

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Konakion[®] MM, 2 mg/0,2 mL, rastvor za injekciju

INN: fitomenadion

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sadrži 2 mg fitomenadiona u 0,2 mL rastvora za injekciju.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar do slabo opalescentan, žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Konakion MM je indikovano za profilaksu i lečenje krvarenja izazvanog deficijencijom vitamina K (KDVK) kod novorođenčadi i odojčadi.

Konakion MM može da se koristi, po savetu specijaliste hematologa, kao antidot za antikoagulantne lekove kumarinskog tipa kod odojčadi i dece. Za upotrebu ovog leka kao antidota za antikoagulantne lekove kumarinskog tipa kod adolescenata i odraslih pogledajte Konakion MM ampule 10 mg/mL.

4.2. Doziranje i način primene

Profilaksa krvarenja izazvanog deficijencijom vitamina K

Zdrava novorođenčad sa 36 nedelja gestacije ili starija

Ili:

- 1 mg intramuskularnom injekcijom na rođenju ili ubrzo po rođenju,

ili

- 2 mg oralno na rođenju ili ubrzo po rođenju. Posle oralne doze treba dati narednu dozu od 2 mg između 4. i 7. dana od rođenja. Naredna 2 mg oralne doze treba dati 1 mesec nakon rođenja. Kod odojčadi koja se isključivo hrane mlečnom formulom (mlekom u prahu), treća doza može da se izostavi.

Novorođenčad rođena pre 36 nedelje gestacije telesne mase 2,5 kg ili više, kao i novorođenčad rođena u terminu koja su u posebnom riziku (npr. nedovoljno zrela, asfiksija na rođenju, opstruktivna žutica, nemogućnost gutanja, upotreba antikoagulanasa ili antiepileptika kod majki): 1 mg i.m. ili i.v. na rođenju ili ubrzo po rođenju. Količina i učestalost narednih doza treba da se zasnivaju na statusu koagulacije.

Novorođenčad rođena pre 36 nedelje gestacije sa telesnom masom manjom od 2,5 kg na rođenju: 0,4 mg/kg (što odgovara 0,04 mL/kg) i.m. ili i.v. na rođenju ili ubrzo po rođenju. Ovu parenteralnu dozu ne treba prekoračiti. Količina i učestalost narednih doza treba da se zasnivaju na statusu koagulacije.

Postoje dokazi da je oralna profilaksa nedovoljna kod pacijenata sa holestatskom bolešću jetre i malapsorpcijom (videti odeljak 5.1).

OPREZ: Potrebna je posebna pažnja kada se izračunava i meri doza u odnosu na telesnu masu bebe (česte su greške u doziranju pri kojima se daju doze koje su deset puta veće od preporučenih).

Informacije o doziranju za prevremeno rođene bebe i profilaksu krvarenja izazvanog deficijencijom vitamina K :

Telesna masa bebe	Doza vitamina K na rođenju	Zapremina injekcije
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
Više od 2,5 kg	1 mg	0,1 mL

Dalje doze kod odojčadi koja doje će biti razmatrane, ali efikasnost i bezbednost ovih dodatnih doza je limitirana (videti odeljak 5.1).

Terapija ranog i/ili poznog krvarenja izazvanog deficijencijom vitamina K (KDVK)

Inicijalno 1 mg i.v. i dalje doze po potrebi, zavisno od kliničke slike i statusa koagulacije. Terapija lekom Konakion MM se možda mora dopuniti i terapijom sa neposrednijim dejstvom, kao što je transfuzija krvi ili faktora koagulacije da se kompenzuje veći gubitak krvi i usporeni odgovor na vitamin K₁.

Upotreba kao antidota na antikoagulantsne lekove kumarinskog tipa

Nije bilo ispitivanja o rasponima doza da bi se mogla preporučiti neka određena doza leka Konakion MM za upotrebu kao antidota na antikoagulantne lekove kumarinskog tipa kod odojčadi i dece. Dole su date preporučene doze. Konakion MM se ovim pacijentima mora davati intravenskim injekcijama. Savetuje se da se konsultuje hematolog o odgovarajućim ispitivanjima i terapiji za svako odojče ili dete kod koga se razmišlja o upotrebi leka Konakion MM.

Kod pacijenata na terapiji varfarinom, terapijska intervencija mora da uzme u obzir razloge zbog kojih je pacijent na varfarinu, i da li će se antikoagulantna terapija nastaviti ili ne (npr. pacijent sa mehaničkim srčanim zaliskom ili ponavljanim tromboembolijskim komplikacijama), jer će davanje vitamina K najverovatnije da utiče na antikoagulantno dejstvo varfarina 2-3 nedelje. Kod pacijenata koji će nastaviti da primaju varfarin, preporučena doza za delimičnu reverziju antikoagulacije iznosi 30 mikrograma/kg i daje se i.v. injekcijom. Lek Konakion MM je pogodan samo za davanje doza od 30 mikrograma/kg kod dece telesne mase preko 13 kg.

