

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Konakion® Novum 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektioneste sisältää fytomenadionia (synteettistä K₁-vitamiinia) 10 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen kuvaus: kirkas, lievästi kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuoto tai verenvuotovaara vakavissa "hypoprotrombinemia"-tiloissa eli hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X puutostiloissa, jotka aiheutuvat esimerkiksi dikumarolityyppisten antikoagulanttien yliannostuksesta, niiden ja fenyylibutatsonin samanaikaisesta käytöstä tai muista syistä johtuvista K₁-vitamiinin puutoksista (esim. obstruktiivinen keltatauti, maksa- ja suolistohäiriöt tai pitkäaikainen laajakirjoisten antibioottien, sulfonamidien tai salisylaattien käyttö).

Verenvuoto vastasyntyneillä, sekä profylaksi että hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Vaikea ja henkeäuhkaava verenvuoto esimerkiksi antikoagulanttihoidon aikana: Dikumaroli-antikoagulanttihoito on lopetettava ja Konakion Novumia on annettava laskimoon 5–10 mg hitaana yli 30 sekuntia kestäväenä injektiona. K₁-vitamiinin anto voidaan toistaa tarvittaessa.

Suosittelua K₁-vitamiiniannos potilaille, joilla on vakava tai henkeäuhkaava verenvuoto.

Antikoagulantti	Potilaan tila	Laskimonsisäinen K ₁ -vitamiini
Varfariini	vakava verenvuoto	5,0–10,0 mg
	henkeäuhkaava verenvuoto	10,0 mg
Asenokumaroli	vakava verenvuoto	5,0 mg
Fenprokumoni	vakava verenvuoto (INR < 5,0)	5,0 mg
	vakava verenvuoto (INR > 5,0)	10,0 mg

Konakion Novum voidaan annostella aikuisille myös suun kautta. Ampullista vedetään mittaruiskuun haluttu määrä liuosta. Neula poistetaan mittaruiskusta, ja liuos annostellaan suoraan potilaan suuhun. Lääke voidaan niellä nesteen kera. Pieniin annoksiin voidaan käyttää yhtä tai useampaa Konakion Novum 0,2 ml ampullia.

Suosittelun K₁-vitamiiniannos potilaille, joilla on oireeton korkea INR (International Normalized Ratio) ja joilla on korkeintaan lievä verenvuoto.

Antikoagulantti	INR	Oraalinen vitamiini K ₁	Laskimonsisäinen vitamiini K ₁
Varfariini	5–9	1,0 - 2,5 mg (kumoaminen alussa) 2,0 - 5,0 mg (nopea kumoaminen) (lisäksi 1,0 - 2,0 mg, jos INR on korkealla 24 h jälkeen)	0,5–1,0 mg 0,5–1,0 mg
	> 9	2,5 - 5,0 mg (10,0 mg asti)	1,0 mg
Asenokumaroli	5–8	1,0 - 2,0 mg	1,0–2,0 mg
	> 8	3,0 - 5,0 mg	1,0–2,0 mg
Fenprokumoni	5–9	2,0 - 5,0 mg	2,0–5,0 mg
	> 9	2,0 - 5,0 mg	2,0–5,0 mg
	> 10	Ei suositella	Yksilöllinen annos

Vuorokausiannosta 40 mg:aa ei pidä ylittää

Erityiset annosteluohjeet

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Iäkkäille antikoagulanttien vaikutus yleensä kumoutuu herkemmin Konaktionilla. Näillä potilailla Konaktionin annoksena on käytettävä suositusten alarajoja. Matalat annokset (0,5–1,0 mg) laskimonsisäisesti tai suun kautta on osoitettu tehokkaasti alentavan 24 tunnin sisällä INR-arvoa alle 5,0.

Pediatriset potilaat:

Yli vuoden ikäiset lapset: Hoitavan lääkärin pitää määrittää optimaalinen annos käyttöaiheen ja potilaan painon perusteella. Yhden kymmenesosan kerta-annoksen aikuisille laskimoon annettavasta K₁-vitamiinin kokonaisannoksesta on raportoitu kumoavan tehokkaasti kliinisesti terveiden lasten korkean (> 8) INR-arvon, josta ei ole aiheutunut oireita.

36 viikon gestatioiässä tai myöhemmin syntyneet terveet vastasyntyneet:

Joko:

1 mg injektiona lihakseen syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen tai

2 mg suun kautta syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen. Suun kautta annetun annoksen jälkeen on annettava 2 mg:n lisäannos 4–7 vuorokauden iässä. Tämän lisäksi annetaan suun kautta 2 mg:n annos 1 kuukauden iässä. Kolmas suun kautta annettava annos voidaan jättää antamatta yksinomaan äidinmaidonvastikkeella ruokituille imeväisille.

