

XAGLUSEF[®]

alanilglutamina

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Solução para Infusão

200 mg/mL

Bula Profissional

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XAGLUSEF®
alanilglutamina
Solução para Infusão
200 mg/mL

APRESENTAÇÃO

XAGLUSEF® 200 mg/ mL – Embalagem contendo 1 frasco com 100 mL

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco com solução para infusão contém 200 mg/ mL de alanilglutamina.

alanilglutamina.....	200 mg (20%)
água para injetáveis q.s.....	1 ml
Osmolaridade teórica.....	921 mOsmol/L
Titulação por acidez.....	90 - 105 mmol NaOH/L
pH.....	5,0 – 7,0

Excipientes: hidróxido de sódio, água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

XAGLUSEF® é indicado como parte de um regime de nutrição parenteral intravenosa como suplemento para soluções de aminoácidos ou um regime de infusão contendo aminoácidos.

Também é indicado em pacientes em casos extremos de estágio hipercatabólico, como cirurgia abdominal de grande porte, transplante de medula óssea (TMO) e lesão difusa da mucosa gastrointestinal.

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 dipeptídeo¹. 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^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}.

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 glutamina⁹. 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 pele¹⁰. 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.

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

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 glutamina¹¹. No entanto, como no estudo anterior, a duração da internação depois do transplante de medula óssea foi menor em pacientes recebendo glutamina.

Em contraste, um efeito positivo na reconstituição de linfócitos e na gravidade da mucosite com a nutrição parenteral enriquecida com glutamina/dipeptídeo de glutamina, após transplante autólogo de células-tronco do sangue¹². Uma aceleração da recuperação de leucócitos foi observada após o tratamento de quimioterapia intensiva também em pacientes que sofrem de leucemia aguda e recebendo nutrição parenteral total suplementada com glutamina¹³.

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.¹⁴

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 admissão¹⁵.

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 parenteral¹⁶.

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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*.
9. 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.
10. 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*.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999 May-June;23(3):117-22.
15. 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
16. 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 farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

B05X B02 - aminoácidos - concentrado para solução para infusão

Alanilglutamina é um concentrado nutricional suplementar para terapia nutricional parenteral que, por meio de uma ligação peptídica, é composto pelos aminoácidos alanina e glutamina. O dipeptídeo alanilglutamina é rapidamente metabolizado em glutamina e alanina, fornecendo glutamina em soluções de infusão para nutrição parenteral. Os aminoácidos são distribuídos por diferentes partes do corpo e metabolizados de acordo com suas necessidades. A depleção de glutamina é comum em diversas condições patológicas.

Num grande estudo multicêntrico, pacientes adultos gravemente enfermos com pelo menos duas falências de órgãos na admissão e necessitando de ventilação mecânica receberam suplementação apenas com glutamina e antioxidantes, ou placebo. Nos grupos de glutamina, os pacientes receberam concomitantemente glutamina parenteral e enteral em suas quantidades máximas permitidas, excedendo em duas vezes a dose recomendada. No geral, a mortalidade para toda a população do estudo aos 28 dias (desfecho primário) não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Contudo, a mortalidade aos 6 meses, numa análise retrospectiva, tendia a aumentar em pacientes que receberam a dose completa combinada com uma dose muito elevada de glutamina durante choque não compensado e insuficiência renal. Glutamina e nutrição não devem ser utilizadas em choque descompensado 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 infusão, em alanina e glutamina. Nos homens, a meia-vida está entre 2,4 e 3,8 minutos (na insuficiência renal terminal é de 4,2 minutos) e a depuração está entre 1,6 e 2,7 L/minuto. O desaparecimento do dipeptídeo é acompanhado por um aumento equimolar dos aminoácidos livres. A hidrólise ocorre exclusivamente no espaço extracelular. A eliminação renal da alanilglutamina sob infusão contínua é inferior a 5% e é, portanto, igual à de outros aminoácidos administrados por infusão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

XAGLUSEF® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 25 ml/minuto), insuficiência hepática grave, acidose metabólica severa ou conhecimento de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

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

Crianças

Devido a dados insuficientes de segurança e eficácia, a administração de **XAGLUSEF®** 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

Como atualmente não há dados suficientes sobre administração de **XAGLUSEF®** a mulheres grávidas, lactantes e crianças, a administração nestes grupos de pacientes não é recomendado.

É recomendado monitorar regularmente parâmetros da função hepática em pacientes com insuficiência hepática.

