- Patient sous nutrition parentérale totale

La vitesse de perfusion est fonction de celle de la solution de nutrition parentérale associée et ne doit pas dépasser 0,1 g d'acides aminés par kg de poids corporel et par heure.

Avant administration, Dipeptiven doit être dilué dans une solution standard d'acides aminés ou dans d'autres mélanges utilisés en nutrition parentérale.

- Patient sous nutrition entérale totale :

Dipeptiven est perfusé continuellement sur 20 à 24 heures/jour.

Pour une administration par voie périphérique, diluer Dipeptiven afin d'obtenir une osmolarité finale \leq à 800 mosmol/l (par exemple : 100 ml de Dipeptiven + 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9%).

- Patient sous nutrition parentérale et entérale

Dipeptiven doit être administrée avec la nutrition parentérale (par exemple : diluée avec une solution standard d'acides aminés compatible ou dans un mélange nutritif contenant des acides aminés).

La vitesse d'administration de Dipeptiven est fonction de la vitesse de perfusion de la solution de nutrition parentérale choisie et doit prendre en compte la proportion des apports de la nutrition entérale par rapport à la nutrition parentérale.

Durée d'utilisation

La durée d'utilisation ne doit pas dépasser 3 semaines

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Ce sont celles de la nutrition parentérale en général et de la solution standard d'acides aminés dans laquelle Dipeptiven a été dilué soit :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance rénale en l'absence d'hémodialyse, d'hémofiltration ou d'hémodiafiltration,
- Insuffisance hépatocellulaire grave
- Chez l'enfant en raison de l'absence de données

En outre, les contre-indications générales des traitements par perfusion sont à prendre en compte soit:

- Œdème pulmonaire,
- Inflation hydrique,
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Choc
- Hypoxie
- Défaillance multiviscérale

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

CETTE SOLUTION DOIT ETRE OBLIGATOIREMENT DILUEE AVANT UTILISATION.

A UTILISER PAR VOIE INTRAVEINEUSE.

Le choix de l'administration par voie centrale ou périphérique dépend de l'osmolarité finale du mélange. Le seuil généralement accepté pour une administration périphérique est d'environ 800 mosmol/l. Cependant, il peut varier avec l'âge, l'état général et le capital veineux du patient.

La perfusion IV nécessite une surveillance clinique particulière lors de sa mise en route. L'apparition de tout signe anormal doit conduire à l'arrêt de la perfusion.

Pour une administration sûre, la dose maximale de Dipeptiven ne doit pas dépasser 2,5 ml (correspondant à 0,5 g de N(2)-L-alanyl-L-glutamine) par kg de poids corporel et par jour (voir sections 4.2, 4.9 et 5.1).

Dipeptiven ne doit être utilisé que dans le cadre d'une nutrition clinique, et sa posologie est limitée par la quantité de protéines/acides aminés fournie par la nutrition (voir section 4.2). Lorsque l'état clinique ne permet pas la nutrition (par exemple en cas de choc circulatoire, hypoxie, patients instables en état critique, acidose métabolique sévère), Dipeptiven ne doit pas être administré.

La prise orale/entérale de préparations supplémentées en glutamine en association avec la nutrition parentérale doit être prise en considération pour le calcul de la dose prescrite de Dipeptiven.

Précautions particulières d'emploi

Un contrôle biologique systématique est nécessaire durant l'administration de la nutrition parentérale. La fréquence et la spécificité des examens doivent être fonction de l'état général du patient.

- Les enzymes telles que phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, le taux de bilirubine, le bilan acido-basique, la fonction rénale (DFG ou clairance de la créatine) et l'urée doivent être régulièrement contrôlés ;
- Surveillance accrue en cas :
 - d'insuffisance rénale,
 - d'insuffisance hépatique,
 - d'acidose métabolique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

Toute adjonction de médicament à la solution diluée de Dipeptiven est formellement déconseillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et Allaitement

En raison de l'absence de données, il est préférable de ne pas administrer Dipeptiven, que ce soit au cours de la grossesse ou au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Des effets indésirables potentiels peuvent résulter d'une utilisation inappropriée : par exemple, surdosage, vitesse de perfusion trop rapide.

Les effets indésirables qui peuvent être rencontrés et qui nécessitent l'arrêt du traitement sont : frissons, nausées, sueurs, hyperthermie, céphalées.

Lors d'une nutrition parentérale prolongée avec des acides aminés, une augmentation transitoire des enzymes hépatiques et de la bilirubine a été signalée. La réduction de la posologie entraîne généralement le retour à la normale.