Alle 36 viikon gestatioiässä vähintään 2,5 kg:n painoisina vastasyntyneet keskoset ja erityisriskiryhmään kuuluvat täysiaikaisina vastasyntyneet (esim. ennenaikaisesti syntyneet, hapenpuutetila synnytyksen aikana, obstruktiivinen keltatauti, nielemiskyvyttömyys, äidin antikoagulantti- tai epilepsiahoito): 1 mg i.m. tai i.v. syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen. Lisäannosten määrän ja antotiheyden on perustuttava koagulaatiostatukseen.

Alle 36 viikon gestatioiässä alle 2,5 kg:n painoisina vastasyntyneet keskoset: 0,4 mg/kg (vastaa annosta 0,04 ml/kg) i.m. tai i.v. syntymän yhteydessä tai pian syntymän jälkeen. Tätä parenteraalista annosta ei saa ylittää. Lisäannosten määrän ja antotiheyden on perustuttava koagulaatiostatukseen.

NÄYTTÖÄ ON SAATU SIITÄ, ETTÄ SUUN KAUTTA ANNETTAVA ESTOHOITO EI RIITÄ, JOS POTILAALLA ON PERUSSAIRAUTENA KOLESTAATTINEN MAKSASAIRAUS JA IMEYTYMISHÄIRIÖ (KS. KOHTA 5.1).

VAROITUS: Annos on laskettava ja mitattava tarkoin lapsen painon mukaan (10-kertaiset annostusvirheet ovat yleisiä).

Keskosvauvojen annostus syntymän yhteydessä K-vitamiinin puutokseen liittyvien verenvuotojen estämiseen

Vauvan paino	K-vitamiiniannos syntymän yhteydessä	Injektion tilavuus
1 kg	0,4 mg	0,04 ml
1,5 kg	0,6 mg	0,06 ml
2 kg	0,8 mg	0,08 ml
2,5 kg	1 mg	0,1 ml
Yli 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Tarvittaessa Konakion Novum voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukoosiliuoksella suhteessa 1:5 tai 1:10.

Rintaruokituille imeväisille on suositeltu suun kautta annettavia lisäannoksia, mutta näiden lisäannosten turvallisuudesta ja tehosta on vähän tietoa (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Aikuiset: Konakion Novum voidaan antaa suun kautta tai injektiona laskimoon. Ks. injektio-
liuoksen käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

Pediatriset potilaat: Konakion Novum voidaan antaa suun kautta tai injektiona lihakseen tai laskimoon. Ks. injektio-
liuoksen käsittelyohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihaksensisäisiä injektioita on vältettävä potilailla, joilla on taipumus verenvuotoihin injektio-
kohdan paikallisen verenvuotoriskin vuoksi.

INR-arvoa on seurattava tarkoin Konakion-valmisteen annostelun jälkeen potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö.

Vakavissa dikumarolityyppisten antikoagulanttien aiheuttamissa verenvuototilanteissa tulee Konakion i.v.-injektioiden lisäksi turvautua verensiirtoon tai veren hyytymistekijöiden antoon. Potilaille, joilla on prosteettinen sydänläppä, tulisi antaa tuoretta, pakastettua plasmaa.

Suuria määriä Konakionia ei pidä antaa potilaalle, jos antikoagulanttihoitoa on tarkoitus jatkaa.

K₁-vitamiini ei kumoa hepariinin vaikutusta.

Riski kernikteruksen synnylle saattaa olla tavallista suurempi, kun valmistetta annetaan parenteraalisesti enenaikaisesti syntyneille, alle 2,5 kg painaville lapsille.

Ampullin sisältämän sekamiselliiniliuoksen pitää olla kirkasta käyttöhetkellä (katso kohta 6.6).

Konakion sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

K₁-vitamiini antagonisoi dikumarolityyppisten antikoagulanttien vaikutusta. Antikonvulsivisten yhdisteiden samanaikainen antaminen Konaktionin kanssa saattaa heikentää K₁-vitamiinin vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus: Konaktion-valmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. K₁-vitamiini läpäisee huonosti istukan ja erittyy vain vähäisessä määrin äidinmaitoon. Konaktion-valmisteiden käytöstä on vuosien kokemus. Siksi voidaan luotettavasti olettaa, että Konaktion-valmisteilla suositusannoksilla ei ole toksisia vaikutuksia lisääntymiseen. Tämä koskee sekä vaikuttavaa ainetta että apuaineita. Raskauden aikana Konaktion-valmisteita, kuten muitakin lääkkeitä, tulisi käyttää ainoastaan, mikäli hyöty äidille arvioidaan suuremmaksi kuin sikiölle aiheutuvat haitat.

