

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Konakion Novum 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fytomenadion 10 mg/ml (i gallesyre-lecitin miceller)
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Injeksjonsvæsken er en micelleoppløsning bestående av gallesyre-lecitin miceller. Vitamin K₁ er solubilisert i micellene.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Blødningstendens og blødning ved overdosering av warfarin. Hypoprotrombinemi av forskjellig etiologi. Blødningstendens hos nyfødte.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Konakion Novum gis som intravenøs injeksjon eller peroralt til voksne. Når Konakion Novum gis til nyfødte gis det som intramuskulær injeksjon, intravenøs injeksjon eller peroralt.

For å lettere kunne administrere små doser, kan Konakion Novum fortynnes 1:10 eller 1:5 med glukose 50 mg/ml til en sluttkonsentrasjon på 1-2 mg/ml. Det må ikke fortynnes med NaCl 9 mg/ml, da det kan destabilisere micelleoppløsningen.

I kompliserte kliniske situasjoner bør det vurderes å konferere med spesialist på fagfeltet.

Blødningstendens hos nyfødte

Forebygging av blødning på grunn av vitamin K-mangel.

Friske nyfødte som har fullført 36 svangerskapsuker eller mere:

Enten:

1 mg administrert ved intramuskulær injeksjon ved fødsel eller like etter fødsel
eller

2 mg peroralt ved fødsel eller like etter fødsel. Den orale dosen bør etterfølges av en dose på 2 mg ved 4-7 dagers alder. En ytterligere 2 mg oral dose bør gis 1 måned etter fødselen. Den tredje orale dosen kan utelates hos barn som gis kun morsmelkerstatning. Dette er fordi vitamin K₁ er tilsatt i morsmelkerstatning.

Det først alternativet (enkeltdose på 1 mg (0,1 ml) gitt intramuskulært) anbefales hos barn som ikke er sikret å få den andre orale dosen, eller diende barn som ikke er sikret å få den tredje orale dosen.

Premature nyfødte som fødes før 36. svangerskapsuke og som veier 2,5 kg eller mer, og særlig risikoutsatte nyfødte (f.eks. prematur, asfyksi, obstruktiv gulsott, manglende evne til å svelge, mors inntak av antikoagulantia eller antiepileptika):

1 mg intramuskulært eller intravenøst ved fødsel eller like etter fødsel. Mengden og hyppigheten av ytterligere doser bør baseres på koagulasjonsstatus.

Premature nyfødte (før 36. svangerskapsuke)som veier mindre enn 2,5 kg:

0,4 mg/kg (tilsvarer 0,04 ml/kg) intramuskulært eller intravenøst ved fødsel eller like etter fødsel. Denne parenterale dosen skal ikke overskrides. Mengden og hyppigheten av ytterligere doser bør baseres på koagulasjonsstatus.

DET ER DOKUMENTERT AT ORAL PROFYLAKSE ER UTILSTREKKELIG HOS PASIENTER MED UNDERLIGGENDE KOLESTATISK LEVERSYKDOM OG MALABSORBSJON (se pkt. 5.1). ORAL ADMINISTERING AV VITAMIN-K ANBEFALES DERFOR IKKE TIL DISSE PASIENTENE.

FORSIKTIG: vær forsiktig ved beregning og måling av dosen i forhold til barnets vekt (10 ganger doseringsfeil er vanlig).

Doseringsinformasjon for profylakse av vitamin K-mangel blødning for premature babyer ved fødsel

Barnets vekt	Dose vitamin K ved fødsel (i.m. eller i.v)	Injeksjonsvolum (ufortynnet injeksjonsvæske)
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
Over 2.5 kg	1 mg	0,1 ml

For barn som ammes, anbefales ytterligere perorale doser, men sikkerhet- og effektdata for disse ekstra dosene er begrenset (se pkt. 5.1).

Voksne

Alvorlige og/ eller livstruende blødninger under antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller andre vitamin K-antagonister:

Antikoagulasjonsbehandlingen seponeres og 5-10 mg vitamin K₁ injiseres sakte intravenøst (minst 30 sekunder). Det kan være nødvendig å gi ferskfrosset plasma eller protrombin kompleks-konsentrat i tillegg. Dosen med vitamin K₁ kan gjentas ved behov. Injeksjonsvæsken kan gis oralt.

