

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Konakion Novum 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller fytomenadion 10 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar eller gulaktig lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Blödningar och blödningsrisk p.g.a. låga nivåer av protrombinkomplexets koagulationsfaktorer t.ex. som följd av behandling med anti-vitamin-K-läkemedel. Profylaktisk behandling till nyfödda.

4.2 Dosering och administreringssätt

Till vuxna: Konakion Novum administreras som intravenös injektion eller ges peroralt.

Till nyfödda: När Konakion Novum ges som profylax till nyfödda ges det som en intramuskulär injektion, intravenös injektion eller oralt.

Vid behandling med Konakion Novum bör hänsyn tas till nationella och lokala behandlingsriktlinjer. I komplicerade kliniska situationer bör kontakt med koagulationsjour övervägas.

Svåra blödningar orsakade av antivitamin-K-läkemedel

Tillstånd	Intravenöst vitamin K ₁
Svår blödning	5 – 10 mg

5-10 mg (½–1 ampull) Konakion Novum intravenöst. Injektionen ges *långsamt* (under minst 30 sekunder) eller som intravenös infusion i nedre delen av ett pågående infusionsset så att Konakion Novum inte blandas med andra parenterala läkemedel. Alternativt ges enbart Konakion Novum tillsatt till glukos 50 mg/ml (se avsnitt 6.2). Vitamin-K-dosen kan upprepas vid behov.

Vid allvarlig blödning eller risk för allvarlig blödning (t.ex. större akut operation) och behov föreligger av snabb korrektion av protrombinkomplexets faktorer kan behandlingen behöva

kompletteras med tillförsel av protrombinkomplex-koncentrat. Sådan behandling bör ges i samråd med koagulationsexpert.

Vid mindre allvarlig blödning eller blödningsrisk och anti-vitamin-K-behandlingen skall fortsätta

I allmänhet bör lägre K-vitaminsdoser ges (1-2 mg enligt nationella rekommendationer). För hög dos K-vitamin avsedd för tillfällig korrektion av INR-värden kan göra fortsatt anti-vitamin-K-behandling svårinställd under lång tid.

Klinisk erfarenhet finns att ge injektionslösningen peroralt för tillfällig justering av höga PK-INR.

Oral dosering

Konakion Novum ges oralt genom att dra upp önskad mängd från en ampull med hjälp av en spruta. Avlägsna nålen från sprutan och administrera innehållet direkt i patientens mun. Skölj ned med vätska.

Doseringsrekommendationer för vitamin K₁-behandling hos patienter med asymtomatiskt höga INR-värden med eller utan mild blödning:

Antikoagulantia	INR	Oral administrering av vitamin K₁	Intravenös administrering av vitamin K₁
Warfarin	5-9	1,0-2,5 mg för initial reversering 2,0-5,0 mg för snabb reversering (ge ytterligare 1,0-2,0 mg om INR fortfarande är högt efter 24 tim)	0,5-1,0 mg 0,5-1,0 mg
	>9	2,5-5,0 mg (upp till 10,0 mg)	1,0 mg

K-hypovitaminos

Vid svår K-vitaminbrist på grund av t.ex. stasikterus injiceras Konakion Novum intravenöst 10–20 mg/dag. Behandlingen kan upprepas.

Kontroll av PK-INR krävs för att fastställa doseringsintervall och behandlingstidens längd vid K-vitaminbrist.

Särskilda patientgrupper

Äldre: Äldre patienter har en tendens att vara mer känsliga för upphävande av antikoagulationsbehandling med Konakion Novum. Dosen till äldre patienter bör vara lägre än till icke-äldre patienter. Låga doser vitamin K₁ (0,5 till 1,0 mg) givet intravenöst eller peroralt har visat sig effektivt sänka INR till <5,0 på 24 timmar.

Behandlingskontroll

Behandling med K-vitamin monitoreras med INR-PK-bestämningar.

Pediatrisk population

Blödningar orsakade av vitamin-K-läkemedel och K-hypovitaminos

Barn över 1 år: Den optimala dosen bestäms av den behandlade läkaren utifrån indikation och patientens vikt. En engångsdos om en tiondel av intravenös vuxendos av vitamin K₁ har rapporterats vara effektivt för upphävande av asymtomatiskt högt INR (>8) hos i övrigt friska barn.

Profylaktisk behandling till nyfödda

Friska nyfödda barn födda efter 36 veckors gestationsålder

Antingen:

1 mg som administreras som en intramuskulär injektion vid födelsen eller strax efter födelsen, eller

2 mg oralt vid födelsen eller strax efter födelsen. Den orala dosen ska följas av ytterligare en dos på 2 mg vid 4-7 dagars ålder. Ytterligare en oral dos på 2 mg ska ges 1 månad efter födelsen. Hos spädbarn som enbart får modersmjölksersättning kan den tredje orala dosen uteslutas.

Prematurt nyfödda barn som fötts före 36 veckors gestationsålder och som väger 2,5 kg eller mer samt fullgångna nyfödda barn med särskild risk (t ex prematuritet, förlossningsasfyxi, obstruktiv gulsot, oförmåga att svälja, om modern använt antikoagulantia eller antiepileptika)

1 mg intramuskulärt eller intravenöst vid födelsen eller strax efter födelsen. Mängd och frekvens av ytterligare doser ska baseras på koagulationsstatus.

Prematurt nyfödda barn som fötts före 36 veckors gestationsålder och som väger mindre än 2,5 kg

0,4 mg/kg (motsvarande 0,04 ml/kg) intramuskulärt eller intravenöst vid födelsen eller strax efter födelsen. Denna parenterala dos ska inte överskridas. Mängd och frekvens av ytterligare doser ska 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).