K₁-vitamiinia ei suositella annettavaksi raskaana oleville naisille ehkäisemään vastasyntyneen mahdollisia verenvuotoja, sillä se läpäisee istukan huonosti.

Imetys: Vain pieni osa K₁-vitamiini-annoksesta erittyy äidinmaitoon. Konaktionin anto suositusannoksilla imettävälle äidille ei aiheuta riskiä imeväiselle. K₁-vitamiinia ei suositella annettavaksi imettäville naisille ehkäisemään vastasyntyneen mahdollisia verenvuotoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Konaktionilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittatapahtumat on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Veri- ja imukudos

Hyvin harvinainen: Konaktion Novumin laskimonsisäisen annon yhteydessä on raportoitu anafylaktoidisia reaktioita.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin harvinainen: laskimoärsytys tai tulehdus, joka liittyy laskimonsisäiseen annosteluun.

Lihaksensisäinen injektio saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta ja arkuutta injektiokohdassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

K₁-vitamiinin hypervitamiinoosiin liittyvää kliinistä oireyhtymää ei tunneta.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu Konaktion Novumin yliannostuksen yhteydessä vastasyntyneillä ja imeväisillä: ikterus, hyperbilirubinemia, GOT- ja GGT-arvojen nousu, vatsakipu, ummetus, ulosteiden pehmeneminen, huonovointisuus, agitaatio ja iho-oireiden puhkeaminen. Näiden syy-yhteyttä valmisteeseen ei ole mahdollista arvioida. Suurinta osaa näistä haittatapahtumista ei pidetty vakavina, ja ne paranivat ilman mitään hoitoa.

Epäiltyjen yliannostustapausten hoidossa tulee keskittyä oireiden lievittämiseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: K-vitamiini, ATC-koodi: B02BA01

Konaktion vaikuttava aine, K₁-vitamiini (fytomenadioni) on välttämätön hyytymistekijöiden II (protrombiini), VII, IX ja X muodostumiselle. K₁-vitamiinia tarvitaan myös koagulaatiota inhiboivien C- ja S-proteiinien synteesissä. K₁-vitamiinin puute johtaa lisääntyneeseen verenvuototaipumukseen. K₁-vitamiini edesauttaa edellä mainittujen hyytymistekijöiden synteesiä maksassa ja voi kumota K₁-vitamiinin puutteesta johtuvan epänormaalin koagulaatiostatuksen tai verenvuodon.

Dikumarolytyypin antikoagulanttihoiton antidoottina tulisi käyttää nimenomaan K₁-vitamiinia, sillä K-vitamiinin analogit ovat huomattavasti vähemmän tehokkaita. Hepariniin vaikutusta Konaktion ei kuitenkaan kumoa. K₁-vitamiini ei tehoa perinnölliseen eikä vaikeaan maksan vajaatoiminnasta johtuvaan hypotrombinemiaan.

Konaktion Novum 10 mg/ml injektionesteessä K₁-vitamiini on saatu pysymään liuoksessa fysiologisen vehikkelisysteemin avulla. Kyseessä on lesitiinistä ja sappihaposta koostuvien misellien muodostama kolloidi. Konaktion Novum 10 mg/ml injektio soveltuu annettavaksi lihakseen, laskimoon tai suun kautta.

Pediatriset potilaat

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 44 imeväistä (iältään 1–26 viikkoa), joilla oli konjugoitu hyperbilirubinemia (idiopaattinen vastasyntyneen maksatulehdus - 17 potilasta, sappitieatresia - 13 potilasta, täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen liittyvä kolestaasi - 3 potilasta, Alagillen oireyhtymä - 2 potilasta, alfa₁-antitrypsiinin puutos - 2 potilasta, sappisaostumaan liittyvä keltaisuus - 2 potilasta ja 5 muuta diagnoosia (fruktosemia, galaktosemia, sapsenjohtimien kysta, nekrotisoiva enterokoliitti, sytomegaloviruksen aiheuttama maksatulehdus). Kolestaattisen maksasairauden estohoitona imeväisille annettavan erilaisia misellejä sisältävän K-vitamiinin farmakokinetiikkaa ja tehoa verrattiin suun kautta ja laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä.

