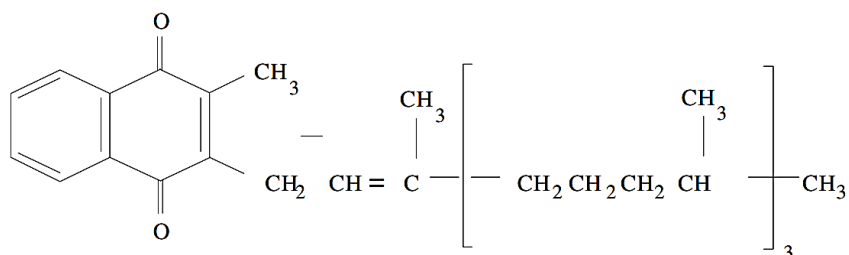


NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KONAKION® MM PAEDIATRIC

Phytomenadione (vitamin K₁)

CAS-84-80-0



OPIS I SKŁAD

Konakion® MM Paediatric zawiera jako składnik aktywny fitomenadion (witamina K₁), który jest 2-metylo-3-fitylo-1,4-naftochinonen. Fitomenadion jest jasnym, żółtym, bardzo lepkiem, bezwonnym lub prawie bezwonnym olejem o masie cząsteczkowej 450,7. Jest nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w alkoholu w stosunku 1 do 70, bardziej rozpuszczalny w odwodnionym alkoholu; rozpuszczalny w benzenie, chloroformie, eterze i olejach roślinnych. Jest stabilny w powietrzu, ale rozkłada się pod wpływem światła.

Ampułka zawiera aktywny składnik fitomenadion 2 mg/0,2 ml w roztworze mieszanych miceli (MM) (micelle składają się z kwasu glikocholowego (kwasy żółciowe) i lecytyny w roztworze wodnym).

Inne substancje pomocnicze stosowane w produkcji to wodorotlenek sodu, kwas solny i woda do wstrzykiwań. Preparat jest dostępny w dwóch wersjach, fitomenadion 10 mg/1 ml (dla dorosłych) i 2 mg/0,2 ml (dla dzieci).

FARMAKOLOGIA

Jako składnik układu enzymatycznego, witamina K₁ wspomaga produkcję czynników krzepnięcia w wątrobie tj. czynnik II (protrombina), czynnik VII, czynnik IX i czynnik X oraz inhibitorów krzepnięcia tj. białko C i białko S. Leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny i indandionu mogą odwracalnie wypierać witaminę K₁ z tego układu enzymatycznego, co powoduje zahamowanie syntezy powyższych czynników. Ponieważ jest to wypieranie konkurencyjne, Konakion pełni rolę swoistego antagonisty warfaryny i podobnych leków przeciwzakrzepowych. Nie jest jednak zdolny do blokowania działania heparyny; w tym celu należy zastosować sole protaminy.

Podanie witaminy K₁, która wspomaga syntezę wymienionych powyżej czynników krzepnięcia w wątrobie, może odwrócić nieprawidłowy proces krzepnięcia lub krwawienia wynikające z niedoboru witaminy K₁. Witamina K₁ jest nieskuteczna w leczeniu dziedzicznej

hipoprotrombinemii oraz w odwracalnej hipoprotrombinemii powodowanej przez ciężkie choroby wątroby.

Transport witaminy K₁ przez łożysko jest ograniczony, słabo też przenika ona do mleka kobiecego.

Brak witaminy K₁ prowadzi do większej skłonności do krwawień z niedoboru witaminy K (VKDB). Podawanie witaminy K₁ wspierającej syntezę wyżej wymienionych czynników krzepnięcia, może odwrócić nieprawidłowy proces krzepnięcia lub krwawienia spowodowane niedoborem witaminy K₁ i tym samym zmniejszyć ryzyko wczesnej, klasycznej i późnej postaci VKDB.

Farmakokinetyka

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym fitomenadion jest wchłaniany głównie w środkowej części jelita cienkiego (jelito czcze).

Optymalne wchłanianie jest możliwe tylko w obecności żółci i soku trzustkowego. Bezwzględna (całkowita) biodostępność po podaniu domięśniowym (IM) wynosi około 80%. Początek działania występuje po około 1-3 godzinach po podaniu dożylnym (IV) i po 4-6 godzinach po podaniu doustnym.

