

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Konakion 10 mg/1 ml raztopina za injiciranje ali peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ampula (1 ml) vsebuje 10 mg fitomenadiona (vitamina K₁) v bistri raztopini.

1 ml raztopine vsebuje približno 2,64 mg natrija (0,115 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali peroralna raztopina

Raztopina je bistra do rahlo opalescentna, blede rumene barve, vsebuje mešan micelijski sistem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Krvavitev ali grozeča krvavitev zaradi hude hipoprotrombinemije (pomanjkanja koagulacijskih faktorjev II, VII, IX in X) zaradi:

- prevelikega odmerjanja kumarinskih antikoagulantov,
- kombinacije kumarinov in fenilbutazona ali
- drugih oblik hipovitaminoze K (pri obstruktivski zlatenici, jetrnih boleznih ali boleznih prebavil, pri dolgotrajnem zdravljenju z antibiotiki, sulfonamidi ali salicilati).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ampule zdravila Konakion so za intravensko injiciranje ali za peroralno uporabo. Raztopine ampul ne smemo razredčiti ali mešati z drugimi injekcijskimi raztopinami. Kadar je primerno, lahko zdravilo Konakion vbrizgamo v spodnji del infuzijskega sistema, skozi katerega teče 0,9 % raztopina natrijevega klorida ali 5 % vodna raztopina glukoze.

Pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od enega leta, zaradi potrebnih nižjih odmerkov uporabljamo Konakion MM paediatric.

Standardno odmerjanje

Huda ali življenjsko ogrožujoča krvavitev med zdravljenjem z antikoagulanti: dajanje kumarinskih antikoagulantov prekinemo in damo intravensko od 5 do 10 mg zdravila Konakion počasi (vsaj 30 sekund) skupaj s svežo zamrznjeno plazmo ali koncentratom protrombinskega kompleksa. Odmerek vitamina K₁ lahko po potrebi ponovimo.

Priporočeno odmerjanje pri zdravljenju z vitaminom K₁ pri bolnikih z asimptomatsko visokim mednarodnim normaliziranim razmerjem (INR) brez ali z blagimi krvavitvami:

antikoagulant	INR	peroralni vitamin K ₁	intravenski vitamin K ₁
varfarin	5-9	1,0 do 2,5 mg za začetni preobrat 2,0 do 5,0 mg za hiter preobrat (dodatno 1,0 do 2,0 mg, če INR ostane visok po 24 h)	0,5 do 1,0 mg 0,5 do 1,0 mg
	> 9	2,5 do 5,0 mg (do 10,0 mg)	1,0 mg
acenokumarol	5-8	1,0 do 2,0 mg	1,0 do 2,0 mg
	> 8	3,0 do 5,0 mg	1,0 do 2,0 mg
fenprokumon	5-9	2,0 do 5,0 mg	2,0 do 5,0 mg
	> 9	2,0 do 5,0 mg	2,0 do 5,0 mg
	> 10	ni priporočljivo	odmerki prilagojeni posamezniku

Za majhne odmerke se lahko uporabi ena ali več ampul Konakion MM paediatric (2 mg/0,2 ml; enaka raztopina kot zdravilo Konakion).

Priporočeno odmerjanje pri zdravljenju z vitaminom K₁ pri bolnikih s hudo ali življenjsko ogrožujočo krvavitvijo:

antikoagulant	pogoj	intravenski vitamin K ₁	sočasno zdravljenje
varfarin	večja krvavitev	5,0 do 10,0 mg	FFP ali PCC
	življenjsko ogrožujoča krvavitev	10,0 mg	FFP, PCC, ali rekombinantni dejavnik VIIa
acenokumarol	večja krvavitev	5,0 mg	FFP, PCC, ali koncentradi protrombina in dejavnik VII
fenprokumon	večja krvavitev z INR < 5,0	5,0 mg	PCC
	večja krvavitev z INR > 5,0	10,0 mg	PCC