Hoitotuloksen keskeiset mittarit olivat K₁-vitamiinin pitoisuus seerumissa ja vaillinaisesti karboksyloitunut protrombiini (undercarboxylated prothrombin, PIVKA-II) ennen laskimoon annettua 1 mg:n tai suun kautta annettua 2 mg:n kerta-annosta erilaisia misellejä sisältävää K-vitamiinia tai enimmillään 4 vuorokauden ajan sen annon jälkeen. K₁-pitoisuuksia verrattiin 24 tuntia K₁-vitamiinin nielemisen jälkeen samansuuruisen annoksen saaneiden 14 terveen vastasyntyneen pitoisuuksiin. Tulokset: Sairaalahoittoon tullessa 18 imeväisen (41 %) PIVKA-II-pitoisuus seerumissa oli koholla ja kahdeksan (18 %) imeväisen K₁-pitoisuus oli pieni, mikä viittaa subkliiniseen K-vitamiinipuutokseen. Valmisteen suun kautta ja laskimoon saaneiden ryhmässä seerumin K₁-pitoisuuksien mediaani oli samankaltainen lähtötilanteessa (0,92 vs 1,15 ng/ml), ja suureni noin satakertaiseksi pitoisuuteen 139 ng/ml kuusi tuntia K₁-vitamiinin laskimoon tapahtuneen annon jälkeen, mutta suun kautta annettuna vain pitoisuuteen 1,4 ng/ml. Valmisteen suun kautta saaneessa ryhmässä seerumin K₁-pitoisuuden pieni mediaaniarvo (0,95 ng/ml) ja laaja vaihteluväli (< 0,15–111 ng/ml) olivat huomattavasti suurempiin pitoisuuksiin (mediaani 77, vaihteluväli 11–263 ng/ml), mikä viittasi siihen, että kolestaattisilla imeväisillä imeytyminen suolistosta on heikentyntä ja epäsäännönmukaista.

Imeytymishäiriö oli niin vaikea-asteinen, että vain 4 imeväisellä 24:stä (17 %) seerumin K₁-pitoisuuden lisäys oli > 10 ng/ml.

Retrospektiivisestä tutkimuksesta saadut tiedot viittaavat siihen, että viikoittain suun kautta annettu estohoito esti tehokkaasti K-vitamiinin puutokseen liittyvät verenvuodot. Tutkimusjakson aikana (marraskuusta 1992 heinäkuuhun 2000) elävänä syntyi yhteensä 507 850 lasta. Näistä imeväisistä 78 % sai estohoitoa suun kautta ja 22 % sai estohoitoa lihakseen eli suun kautta annettua estohoitoa syntymän yhteydessä noin 396 000 vastasyntyntä. Viikoittain suun kautta annettavaa estohoitoa suositeltiin kaikille imeväisille niin pitkään kuin he olivat pääasiassa rintaruokinnassa. Syntymän yhteydessä annettiin K-vitamiinestohoitona 2 mg fytomenadionia suun kautta, ja tämän jälkeen annettiin viikoittain suun kautta K-vitamiinia estohoitona, minkä vanhemmat antoivat 1 mg:n annoksina 3 kuukauden ikään saakka. K-vitamiinin puutokseen liittyviä verenvuotoja ei todettu, joten ilmaantuvuus oli 0–0,9:100 000 (95 %:n luottamusväli).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu K₁-vitamiini imeytyy pääasiallisesti ohutsuolesta. Biologinen hyväksikäytettävyys on noin 50 % suun kautta annosteltuna. Yksilöiden väliset erot ovat suuret. Vaikutus alkaa 1–3 tunnin kuluessa i.v.-annosta, 3–5 tuntia i.m.-annoksen ja 4–6 tuntia suun kautta annetun annoksen jälkeen.

Erilaiset imeytymishäiriöt, lyhytsuolioireyhtymä, biliaarinen atresia sekä haiman vajaatoiminta vaikuttavat K₁-vitamiinin imeytymiseen ruoansulatuskanavasta. Antikoagulanttihoidolla olevat iäkkäät potilaat ovat herkempiä parenteraaliselle K₁-vitamiinille kuin nuoret.

Jakautuminen

Noin 90 % K₁-vitamiinista sitoutuu plasman lipoproteiineihin (VLDL-fraktioon). Lihakseen annettu 10 mg:n injektio aikaansaa 10–20 ng/ml:n pitoisuuden plasmassa ja 10 mg:n i.v.-annon jälkeen plasman K₁-vitamiinipitoisuus nousee noin 500 ng/ml:ksi yhdessä tunnissa. Pitoisuus plasmassa 12 tunnin kuluttua annosta on noin 50 ng/ml. Normaalii K₁-vitamiinin pitoisuus plasmassa on 0,4–1,2 ng/ml.

Metabolia

K₁-vitamiini muuttuu elimistössä nopeasti polaariseksi metaboliiteiksi, esim. K₁-2-3-epoksidiksi. Osa metaboliiteista muuttuu takaisin K₁-vitamiiniksi.