La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

En cas d'administration incorrecte (posologie et critère de perfusion), des signes d'hypervolémie et d'acidose peuvent apparaître. Il peut se produire également des frissons, des nausées et des vomissements. L'apparition de tout signe anormal doit faire interrompre la perfusion.

Dans certains cas, une hémodialyse, une hémofiltration ou une hémodiafiltration peuvent être nécessaires.

D'après une étude sur les patients en état critique ayant au moins 2 organes défaillants à l'admission, l'administration intraveineuse de la dose journalière maximale de Dipeptiven (0.5 g alanyl-glutamine/kg/jour) avec une dose élevée de glutamine entérale (30g), fournie par un mélange d'alanyl-glutamine et de glycyl-glutamine et sans nutrition clinique approprié, a montré une augmentation des effets indésirables graves.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : SOLUTION DE NUTRITION PARENTERALE/PRODUITS D'APPORT PROTIDIQUE

Code ATC : (B : sang et organes hématopoïétiques).

Les études réalisées chez l'animal et chez l'homme, ont montré que la N(2)-L-alanyl-L-glutamine est rapidement hydrolysée pour libérer deux acides aminés, l'alanine et la glutamine, qui sont ensuite intégrés dans leurs pools endogènes respectifs.

Dans le cadre d'une vaste étude multicentrique, des patients adultes en état critique présentant au moins deux défaillances d'organes à l'admission et nécessitant une ventilation mécanique ont reçu soit de la glutamine seule, soit des antioxydants, soit de la glutamine et des antioxydants, soit un placebo. Dans les groupes glutamine, les patients ont reçu de la glutamine simultanément par voie parentérale et entérale dans les quantités maximales autorisées, dépassant de deux fois la dose recommandée. Globalement, la mortalité à 28 jours de l'ensemble de la population, critère d'évaluation principal, n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Cependant, la mortalité à 6 mois, dans une analyse rétrospective, était tendanciellement plus élevée chez les patients recevant une dose totale très élevée de glutamine lors d'état de choc non réanimé et d'insuffisance rénale ; la glutamine et la nutrition ne doivent pas être utilisées lors d'état de choc non réanimé accompagné d'une insuffisance rénale (voir section 4.9). Dans ces circonstances spécifiques, la capacité du patient à métaboliser la glutamine semble avoir été dépassée (voir également la section 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après la perfusion, le dipeptide est rapidement scindé en alanine et glutamine.

Chez l'homme, la demi-vie d'élimination est comprise entre 2,4 et 3,8 minutes (4,2 minutes en cas d'insuffisance rénale en phase terminale) et la clairance plasmatique varie de 1,6 à 2,7 minutes.

La disparition du dipeptide s'accompagne d'une augmentation équimolaire des acides aminés libres correspondants. L'hydrolyse a lieu principalement dans le compartiment intravasculaire. L'élimination rénale de la N(2)-L-alanyl-L-glutamine lors de perfusion continue, est inférieure à 5% et est donc du même ordre de grandeur que celle des autres acides aminés administrés par perfusion.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des tests *in vitro* et *in vivo* n'ont montré aucun potentiel mutagène.

La bonne tolérance de l'utilisation périphérique chez l'homme a été confirmée par des études cliniques lorsque la solution est diluée à une concentration inférieure à 800mosmol/L.

Les recommandations d'utilisation évitent l'apparition de phénomènes d'intolérance locale qui ont été observés chez l'animal à des concentrations et à des durées d'exposition très supérieures à celles préconisées chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ne pas ajouter d'autres médicaments au mélange.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Tout flacon entamé doit être immédiatement utilisé, et, en aucun cas, conservé pour une utilisation ultérieure.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 50 ml en flacon (verre type II) bouchon halobutyle et d'une capsule (aluminium).
- 100 ml en flacon (verre type II) bouchon halobutyle et d'une capsule (aluminium).
- 250 ml en flacon (verre type II) bouchon halobutyle et d'une capsule (aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Vérifier avant l'emploi que la solution est limpide et le flacon indemne de fêlure.

L'ajout de Dipeptiven dans la solution véhicule doit être réalisé sous conditions aseptiques.

Pour usage unique seulement. Tout produit non-utilisé doit être éliminé après ouverture.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92310 SEVRES
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 344 250 8 0 : 50 ml en flacon (verre)
- 34009 344 251 4 1 : 100 ml en flacon (verre)
- 34009 344 252 0 2 : 250 ml en flacon (verre)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

24 juillet 1997 / 24 juillet 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14 Août 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

