

## **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<sup>1, 2</sup>. 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<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>.

**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 glutamina<sup>12</sup>. 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 pele<sup>13</sup>. 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 investigadores<sup>14</sup>. 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 vilosidade<sup>15</sup>. A ligação entre a depleção, glutamina e diminuição da função intestinal foi recentemente revisada<sup>16</sup>.

### **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 isoproteico<sup>17</sup>. 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 proteínas<sup>18</sup>. 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 glutamina<sup>19</sup>. 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 extracelular<sup>20</sup>. Uma conduta terapêutica foi sugerida por Nattakom et al. fornecendo glutamina e vitamina E<sup>21</sup>. 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<sup>21, 22</sup>.

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 isoproteica<sup>23</sup>.

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 sangue<sup>24</sup>. 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 glutamina<sup>25</sup>.

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 admissão<sup>26</sup>.

### **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 parenteral<sup>27</sup>.

### **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  $\leq 800$  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.**