Eliminaatio

K₁-vitamiini erittyy sappeen ja virtsaan glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Alle 10 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika i.v.-annon jälkeen aikuisilla on 14 ± 6 tuntia ja suun kautta annettuna 10 ± 6 tuntia. Vastasyntyneillä eliminaation puoliintumisaika i.v.-annon jälkeen sekä suun kautta annettuna on noin 70 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei ole havaittu toksikologisissa eläinkokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glykokoolihappo 54,6 mg
Natriumhydroksidi n. 4,6 mg
Lesitiini 75,6 mg
Kloorivetyhappo q.s.
Injektionesteisiin käytettävä vesi 1 ml:aan saakka.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Konakion Novum -injektionesteeseen ei saa lisätä muita parenteraalisesti annettavia lääkkeitä (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Pakkauskoost: 5 x 1 ml ja 5 x 0,2 ml. Ruskea lasiampulli. Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Konakion Novum -injektionesteen pitää olla kirkasta käyttöhetkellä. Virheellisen säilytyksen aikana saattaa esiintyä faasien erottumista tai liuos saattaa samentua. Tällaista injektionestettä ei saa käyttää. Injektionesteeseen ei saa lisätä muita parenteraalisesti annettavia lääkkeitä. Injektioneste voidaan kuitenkin antaa sivutippana. Tarvittaessa Konakion Novum voidaan laimentaa 5-prosenttisellä glukosiliuoksella suhteessa 1:5 tai 1:10. Laimennettu liuos on herkkä valolle, ja se on suojattava valolta esimerkiksi kietomalla alumiinifolioon. Laimennettu liuos on käytettävä heti valmistuksen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9542

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.1987/25.9.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.07.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Konaktion® Novum 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Injektionsvätskan innehåller fytomenadion (syntetisk K₁-vitamin) 10 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Produktbeskrivning: klar, lätt gulaktig vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Blödning eller risk för blödning vid allvarliga "hypoprothrombinemia"-förhållanden, dvs. brister i koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X på grund av till exempel överdos av antikoagulantia av dikumarol-typ, samtidig användning av fenylobutazon eller andra orsaker som framkallar vitamin K₁-brist (tex. obstruktiv gulsot, lever- och tarmsjukdomar eller långvarig användning av bredspektrumantibiotika, sulfonamider eller salicylater).

Blödning hos nyfödda barn, både för profylax och behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Allvarlig och livshotande blödning, till exempel under antikoagulantbehandling: Dikumarol-antikoagulantbehandling bör avbrytas och Konaktion Novum ska administreras som en långsam intravenös injektion på 5 till 10 mg under 30 sekunder. Administration av vitamin-K₁ kan upprepas vid behov.

Rekommenderad dos av vitamin K₁ för patienter med svår eller livshotande blödning.

Antikoagulantia	Patientstatus	Intravenös K ₁ -vitamin
Warfarin	Allvarlig blödning	5,0–10,0 mg
	Livshotande blödning	10,0 mg
Asenokumarol	Svår blödning	5,0 mg
Fenprokumon	Svår blödning (INR < 5,0)	5,0 mg
	Svår blödning (INR > 5,0)	10,0 mg

Konaktion Novum kan också ges till vuxna via munnen. Dra upp den önskade mängden lösning från ampullen till en mätningsspruta. Nålen avlägsnas från mätningssprutan och lösningen administreras direkt i patientens mun. Läkemedlet kan sväljas med vätska. För små doser kan en eller flera ampuller Konaktion Novum 0,2 ml användas.

Rekommenderad dos av vitamin-K₁ för patienter med asymptomatisk hög INR (International Normalised Ratio) och som har högst mild blödning.

Antikoagulant	INR	Oralt vitamin K ₁	Intravenöst vitamin K ₁
Warfarin	5–9	1,0–2,5 mg (upphävande i början) 2,0–5,0 mg (snabbt upphävande) (Ytterligare 1,0–2,0 mg, om INR är högt efter 24 h)	0,5–1,0 mg 0,5–1,0 mg
	> 9	2,5 - 5,0 mg (upp till 10,0 mg)	1,0 mg
Asenokumarol	5–8	1,0 - 2,0 mg	1,0–2,0 mg
	> 8	3,0 - 5,0 mg	1,0–2,0 mg
Fenprokumon	5–9	2,0 - 5,0 mg	2,0–5,0 mg
	> 9	2,0 - 5,0 mg	2,0–5,0 mg
	> 10	Rekommenderas ej	Individuell dos

Man bör inte överskrida en dos om 40 mg per dygn

Särskilda administreringsregler

Äldre (65 år eller äldre)

Hos äldre vänds effekten av antikoagulantia vanligtvis lättare av Konakion. Hos dessa patienter skall de lägre dosgränserna för Konakion användas. Låga doser (0,5-1,0 mg) intravenöst eller oralt har visat sig vara effektiva för att minska INR-värden under 5,0 inom 24 timmar.