Upośledzone wchłanianie z przewodu pokarmowego może występować w takich stanach, jak zespoły złego wchłaniania, zespół krótkiego jelita, niedrożność dróg żółciowych i niewydolność trzustki.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji odpowiada objętości osocza. W osoczu krwi 90% witaminy K₁ jest związane z lipoproteinami (frakcja VLDL). Stężenie witaminy K₁ w osoczu wynosi zazwyczaj między 0,4 a 1,2 ng/L. Po dożylnym podaniu 10 mg Konakion MM dla dorosłych poziom w osoczu po 1 godzinie wyniósł około 500 ng/ml oraz około 50 ng/ml w ciągu 12 godzin. Witamina K₁ jest magazynowana w organizmie jedynie przez krótki okres czasu, trudno przechodzi przez łożysko i słabo przenika do mleka matki.

Metabolizm

Witamina K₁ jest szybko przekształcana do bardziej polarnych metabolitów, w tym aktywnego metabolitu witaminy K₁ – 2,3-epoksydu. Część tego metabolitu jest ponownie przekształcana do witaminy K₁. U wcześniaków metabolizm witaminy K₁ po urodzeniu może przebiegać szybciej poprzez epoksydowanie.

Wydalanie

Okres półtrwania eliminacji w osoczu wynosi 1,5-3 godziny. Po przemianach metabolicznych, witamina K₁ jest wydalana wraz z żółcią i moczem jako koniugaty glukuronianowe i siarczanowe. Mniej niż 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

WSKAZANIA

Profilaktyka i leczenie krwawienia związanego z niedoborem witaminy K (VKDB).

PRZECIWWSKAZANIA

Konakion MM Paediatric jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek ze składników preparatu.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Leczenie przeciwzakrzepowe

Konakion MM Paediatric powinny być traktowane jako lek wspomagający przy transfuzji krwi w terapii ciężkiego krwotoku spowodowanego leczeniem przeciwzakrzepowym; nie jest to efektywne przy podawaniu związków heparynopodobnych; minimalne dawki powinny być wykorzystane w celu wyrównania oporności na leki z grupy pochodnych kumaryny, jeśli długoterminowe leczenie antykoagulantem jest konieczne.

Wpływ leku na płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu fitomenadionu na reprodukcję i płodność.

Ciąża

Nie dotyczy, należy zapoznać się z informacją zawartą w ulotce preparatu dla dorosłych Konakion MM 10 mg/1 ml.

Karmienie piersią i laktacja

Witamina K₁ słabo przenika do mleka kobiecego. Konakion nie jest zalecany dla matek karmiących jako profilaktyka choroby krwotocznej u noworodków.

Stosowanie u wcześniaków

Podawanie pozajelitowe jest związana z ryzykiem wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu u wcześniaków o wadze mniejszej niż 2,5 kg.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Należy zapoznać się z informacją zawartą w ulotce preparatu Konakion MM 10 mg/1 ml przeznaczonego dla tej grupy wiekowej.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań nad potencjałem rakotwórczym fitomenadionu.

Mutagenność

Zarówno fitomenadion jak i fitomenadion w roztworze mieszanych miceli (MM) nie wykazuje działania mutagennego u *Salmonella typhimurium*. Brak dowodów na indukowanie przez

fitomenadion aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach w teście in vitro, ale nie przeprowadzono badań nad potencjałem uszkodzenia DNA.

Interakcje

Witamina K₁ antagonizuje działanie antykoagulantów z grupy pochodnych kumaryny i indandionu (np warfaryny, fenindionu).

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych może osłabić działanie witaminy K₁.

Konakion MM Paediatric nie należy mieszać z roztworami do infuzji (patrz DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Odnotowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktoidalnych po zastosowaniu pozajelitowym preparatu Konakion MM Paediatric. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktoidalnej należy natychmiast podjąć standardowe środki (np. podawanie adrenaliny i środków wspomagających zgodnie z wymogami).

Odnotowano bardzo rzadko reakcje w miejscu wstrzyknięcia, tj. podrażnienie lub zapalenie żył, w połączeniu z pozajelitowym podawaniem roztworu Konakion MM u osób dorosłych. Taka reakcja jest mało prawdopodobna u noworodków z uwagi na niewielką objętość iniekcji (0,2 ml). W rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą być ciężkie, w tym zapalenie, zanik i martwica tkanki.

Zgłaszano zaczerwienienie twarzy, pocenie się, zaburzenia smaku (nietypowy smak).