FÖRSIKTIGHET: Försiktighet krävs när dosen i förhållande till barnets vikt ska beräknas och mätas upp (10 gångers doseringsfel är vanligt).

Information om dosering för profylax mot blödning orsakad av vitamin K-brist till barn prematura vid födelsen

Barnets vikt	Dos av vitamin K vid födelsen	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
Alternativt kan volymen justeras genom spädning med glukos 50 mg/ml i förhållande 1:5 eller 1:10. Det finns råd om att ge ytterligare orala doser till spädbarn som ammas men data avseende säkerhet och effekt för dessa ytterligare doser är begränsad (se avsnitt 5.1).		

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot fytomenadion eller mot något ingående hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av patienter med hög tromboembolisk risk, t.ex. patienter med mekanisk hjärtklaffprotes, måste ske med försiktighet och med väl avvägda doser, koagulationskunnig läkare bör konsulteras.

Vid tillstånd med hemorragisk diates bör intramuskulär injektion undvikas på grund av blödningsrisk vid injektionsstället.

Noggrann övervakning av INR är nödvändig efter administrering av Konakion Novum till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Vid behandling av patienter med leverinsufficiens bör det observeras att Konakion Novum innehåller glykocholsyra. Tillgängliga data tyder dock på att leverfunktionen ej försämras vid behandling med Konakion Novum.

Risken för chock kan inte uteslutas vid intravenös injektion av Konakion Novum, varför administreringen måste ske långsamt (se vidare under avsnitt 4.2).

Konakion Novum 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

Konakion motverkar effekten av warfarin och andra anti-vitamin-K-läkemedel. Samtidig administrering av antikonvulsivt medel kan påverka effekten av vitamin K.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Konakion Novum kan användas vid graviditet. Inga djurförsök eller kontrollerade studier på gravida kvinnor har utförts med Konakion Novum. Många års klinisk erfarenhet tyder dock på att rekommenderade doser av Konakion Novum inte ger några skadliga effekter vad gäller graviditet eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Vitamin K₁ passerar placenta långsamt och endast i en begränsad omfattning och rekommenderas därför inte att ges till gravida som profylax mot blödningar hos nyfödda.

Amning

Vitamin K₁ passerar över i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser innebär administrering av Konakion Novum till modern inte någon risk för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är indelade efter organklass och frekvens. Frekvens delas in enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) inklusive enstaka rapporter.

Immunsystemet:

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket sällsynt: Lokala reaktioner 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns inga kända kliniska syndrom som kan tillskrivas hypervitaminos p g a vitamin K₁. Fortsatt antivitamin-K-behandling kan bli svårinställd.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin K₁. ATC-kod: B02BA01

Vitamin K₁ är en komponent i ett enzymsystem i levern som deltar vid bildningen av koagulationsfaktorerna II (protrombin), VII, IX, X samt protein C och S. Vid terapi med antikoagulantia av kumarintyp trängs vitamin K₁ reversibelt bort ur enzymsystemet, varigenom syntesen av nämnda faktorer kompetitivt hämmas. Konakion Novum är en lämplig antagonist till warfarin och andra anti-vitamin-K-läkemedel. Verkan av heparin kan dock inte hävas med Konakion Novum.

Pediatrik 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, ”inpsissated bile syndrome” – 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 resultatmåten var serumkoncentrationen av vitamin K₁ och 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 nyfödda barn som fick samma dos.

Resultat: Vid inläggning hade 18 spädbarn (41 %) förhöjda nivåer av serum PIVKA-II och 8 (18%) hade låga K₁-koncentrationer, vilket indikerar subklinisk vitamin K-brist.

Mediankoncentrationerna av K₁ i serum vid baseline var likvärdig i den orala gruppen (0,92 ng/ml) 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 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 studie 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 juni 2000. Av dessa spädbarn fick 78% oral profylax och 22% fick intramuskulär profylax, dvs cirka 396 000 nyfödda fick oral profylax vid födelsen. Oral profylax varje vecka rekommenderades för alla spädbarn så länge de huvudsakligen ammad. 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

En farmakokinetisk studie visade att oralt givet Konakion Novum absorberas snabbt och effektivt. Den systemiska biotillgängligheten efter oral administrering är ca 50 % med en stor interindividuell variation.

Metabolism

K₁-vitaminen har en aktiv metabolit, vitamin K₁-2,3-epoxid, som återbildas till vitamin K₁.

Eliminering

Efter metabolisering binds vitamin K₁ till glukuronsyra och utsöndras i galla och urin. Mindre än 10 % av substansen utsöndras oförändrad i urinen. Halveringstiden hos vuxna är 14 ± 6 timmar efter intravenös administrering och 10 ± 6 timmar efter oral administrering.

Hos nyfödda är elimineringshalveringstiden av vitamin K₁ i plasma cirka 70 timmar (5,4 – 226,3 timmar).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Begynnande effekt ses efter ca 1-3 timmar efter intravenös administrering och 4-6 timmar efter oral administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glykocholsyra, natriumhydroxid, lecitin, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Konakion Novum kan spädas med glukos 50 mg/ml i förhållande 1:5 eller 1:10. Konakion Novum ska inte spädas med natriumklorid. Blandbarhetsstudier med andra läkemedel saknas. Konakion Novum ska därför inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller 5 x 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vätskan måste vara klar vid användandet. Om lösningen är grumlig eller om fassparation skett, får ampullen ej användas.

Konakion Novum innehåller vitamin K₁ löst i ett kolloidalt system av miceller bestående av lecitin och glykocholsyra (gallsyra).

Ej använt läkemedel och avfall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10950

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1989-04-28
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-04-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-24