Pediatrisk population:

Barn över ett år: Den behandlande läkaren bör bestämma den optimala dosen baserat på indikationen och patientens vikt. En engångsdos om en tiondel av intravenös vuxendos av vitamin K₁ har rapporterats vara effektiv för att vända den asymptomatiske höga (> 8) INR hos kliniskt friska barn.

Friska nyfödda barn födda vid eller efter 36 veckors graviditet:

Antingen:

1 mg genom intramuskulär injektion vid födseln eller strax efter födseln eller

2 mg oralt vid födseln eller strax efter födseln. Efter en oral dos ska en ytterligare dos på 2 mg ges vid 4 till 7 dagars ålder. Dessutom ges en dos på 2 mg oralt vid en månads ålder. Den tredje orala dosen kan utelämnas exklusivt för spädbarn som får mat till modersmjölksersättning.

Nyfödda prematura barn som väger 2,5 kg eller mer vid graviditetsåldern mindre än 36 veckor och fullgångna nyfödda med särskild risk (t.ex. prematura spädbarn, hypoxi under förlossningen, obstruktiv gulsot, oförmåga att svälja, maternas antikoagulantia eller epileptisk behandling): 1 mg i.m. eller i.v. vid födseln eller strax efter födseln. Antalet och frekvensen av ytterligare doser bör baseras på koagulationsstatus.

Nyfödda prematura barn som väger mindre än 2,5 kg vid graviditetsåldern mindre än 36 veckor: 0,4 mg/kg (motsvarande en dos av 0,04 ml/kg) i.m. eller i.v. vid födseln eller strax efter födseln. Denna parenterala dos bör inte överskridas. Antalet och frekvensen av ytterligare doser bör baseras på koagulationsstatus.

DET FINNS BELÄGG FÖR ATT ORAL PROFYLAKTISK BEHANDLING ÄR OTILLRÄCKLIG HOS PATIENTER MED UNDERLIGGANDE KOLESTATISK LEVERSJKDOM OCH MALABSORPTION (SE AVSNITT 5.1)

VARNING: Dosen bör beräknas och mätas noggrant enligt barnets vikt (tio-faldiga doseringsfel är vanliga).

Dosering av prematura spädbarn vid födseln för att förhindra blödning i samband med vitamin K-brist

Barnets vikt	Dos av K-vitamin vid födseln	Injektionsvolym
1 kg	0,4 mg	0,04 ml
1,5 kg	0,6 mg	0,06 ml
2 kg	0,8 mg	0,08 ml
2,5 kg	1 mg	0,1 ml
Över 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Vid behov kan Konakion Novum spädas 1:5 eller 1:10 med 5% glukoslösning.

Ytterligare orala doser har rekommenderats för ammande spädbarn, men begränsad information finns tillgänglig om säkerheten och effekten av dessa ytterligare doser (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Vuxna: Konakion Novum kan ges oralt eller genom injektion i en ven. För instruktioner om hantering av injektionsvätskan, se avsnitt 6.6.

Pediatrika patienter: Konakion Novum kan ges oralt eller genom intramuskulär eller intravenös injektion. För instruktioner om hantering av injektionsvätskan, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Intramuskulära injektioner bör undvikas hos patienter med en tendens att blöda på grund av den lokala risken för blödning vid injektionsstället.

INR bör övervakas noggrant efter administrering av Konakion till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Vid allvarliga blödningssituationer orsakade av antikoagulantia av dikumarol-typ, bör intravenös injektion av Konakion ges tillsammans med blodtransfusion eller blodkoagulationsfaktorer. Patienter med protetiska hjärtklaffar bör ges färsk, frusen plasma.

Stora mängder Konakion ska inte ges till en patient om behandlingen med antikoagulantia ska fortsätta.

Vitamin-K₁ häver inte effekten av heparin.

Risken för att utveckla kernicterus kan vara högre än vanligt vid parenteral administrering till prematura spädbarn som väger mindre än 2,5 kg.

Lösningen i ampullen måste vara klar vid användningstillfället (se avsnitt 6.6).

Konakion innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vitamin-K₁ motverkar effekten av antikoagulantia av dikumaroltyp. Samtidig administrering av anti-konvulsiva föreningar med Konakion kan försvaga effekten av vitamin-K₁.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Det finns ingen erfarenhet av användning av Konakion under graviditet. Vitamin-K₁ är dåligt permeabelt för moderkakan och utsöndras endast i liten utsträckning i bröstmjolk. Man har många års erfarenhet av att använda Konakion-produkter. Därför kan det på ett tillförlitligt sätt antas att de rekommenderade doserna av Konakion inte har reproduktionstoxicitet. Detta gäller både den aktiva substansen och hjälpämnen. Konakion, som andra läkemedel, skall endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern är större än den potentiella risken för fostret.