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Konakion MM Paediatric może być podawany domięśniowo, doustnie lub dożylnie. Należy zachować ostrożność w celu zapewnienia podania prawidłowej dawki w zależności od wybranej drogi podania.

Profilaktyka

Wszystkie zdrowe noworodki

Zaleca się podanie 1 mg (0,1 ml) domięśniowo po urodzeniu.

Alternatywnie, 2 mg (0,2 ml) doustnie po urodzeniu, w czasie badań przesiewowych noworodków (3-5 dni wieku) i do 4 tygodnia życia dziecka.

U noworodków karmionych mieszanką sztuczną ostatnia dawka doustna może zostać pominięta.

Noworodki ze szczególnymi czynnikami ryzyka

Zaleca się podanie 1 mg domięśniowo po urodzeniu. Noworodkom ze szczególnymi czynnikami ryzyka o masie ciała poniżej 1,5 kg zaleca się podanie 0,5 mg (0,05 ml) (patrz ŚRODKI OSTROŻNOŚCI).

Wielkości i częstotliwości kolejnych dawek powinny być oparte o dane kliniczne i stan układu krzepnięcia krwi.

Badania krzepliwości krwi i PIVKA-II (białka indukowane niedoborem witaminy K) nie mogą być traktowane jako wskaźnik niedoboru ponieważ związek między biochemicznymi przyczynami niedoboru a późną postacią VKDB nie jest jasny.

Szczególne czynniki ryzyka

Wczesna i/lub klasyczna postać VKDB

Czynniki ryzyka wystąpienia tej postaci VKDB to: wcześniaki urodzone w zamartwicy, opóźnienie w żywieniu doustnym, stosowanie u matki antykoagulantów, leków przeciwpadaczkowych, tuberkulostatyków i antybiotykoterapii.

Późna postać VKDB

Czynniki ryzyka wystąpienia tej postaci VKDB to: zaburzenia czynności wątroby, w tym żółtaczka, zaburzenia wchłaniania i długotrwałe stosowanie antybiotyków.

Leczenie

Początkowo, 1 mg dożylnie, podawanie kolejnych dawek powinno być oparte o dane kliniczne i stan układu krzepnięcia krwi. W niektórych przypadkach przy stosowaniu Konakion MM może wystąpić konieczność włączenia do leczenia bardziej bezpośrednich form skutecznej kontroli krwawienia, takich jak przetoczenie krwi lub czynników krzepnięcia, w celu zrekompensowania poważnej utraty krwi i opóźnionej reakcji na witaminę K₁.

VKDB należy podejrzewać w przypadku każdego mniejszego krwawienia u niemowląt poniżej 6 miesiąca życia, nawet jeśli wyniki badania układu krzepnięcia są w granicach normy. Badania krzepliwości krwi i PIVKA-II (białka indukowane niedoborem witaminy K) nie mogą być traktowane jako wskaźnik niedoboru ponieważ związek między biochemicznymi przyczynami niedoboru a późną postacią VKDB nie jest jasny.

Sposób podania

Podawanie pozajelitowe

Konakion MM Paediatric nie powinien być rozcieńczany lub mieszany z innymi lekami do podawania pozajelitowego.

Podawanie doustne

(przez dozownik dołączony do zestawu)

- Po złamaniu ampułki należy umieścić dozownik pionowo w ampułce.
- Pobrać roztwór z ampułki do dozownika, aż roztwór osiągnie oznaczenie na dozowniku (=2 mg witaminy K₁).
- Podać zawartości dozownika bezpośrednio do ust dziecka.
- Powtórzenie dawki jest zalecane, jeśli dziecko wypluje lub zwymiotuje dawkę lub gdy wystąpi biegunka w przeciągu 24 godzin od podania doustnego.

PRZEDAWKOWANIE

Nie są znane objawy kliniczne przedawkowania witaminy K1.

Działania niepożądane dotyczące przedawkowaniu preparatu KONAKION u noworodków i niemowląt jakie zgłaszano, to: żółtaczka, hiperbilirubinemia, wzrost stężenia transaminazy glutaminowo-szczawianowej i gamma-glutamylotransferazy, ból brzucha, zaparcia, luźne stolce, złe samopoczucie, pobudzenie i wykwity skórne.

Nie można ustalić związku przyczynowego powyższych. Większość z tych zdarzeń niepożądanych jest uważana za łagodne i ustępuje bez leczenia.