FFP – sveža zamrznjena plazma

PCC – koncentrat protrombinskega kompleksa

Posebna navodila za odmerjanje

Starejši bolniki: pri vpeljavi ponovnega zdravljenja z antikoagulantmi po zdravljenju z zdravilom Konakion so starejši bolniki bolj občutljivi, zato morajo biti odmerki zdravila Konakion za to skupino bolnikov nižji (spodnji nivo priporočenih odmerkov). Majhni odmerki vitamina K₁ intravensko (0,5 do 1 mg) ali peroralno so v 24-ih urah učinkovito zmanjšali INR na manj kot 5,0 (glejte poglavje 5.1 Farmakokinetične lastnosti).

Otroci, starejši od enega leta: Optimalni odmerek naj določi lečeči zdravnik glede na indikacijo in telesno maso bolnika. Poročali so, da ena desetina celotnega odmerka vitamina K₁ za odrasle, danega intravensko, učinkovito zmanjša asimptomatsko visok INR (več kot 8) pri klinično zdravih otrocih.

Dojenčki, mlajši od enega leta: za bolnike v tej starostni skupini uporabljamo Konakion MM paediatric.

Peroralna uporaba

Z brizgo.

Raztopino zdravila Konakion lahko damo peroralno z brizgo: s pomočjo brizge s pritrjeno injekcijsko iglo odvezamo zahtevano količino iz ampule. Injekcijsko iglo odstranimo z brizge in vsebino brizge damo direktno v bolnikova usta. Bolnik naj usta poplakne s tekočino.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravila Konakion ne smemo dajati intramuskularno, ker ima lahko tako dajanje zdravila značilnosti depojске oblike, ki kontinuirano sprošča vitamin K₁, to pa bi lahko povzročilo težave pri ponovnem vpeljevanju antikoagulacijskega zdravljenja. Intramuskularne injekcije lahko pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate, povzročijo tveganje nastanka hematoma.

Zdravila Konakion novorojenčkom ne smemo dajati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo mora biti vsebina ampule z raztopino mešanega micelijskega sistema bistra. Če je raztopina shranjena nepravilno, lahko postane motna ali pa se pojavi ločitev faz. V takih primerih ampul ne smemo uporabljati.

Po dajanju zdravila Konakion bolnikom s hudo jetrno okvaro je treba pazljivo spremljati INR.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vitamin K₁ kot antagonist zavira učinek kumarinskih antikoagulantov.

Sočasno jemanje antikonvulzivov lahko oslabi delovanje vitamina K₁.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah in pri živalih niso opravljali nadziranih raziskav za zdravilo Konakion. Na podlagi dolgoletnih kliničnih izkušenj pa lahko varno sklepamo, da vitamin K₁ in pomožne snovi, ki jih vsebuje zdravilo Konakion, nimajo toksičnih učinkov na reproduktivne funkcije, kadar zdravilo dajemo v priporočenih odmerkih. Kakor vsa zdravila dajemo zdravilo Konakion nosečnicam le v nujnih primerih, ko korist za mater opravičuje tveganje za zarodek.

Vitamin K₁ težko prehaja skozi placento, zato dajanje zdravila Konakion bodočim mamamicam za preprečevanje krvavitve pri novorojenčku ni priporočljivo.

Dojenje

Le majhen odstotek danega vitamin K₁ se izloči v materino mleko. Pri terapevtskih odmerkih dajanje zdravila Konakion doječim materam ne pomeni tveganja za otroke.

Uporaba zdravila Konakion za preprečevanje krvavitve za novorojenčke pri doječih materah ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni znano, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redko: anafilaktične reakcije po intravenskem dajanju zdravila Konakion.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo redko: vnetje ven ali flebitis se je pojavilo v povezavi z intravenskim dajanjem zdravila Konakion.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanih simptomov, ki bi jih povezovali s hipervitaminozo z vitaminom K₁. Lahko vpliva na ponovno zdravljenje z antikoagulanti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamin K in drugi hemostatiki; oznaka ATC: B02BA01.