Vitamin-K₁ rekommenderas inte för användning hos gravida kvinnor för att förhindra eventuell blödning hos nyfödda på grund av dess dåliga permeabilitet för moderkakan.

Amning: Endast en liten del av vitamin-K₁-dosen utsöndras i bröstmjolk. Administrering av Konakion till den ammande mamman vid de rekommenderade doserna utgör ingen risk för barnet. Vitamin-K₁ rekommenderas inte för användning hos ammande kvinnor för att förhindra blödning hos nyfödda.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Konakion har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är indelade efter organklass och frekvens. Frekvensen delas in enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

Blod och lymfsystemet

Mycket sällsynt: Anafylaktoid reaktion efter intravenös injektion av Konakion Novum.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Mycket sällsynt: Venös irritation eller inflammation i samband med intravenös administrering.

Intramuskulär injektion kan orsaka lokala hudreaktioner såsom rodnad och ömhet vid injektionsstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga kända kliniska syndrom som kan tillskrivas hypervitaminos p g a vitamin K₁.

Följande biverkningar har rapporterats vid överdosering av Konakion Novum hos nyfödda och spädbarn: gulsot, hyperbilirubinemi, ökad GOT och GGT, buksmärta, förstoppning, mjuk avföring, illamående, agitation och uppkomsten av hudsymtom. Det är inte möjligt att bedöma orsakssamband mellan dessa och produkten. De flesta av dessa biverkningar ansågs inte allvarliga och löstes utan någon behandling.

Behandling av misstänkta fall av överdosering bör fokusera på symptomlindring.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin-K₁, ATC-kod: B02BA01

Den aktiva substansen i Konakion, vitamin K₁ (fytomenadion), är väsentlig för bildandet av koagulationsfaktorer II (protrombin), VII, IX och X. Vitamin-K₁ krävs också vid syntes av C- och S-proteiner som hämmar koagulation. K₁-vitaminbrist leder till en ökad blödningsstendens. Vitamin-K₁ främjar syntesen av de ovannämnda koagulationsfaktorerna i levern och kan vända onormal koagulationsstatus eller blödning på grund av vitamin K₁-brist.

Speciellt vitamin K₁ bör användas som motgift för antikoagulantbehandling av dikumarol-typ, eftersom vitamin K-analoger är signifikant mindre effektiva. Effekten av heparin på Konakion vänds dock inte. Vitamin-K₁ har ingen effekt på ärftlig eller svår hypotrombinemi på grund av nedsatt leverfunktion.

I Konakion Novum 10 mg/ml injektionsvätska, lösning har vitamin-K₁ bibehållits i lösning av ett fysiologiskt bärarsystem. Det är en kolloid av miceller som består av lecitin och gallsyra. Konakion Novum 10 mg/ml injektion är lämplig för intramuskulär, intravenös eller oral administrering.

Pediatrisk population

En prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie inkluderande 44 spädbarn (1-26 veckor gamla) med konjugerad hyperbilirubinemi (idiopatisk neonatal hepatit – 17 patienter, biliär atresi – 13 patienter, kolestas utlöst av total parenteral nutrition – 3 patienter, Alagilles syndrom – 2 patienter, alfa-1-antitrypsinbrist- 2 patienter, ”inspissated bile syndrom” 2 patienter och 5 patienter med diverse diagnoser (fruktosemi, galaktosemi, koledokuscysta, nekrotiserande enterokolit, cytomegalovirus hepatit). Farmakokinetiken och effekten av profylax med micellärt vitamin-K vid oral dosering respektive intravenös dosering jämfördes hos spädbarn med kolestatisk leversjukdom.

De viktigaste resultatmåttarna var serumkoncentrationen av vitamin-K₁ underkarboxylerat protrombin (PIVKA-II) före och upp till 4 dagar efter en singeldos av 1 mg intravenöst eller 2 mg oralt micellärt K₁ givits. En jämförelse gjordes också mellan K₁ nivåer 24 timmar efter oral administrering av K₁ med de 14 friska barnen som fick samma dos.