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

As enzimas fosfatase alcalina, GPT, GOT, nível de bilirrubina e o equilíbrio ácido-base devem ser monitoradas. A escolha de uma veia periférica ou central depende na osmolaridade final da mistura. O limite aceito para infusão periférica é de cerca de 800 mosmol/l, porém varia consideravelmente com a idade e estado geral do paciente e características das veias periféricas.

Experiência com o uso de **XAGLUSEF®** por períodos mais longos de nove dias é limitado.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Nenhuma interação é conhecida até o momento.

Gravidez e lactação

Devido à falta de experiência, **XAGLUSEF®** não deve ser administrado durante a gravidez e lactação.

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

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação medicamentosa é conhecida neste momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 36 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.

Características físicas e organolépticas

Solução clara a quase incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

XAGLUSEF® é uma solução concentrada para infusão que é não indicado para administração direta.

O recipiente e a solução devem ser inspecionados visualmente antes do uso. A solução deve-se apresentar transparente, livre de partículas e o recipiente não deve danificado. Uso único.

A adição do concentrado ao aminoácido solução transportadora antes da aplicação deve ocorrer em condições assépticas, garantindo que o concentrado seja bem distribuído. Mistura completa e a compatibilidade deve ser assegurada. A solução não utilizada deve ser descartada.

Posologia:

Para perfusão venosa central após adição a uma solução de perfusão compatível.
Soluções de mistura com osmolaridade acima de 800 mOsmol/L devem ser infundidas centralmente.

Adultos

A dosagem depende da gravidade do estado catabólico e da necessidade de aminoácidos. A dose diária máxima de 2 g de aminoácidos/kg de peso corporal não deve ser excedida na nutrição parenteral. O fornecimento de alanina e glutamina via **XAGLUSEF®** deve ser levado em consideração no cálculo; a proporção de aminoácidos fornecidos através do **XAGLUSEF®** não deve exceder aproximadamente 20% da oferta total.

Dose diária

1,5 - 2,0 ml de **XAGLUSEF®** por kg de peso corporal (equivalente a 0,3 - 0,4 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal). Isto equivale a 100 a 140 mL de **XAGLUSEF®** para um paciente com peso de 70 kg.

Dose máxima diária: 2,0 ml equivalente a 0,4 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina de **XAGLUSEF®** por kg de peso corporal.

Assim, resultam os seguintes ajustes para o fornecimento de aminoácidos através da solução carreadora:

Necessidade de aminoácidos 1,5 g/kg de peso corporal por dia: 1,2 g

Aminoácidos + 0,3 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal
Necessidade de aminoácidos 2 g/kg de peso corporal por dia: 1,6 g de aminoácidos + 0,4 g de N(2)-L-alanil-L-glutamina por kg de peso corporal.

A taxa de infusão depende da solução transportadora e não deve exceder 0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal por hora.

XAGLUSEF® é infundido com a solução carreadora. Uma parte em volume de **XAGLUSEF®** deve ser misturada com pelo menos 5 partes em volume de solução transportadora (por exemplo, 100 ml de **XAGLUSEF®** + pelo menos 500 ml de solução de aminoácidos). 3,5% do ingrediente ativo deve ser a concentração máxima durante a terapia.

A duração do uso não deve exceder 3 semanas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Caso **XAGLUSEF®** não seja utilizado na forma recomendada, reações adversas podem acontecer.

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Reações alérgicas

Outros efeitos colaterais incluem:

Pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em 1.000):

- Sentir-se mal, vomitar

Se administrado acima da taxa de infusão indicada, como outras soluções injetáveis, pode causar:

- Calafrios, náuseas e vômitos.

Em casos de eventos adversos notificar via 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.

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

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5143.0089.001-7

Produzido por:

Otsuka Pharmaceutical India Private Limited
Village-Vasana-Chacharwadi, Tal - Sanand,
Dist - Ahmedabad - 382 213, India.

Importado por:

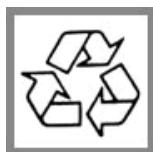
Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Aparecida de Goiânia - Brasil
CNPJ nº 03.978.166/0007-60

Registrado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Guido Caloi, 1985 – Galpão 11
Jd. São Luís – São Paulo – SP
CEP: 05802-140
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/04/2025.

GL_0425/BL-02PS

Histórico de alteração para a 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	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/04/2025	Versão Atual	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2025	Versão Atual	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2025	1. INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	200 MG/ML SOL INFUS IV CT FA VD TRANS X 100 ML
05/02/2025	0158777/25-5	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/02/2025	0158777/25-5	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/02/2025	Inclusão Inicial	VP/VPS	200 MG/ML SOL INFUS IV CT FA VD TRANS X 100 ML