

DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIPEPTIVEN, solution à diluer pour perfusion

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 « Données pharmaceutiques ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

DONNEES CLINIQUES

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.

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.

Adultes

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	Apport 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

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

Population pédiatrique

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

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 connue à l'un des constituants,
- 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.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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.

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 et le bilan acido-basique doivent être régulièrement contrôlés ;
- Surveillance accrue en cas :
 - d'insuffisance rénale,
 - d'insuffisance hépatique,
 - d'acidose métabolique.

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

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

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.

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 : www.ansm.sante.fr.

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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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.

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.

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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

Ne pas ajouter d'autres médicaments au mélange.

Durée de conservation

2 ans.

Précautions particulières de conservation

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

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).

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.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL

92310 SEVRES

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 344 250 8 0 : 50 ml en flacon (verre)
 - 34009 344 251 4 1 : 100 ml en flacon (verre)
- Agréés aux Collectivités. Non remboursés Sec. Soc.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

24 juillet 1997 / 24 juillet 2007

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

8 août 2016

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.