Resultat: Vid inläggning hade 18 spädbarn (41%) förhöjda nivåer av serum PIVKA-II och 8 (18%) hade låga koncentrationer, vilket indikerar subklinisk vitamin K-brist. Mediankoncentrationerna av K₁ i serum vid baseline var likvärdig i den orala gruppen (0,92 ng/mg) jämfört med den intravenösa gruppen (1,15 ng/ml) stigande till 139 ng/ml sex timmar efter intravenös administrering av K₁, men endast till 1,4 ng/ml efter oral administrering. I den senare gruppen var det låga medianvärdet 0,95 ng/ml och den stora spridningen (<0,15-111 ng/ml) av serum K₁ ofördelaktig i jämfört med de mycket högre nivåerna (medianvärde 77, spridning 11-263 ng/ml) som observerades hos friska spädbarn som gavs en lika stor oral dos och det tydde på försämrad och ojämn intestinal absorption hos kolestatiska spädbarn. Svårighetsgraden av malabsorptionen var sådan att endast 4/24 (17%) uppnådde en stegvis ökning i serum K₁ >10 ng/ml.

Data från en retrospektiv studien indikerar att oral profylax varje vecka är effektivt som prevention mot VKDB (Vitamin K deficiency bleeding). Totalt föddes 507 850 levande barn under studieperioden, november 1992 till juli 2000. Av dessa spädbarn fick 78% oral profylax och 22% fick intramuskulär profylax d.v.s. 396 000 nyfödda fick oral profylax vid födelsen. Oral profylax varje vecka rekommenderades för alla spädbarn, så länge de huvudsakligen ammadades. Oral profylax av vitamin K vid födelsen med fytomenadion 2 mg, följt av oral vitamin K-profylax varje vecka; 1 mg administrerades av föräldrarna tills barnet var 3 månader. Inga fall av VKDB rapporterades, dvs. incidensen var 0–0,9:100 000 (95% KI).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat vitamin-K₁ absorberas huvudsakligen från tunntarmen. Biotillgängligheten är cirka 50% vid oral administrering. Skillnaderna mellan individer är stora. Verkan börjar inom 1 till 3 timmar efter i.v.-dosen, 3 till 5 timmar efter im-dosen och 4 till 6 timmar efter den orala dosen.

Olika absorptionsstörningar, tunntarmssyndrom, biliär atresi och bukspottkörtelinsufficiens påverkar absorptionen av vitamin-K₁ från mag-tarmkanalen. Äldre patienter som får antikoagulantbehandling är mer känsliga för parenteralt vitamin K₁ än ungdomar.

Distribution

Cirka 90% av vitamin-K₁ är bundet till plasmalipoproteiner (VLDL-fraktion). Intramuskulär injektion av 10 mg ger plasmakoncentrationer på 10 till 20 ng/ml och efter intravenös administrering av 10 mg ökar vitamin-K₁-nivåerna i plasma till cirka 500 ng/ml på en timme. Plasmakoncentrationen 12 timmar efter dosering är cirka 50 ng/ml. Den normala plasmakoncentrationen av vitamin-K₁ är 0,4 till 1,2 ng/ml.

Metabolism

Vitamin K₁ omvandlas snabbt i kroppen till polära metaboliter, såsom K₁ 2,3-epoxid. En del av metaboliten omvandlas tillbaka till vitamin-K₁.

Eliminering

Vitamin-K₁ utsöndras i galla och urin som glukuronid- och sulfatkonjugat. Mindre än 10% av dosen utsöndras oförändrat i urinen. Eliminationshalveringstiden efter intravenös administrering till vuxna är 14 ± 6 timmar och efter oral administrering 10 ± 6 timmar. Hos nyfödda är eliminationshalveringstiden efter i.v. och oral administrering cirka 70 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga kiniskt relevanta effekter har observerats i toxikologiska studier på djur.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glykolsyra 54,6 mg

Natriumhydroxid ca. 4,6 mg

Lecitin 75,6 mg

Saltsyra q.s.

Vatten för injektionsvätskor upp till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga andra parenterala läkemedel ska tillsättas till Konaktion Novum injektionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6).

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid under 25°C. Förvara ampullen i den ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 1 ml och 5 x 0,2 ml. Ampull av brunt glas. Det är inte säkert att alla förpackningsstorlekar marknadsförs

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Konakion Novum injektionsvätska, lösning måste vara klar vid användningstillfället. Vid felaktig lagring kan fassseparering uppstå eller lösningen kan bli grumlig. En sådan injektion bör inte användas. Inga andra parenterala läkemedel ska tillsättas till injektionsvätskan. Injektionsvätskan kan dock ges som en droppe i sidan. Vid behov kan Konakion Novum spädas 1:5 eller 1:10 med 5% glukoslösning. Den utspädda lösningen är känslig för ljus och måste skyddas mot ljus, till exempel genom inslagning i aluminiumfolie. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart efter beredningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9542

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.10.1987/25.9.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.07.2023