Dosering av vitamin K₁ hos pasienter med alvorlig og/eller livstruende blødning:

Antikoagulant	Tilstand	Intravenøs vitamin K ₁	Samtidig medikasjon
Warfarin (eller andre vitamin K-antagonister)	Alvorlig blødning	5,0 - 10,0 mg,	FFP eller PCC*
	Livstruende blødning	10,0 mg	FFP eller PCC*, eller rekombinant faktor VIIa

*FFP, ferskfrosset plasma

PCC, protrombin kompleks konsentrat

Dosering av vitamin K₁ hos pasienter med høy INR uten pågående alvorlig blødning:

Antikoagulant	INR	Oral vitamin K ₁	Intravenøs vitamin K ₁
Warfarin (eller andre vitamin K-antagonister)	5-9	1,0 til 2,5 mg for initiell reversering 2,0 til 5,0 mg for rask reversering (dersom INR fortsetter å være høy etter 24 timer, legges det til 1,0 til 2,0 mg)	0,5 til 1,0 mg
	≥9	2,5 til 5,0 mg (opp til 10,0 mg)	1,0 mg

Oral dosering:

Konakion Novum gis oralt ved å dra opp ønsket mengde fra en ampull ved hjelp av en sprøyte. Fjern nålen fra sprøyten og administrer direkte i pasientens munn. Skyll ned med væske.

Spesielle populasjoner:

Eldre

Lave doser (0,5 til 1,0 mg) vitamin K₁ intravenøst eller oralt vil vanligvis redusere INR til < 5 innen 24 timer.

Barn over 1 år

Doseringen bestemmes i hht. indikasjon og pasientens vekt. En enkelt dose på en tiendedel av den intravenøse dosen av vitamin K₁ for voksne har vist å være effektiv i å reversere asymptomatisk høy (>8) INR hos klinisk friske barn.

Behandlingskontroll: Behandlingen med K-vitamin monitoreres med INR-PK-målinger.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Oral medikasjon brukes hos pasienter med høy risiko for allergiske reaksjoner.

Ved behandling av blødninger bør injeksjonsvæsken ikke settes intramuskulært, da det kan opptre depoteffekter.

Ved redusert leverfunksjon skal man ta hensyn til innholdet av glykokolsyre.

INR bør monitoreres hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Oppfølging av pasienter som har fått vitamin K₁: INR kan bli for lav hos pasienter som har fått vitamin K₁, og avhengig av den kliniske situasjonen bør en vurdere tillegg av annen antikoagulasjonsbehandling hos pasienter er utsatt for blodproppdannelse.

Konakion Novum inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ampulle, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon av vitamin K₁-antagonister og antiepileptika kan redusere effekten av vitamin K₁.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko under bruk av graviditet er liten.

Amming

Risiko ved bruk under amming er liten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Konakion Novum har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I sammenheng med i.m. og i.v. dosering, har man sett både anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner. Ved i.v. dosering kan det i svært sjeldne tilfeller forekomme venøs irritasjon eller flebitt ved injeksjonsstedet. Ved i.m. dosering kan man se lokal hudirritasjon ved injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Klinisk syndrom knyttet til hypervitaminose K₁ er ukjent.

Følgende bivirkninger er rapportert vedrørende overdosering ved bruk hos nyfødte og spedbarn: gulsot, hyperbilirubinemi, økning i glutamatoxalacetat-transaminase (GOT) og gammaglutamyltransferase (gamma-GT), abdominal smerte, forstoppelse, bløt avføring, utilpasshet, agitasjon og kutan erupsjon. Årsakssammenhengen er ikke slått fast. De fleste av disse rapporterte bivirkningene ble ikke regnet som alvorlige og gikk over uten behandling. Behandling ved mistenkt overdosering er symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Fytomenadion er et kjemisk fremstilt vitamin K₁, ATC-kode: B02B A01.

Virkningsmekanisme

Vitamin K₁ inngår i dannelsen av koagulasjonsfaktorene II (protrombin), VII, IX og X i leveren. Vitamin K₁ er også viktig for dannelsen av koagulasjonshemmerne protein C og S.

Farmakodynamiske effekter

Under behandling med koagulasjonshemmende midler av dikumarolgruppen, fortrenses vitamin K₁ fra enzymsystemet (reversibel prosess), og syntesen av de nevnte koagulasjonsfaktorer hemmes. Vitamin K₁ er derfor en egnet antagonist overfor antikoagulantia av dikumarolgruppen, men motvirker ikke virkningen av heparin. I injeksjonsvæsken er vitamin K₁ solubilisert i glykokolsyre-lecitin micell, et transportsystem som også finnes naturlig i kroppen.

Pediatrisk populasjon

En prospektiv randomisert kontrollert studie inkluderte 44 spedbarn (1-26 ukers alder) med konjugert hyperbilirubinemi (idiopatisk neonatal hepatitt - 17 pasienter, biliær atresi - 13, total parenteral ernæring kolestase - 3, Alagille syndrom -2, alpha-1-antitrypsinmangel - 2, tett galle syndrom - 2, og 5 diverse diagnoser (fructosaemia, galactosaemia, choledochal cyste, nekrotiserende enterokolitt,

cytomegalovirus hepatitt). Farmakokinetikken og effekten av oral versus intravenøs blandet micellar vitamin K profylakse hos spedbarn med kolestatisk leversykdom ble sammenlignet.