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno być ukierunkowane na łagodzenie objawów i składać się ze środków wspomagających.

Skontaktuj się z Centrum Informacji o Zatruciach w sprawie postępowania w przypadku przedawkowania.

WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Konakion MM Paediatric ampułki 2 mg/0,2 ml (objętość wypełnienia: 0,3 ml): pakowane po pięć ampulek ze szkła bursztynowego i 5 dozowników (ustne, plastikowe strzykawki ze skalą).

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed światłem.

W czasie stosowania, roztwór MM w ampułkach powinien być jasny. W następstwie nieprawidłowego przechowywania, roztwór może stać się mętny lub może dojść do rozwarstwienia. W takim przypadku ampłka nie nadaje się do użycia.

Podczas okresu trwałości preparatu KONAKION wiadomo jest, że zanieczyszczenia będą się rozwijać. Nie ma ostatecznych dowodów ani wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i toksyczności w odniesieniu do zanieczyszczeń. W celu zmniejszenia ilości zanieczyszczeń, lekarze są zachęceni do korzystania z produktu na początku okresu ważności, jeśli możliwe.

NAZWA I ADRES PRODUCENTA

ROCHE PRODUCTS PTY LIMITED

ABN 70 000 132 865

4-10 INMAN ROAD

DEE WHY NSW 2099

TGA Data zatwierdzenia: 3.07.2009

UWAGI

W Polsce aktualnie jedynym preparatem witaminy K do stosowania pozajelitowego u noworodków jest preparat **Konakion MM Paediatric (2 mg/0,2 ml)** firmy **Roche Products Limited**. Jest to lek sprowadzany do Polski na import docelowy - Minister Zdrowia wydaje zgodę na czasowe wprowadzenie preparatu do obrotu.¹

Zamiennikiem **Konakion MM Paediatric** jest **Konakion Prima Infanzia**² produkowany przez **Roche Pharma (Schweiz) AG**. Oba preparaty mają taką samą dawkę i skład.

W związku z powyższym nie ma obecnie dostępnej oficjalnej ulotki w języku polskim, dlatego niniejsza ulotka została przetłumaczona z dostępnej wersji angielskiej.³ Niniejsza ulotka **nie jest** oficjalną ulotką polską, nie jest wpisana do Rejestru Produktów Leczniczych.⁴

Informacja na temat preparatu **Vitacon**

Powszechnie stosowany w przeszłości preparat **Vitacon (1 mg/0,5 ml)** został wycofany z produkcji z powodu zawartości Cremophoru EL i alkoholu benzyłowego. Substancje te, zgodnie z wytycznymi Unii Europejskiej, nie są dopuszczone do stosowania u noworodków i wcześniaków. Pozostający w sprzedaży **Vitacon (10 mg/1 ml)** również zawiera wymienione substancje i to w jeszcze większej dawce niż **Vitacon (1 mg/0,5 ml)**, więc nie może być stosowany zamiennie. Zgodnie z opinią Instytutu Leków nie można go stosować u dzieci <2. roku życia.⁵

Informacja na temat dawki zalecanej dla noworodków i niemowląt w Polsce

Zgodnie z zaleceniami z 2016 roku wszystkie noworodki w Polsce powinny po urodzeniu otrzymać witaminę K. Zdrowym noworodkom urodzonym o czasie należy podać 1 mg witaminy K i.m. (domięśniowo) lub 2 mg p.o. (doustnie) gdy rodzice **nie wyrażają zgody na podaż i.m. lub są przeciwwskazania do podania i.m.** Dodatkowo dzieci karmione piersią poza jednorazową dawką witaminy K podaną po urodzeniu wymagają dalszego profilaktycznego jej podawania w dawce 150 µg/dobę, począwszy od 3. tygodnia życia (15. dnia życia) do ukończenia 3. miesiąca życia.⁶

¹ <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze/braki-lekow/komunikat-w-sprawie-dostepnosci-produktu-leczniczego-konakion-mm>

² <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze/braki-lekow/komunikat-w-sprawie-konakion-prima-infanzia-vitamin-k>

³ <http://www.guildlink.com.au/gc/ws/ro/pi.cfm?product=ropkommp10709>

⁴ <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>

⁵ <http://www.mp.pl/pytania/pediatrica/chapter/B25.QA.1.2.8>

⁶ [Zalecenia dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K. Standardy Med. Pediatria: 2016 T. 13, Nr 1, s. 26–37](#)