Konakion vsebuje sintetični vitamin K₁ (fitomenadion), sestavni del jetrnega karboksilaznega sistema, ki je nujno potreben za sintezo krvnih koagulacijskih faktorjev II (protrombin), VII, IX in X in sintezo zaviralcev koagulacije (proteinov C in S) v posttranslacijski fazi. Kumarinski antikoagulanti zavirajo redukcijo vitamina K₁ iz kinonske v hidrokinonsko obliko, preprečujejo pa tudi redukcijo epoksida vitamina K₁, ki nastane po karboskilaciji, v kinonsko obliko. Konakion je kompetitivni antagonist kumarinskih antikoagulantov, ki pa ne zavira delovanja heparina. Antagonist heparina je protamin. Konakion je lipofilni vitamin. Fiziološki mešani micelijski koloidni sistem, sestavljen iz lecitina in žolčnih kislin (podobno kot v telesu), omogoča dobro topnost vitamina K₁. Vitamin K₁ ni učinkovit pri dedni hipoprotrombinemiji ali hipoprotrombinemiji, ki nastane zaradi hude jetrne okvare.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetična študija je pokazala, da se raztopina mešanih micelov vitamina K₁, dana peroralno, hitro in učinkovito absorbira. Peroralno vneseni vitamin K₁ se absorbira predvsem iz tankega črevesa. Biološka uporabnost po peroralnem zaužitju je približno 50-% (s širokim razponom razlik pri posameznikih). Zdravilo začne učinkovati približno 1 do 3 ure po intravenskem dajanju in 4 do 6 ur po peroralnem dajanju.

Porazdelitev

Primarni porazdelitveni prostor ustreza prostornini plazme. 90 % vitamina K₁ se v plazmi veže na plazemske lipoproteine (frakcijo VLDL). Normalne koncentracije vitamina K₁ v plazmi so od 0,4 do 1,2 ng/ml. Po intravenskem dajanju 10-mg odmerka vitamina K₁ (Konakion) so koncentracije v plazmi po 1 uri približno 500 ng/ml, po 12 urah pa 50 ng/ml. Vitamin K₁ težko prehaja placento, v mleko pa se porazdeli le v zelo majhnem obsegu.

Presnova

Vitamin K₁ se hitro pretvori v bolj polarne presnovke, vključno z vitamin K₁-2,3-epoksidom. Del tega presnovka se pretvori nazaj v vitamin K₁.

Izločanje

Po presnovni razgradnji se vitamin K₁ izloča z žolčem in sečem v obliki glukoronida in sulfatov. Končni razpolovni čas pri odraslih je 14 h ± 6 h po intravenskem dajanju in 10 h ± 6 h po peroralnem dajanju. Manj kot 10 % odmerka se izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Črevesno absorpcijo vitamina K₁ zmanjšujejo različna stanja, kot so malabsorpcijski sindrom, sindrom kratkega črevesa, biliarna atrezija in pankreasna insuficienca. Odmerki zdravila Konakion za to skupino bolnikov morajo zato biti nižji (spodnji nivo priporočenih odmerkov) (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost (LD₅₀) vitamina K₁ (mg/kg telesne mase):

Vrsta	peroralno	s.c.
miš	25 000	6000

Mutagenih ali kancerogenih učinkov niso ugotovili.
Injekcije vitamina K₁ od 6. do 11. dne brejosti so pri miših povzročile teratogene učinke.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glikoholna kislina
natrijev hidroksid (E524)
lecitin (E322)
klorovodikova kislina (E507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.
Motne raztopine ne smemo uporabiti.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla s 5 steklenimi ampulami po 1 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Vodovodna cesta 109
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-656/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 10.04.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.12.2009