Viktigste effektmål var serumkonsentrasjoner av vitamin K₁ og underkarboksylert prothrombin (PIVKA-II) før og inntil 4 dager etter en enkelt dose av blandet micellar K₁ 1 mg gitt intravenøst eller 2 mg gitt peroralt. K₁ nivåer 24 timer etter oral K₁ administrasjon ble også sammenlignet med nivåene hos 14 friske nyfødte gitt samme dose.

Resultater: Ved innsettelse hadde 18 spedbarn (41%) forhøyede nivåer av serum PIVKA-II og åtte (18%) hadde lave K₁ konsentrasjoner, noe som indikerer subklinisk vitamin K-mangel. Median serum K₁ konsentrasjoner var like i de perorale og intravenøse gruppene ved baseline (0,92 v 1,15 ng/ml), stigende til 139 ng/ml seks timer etter intravenøs K₁ men bare til 1,4 ng/ml etter peroral administrasjon. I den perorale gruppen, var den lave medianverdien (0,95 ng/ml) og store spennet (<0,15 til 111 ng/ml) av serum K₁ ufordelaktig sammenlignet med det mye høyere nivået (median 77, område 11-263 ng/ml) observert i friske spedbarn som fikk samme dose, noe som tyder på svekket og uberegnelig intestinal absorpsjon i kolestatiske spedbarn. Malabsorpsjonen var av en slik grad at bare 4/24 (17%) oppnådde en inkrementell økning i serum K₁ > 10 ng/ml.

Dataene fra en retrospektiv studie tyder på at ukentlig peroral profylakse var effektivt i forebygging av VKDB. Totalt 507 850 levende babyer ble født i løpet av studieperioden november 1992 til juni 2000. Av disse spedbarn fikk 78% og 22% henholdsvis peroral og intramuskulær profylakse, dvs. ca. 396 000 nyfødte fikk oral profylakse ved fødselen. Ukentlig oral profylakse ble anbefalt for alle spedbarn så lenge de i hovedsak ble ammet. Oral vitamin K-profylakse 2 mg phytomenadione ble gitt ved fødsel, etterfulgt av ukentlige oral vitamin K-profylakse 1 mg som ble administrert av foreldrene til tre måneders alder. Ingen tilfeller av VKDB ble avdekket, dvs. forekomsten var 0-0.9:100000 (95% KI).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Effekten inntreffer etter ca. 1-3 timer ved intravenøs administrasjon, og ca 4-6 timer ved oral administrasjon. En studie indikerer at micelleoppløsningen av vitamin K₁ absorberes raskt og effektivt ved oral administrasjon. Systemisk tilgjengelighet etter oral administrasjon er ca. 50%, men med stor interindividuell variasjon.

Distribusjon

Plasmakonsentrasjon av vitamin K₁ er normalt på 0,4-1,2 µg/liter. En i.v. dose på 10 mg vitamin K₁ gir en plasmakonsentrasjon på 500 µg/liter etter 1 time og ca. 50 µg/liter etter 12 timer.

Proteinbinding

I blodplasma er 90% av vitamin K₁ bundet til lipoproteiner.

Halveringstid

Terminal halveringstid hos voksne er 14 ± 6 timer etter intravenøs administrasjon og 10 ± 6 timer etter oral administrasjon.

Hos nyfødte er halveringstiden i plasma ca. 70 timer.

Eliminasjon

Hurtig omdannelse til polare metabolitter, deriblant vitamin K₁-2,3-epoksid. Noen av disse tilbakedannes til vitamin K₁. *Utskillelse:* Som glukuronid- og sulfatkonjungater i galle og urin. Mindre enn 10% blir utskilt uomodannet i urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen klinisk relevante effekter er observert i toksikologiske studier i dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glykokolsyre, natriumhydroksid, lecitin, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Informasjon mangler. Bør derfor ikke tilsettes andre legemidler eller oppløsninger til parenteral bruk, men kan gis gjennom den nedre injeksjonsporten samtidig med administrasjon av natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml.

6.3 Holdbarhet

2 år

Ved fortynning i glukose 50 mg/ml må den fortynnede oppløsningen beskyttes mot lys. Fysikalsk-kjemisk holdbarhet av injeksjonsvæske er vist i 3 timer etter fortynning i glukose 50 mg/ml, som angitt i pkt. 6.6.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25°C. Må ikke fryses. Oppbevares i ytterkartongen, for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

Da oppløsningen består av miceller, kan det ved feil lagring skje en faseseparasjon. Skal ikke brukes hvis injeksjonsvæsken er uklar.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller: 5 x 1 ml

Ampuller: 5 x 0,2 ml, og 5 engangssprøyter til oralt bruk

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Konakion Novum kan fortynnes 1:10 eller 1:5 med glukose 50 mg/ml til en sluttkonsentrasjon på 1-2 mg/ml. Se pkt. 4.2.

Det må ikke fortynnes med NaCl 9 mg/ml, da det kan destabilisere micelleoppløsningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3280

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. februar 1956

Dato for siste fornyelse: 5. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

25.09.2023