Preporučena doza vitamina K kod pacijenata kojima je potrebna potpuna reverzija prekomerne doze varfarina iznosi 250-300 mikrograma/kg i daje se i.v. injekcijom. Treba napomenuti da se najraniji efekti terapije vitaminom K vide posle 4-6 časova, pa stoga kod pacijenata sa teškom hemoragijom može biti indikovano i davanje koncentrata faktora koagulacije (konsultovati hematologa). Lek Konakion MM je pogodan samo za davanje doza od 250-300 mikrograma/kg kod dece telesne mase preko 1,6 kg. Protrombinsko vreme treba meriti 2-6 časova kasnije i ako je odgovor adekvatan, može se ponoviti davanje leka Konakion MM. Kod ovih pacijenata neophodno je često kontrolisanje faktora koagulacije koji zavise od vitamina K.

Način davanja

Lek Konakion MM se može primeniti intramuskularnom ili intravenskom injekcijom ili se može dati oralno, zavisno od indikacije.

Parenteralna upotreba: Za davanje injekcije zapremine od 0,04 mL (0,4 mg) do 0,1 mL (1 mg), preporučuje se upotreba špriceva od 0,5 mL koji su graduisani na po 0,01 mL, videti odeljak 6.6.

Davanje leka Konakion MM i.v. infuzijom se ne preporučuje, jer Konakion MM ne sme da se razblažuje, niti meša sa drugim parenteralnim lekovima. Međutim, Konakion MM se može davati injekcijom u donji deo seta za infuziju koji sadrži 5% rastvor glukoze ili 0,9% rastvor natrijum hlorida koji kaplje brzinom od 0,7 mL/minut ili većom, videti odeljak 6.2 *Inkompatibilnost*.

Oralna upotreba: Za oralno davanje u pakovanju su obezbeđene gradusiane pipete namenjene za primenu leka oralnim putem. Pošto se otvori ampula, 0,2 mL rastvora treba uvući u graduisanu pipetu namenjenu za primenu leka oralnim putem dok ne dođe do oznake (0,2 mL = 2 mg vitamina K). Nakapati sadržaj pipete direktno u usta bebe pritiskom na klip.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U vreme upotrebe, ove ampule treba da imaju bistar sadržaj. Ako se ne čuvaju na odgovarajući način, sadržaj može da se zamuti ili da se podeli u faze. U ovom slučaju, takva se ampula ne sme koristiti.

Parenteralno davanje prevremeno rođenim bebama telesne mase manje od 2,5 kg može da poveća rizik za razvoj kernikterusa (bilirubinske encefalopatije).

Odojčad sa holestatskom bolešću moraju da primaju Konakion MM intramuskularnim ili intravenskim injekcijama, jer je kod ovih pacijenata oralna resorpcija oslabljena.

Konakion MM se mora davati intravenskom injekcijom kada se koristi kao antidot na antikoagulantne lekove kumarinskog tipa, jer kod ovih pacijenata intramuskularna injekcija može da dovede do značajnog krvarenja.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu poznate značajnije interakcije, osim antagonizma sa kumarinskim antikoagulansima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije relevantno.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

4.8. Neželjena dejstva

Prijavljene su anafilaktoidne reakcije nakon intravenske injekcije leka Konakion MM. Na mestu ubrizgavanja može doći do lokalne reakcije ali je to malo verovatno zbog male zapremine ubrizgavanja. Retko, može doći i do teže reakcije na mestu ubrizgavanja, uključujući inflamaciju, atrofiju i nekrozu.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema poznatih kliničkih simptoma koji se mogu pripisati hipervitaminozi vitamina K₁.

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva u vezi sa predoziranjem lekom Konakion MM prilikom primene kod novorođenčadi i odojčadi: žutica, hiperbilirubinemija, povišene vrednosti GOT (*Glutamic-oxaloacetic transaminase*) i GGT(*Gamma-glutamyl transpeptidase*), bol u stomaku, konstipacija, meke stolice, slabost, agitirnost i kožne ospe. Uzrok ovih pojava se ne može odrediti. Većina ovih neželjenih efekata nije smatrana ozbiljnim i rešeni su bez ikakvog lečenja.

Lečenje mogućeg predoziranja se bazira na ublažavanju simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vitamin K₁

ATC šifra: B02BA01

Konakion MM je sintetički preparat fitomenadiona (vitamin K₁). Prisustvo vitamina K₁ je neophodno za formiranje protrombina, faktora VII, faktora IX i faktora X u organizmu, kao i inhibitora koagulacije, proteina C i proteina S.

Vitamin K₁ ne prolazi lako placentalnu barijeru od majke do deteta i neznatno se izlučuje u mleku.

Nedostatak vitamina K₁ dovodi do pojačane sklonosti ka hemoragijskoj bolesti novorođenčeta. Davanje vitamina K₁ koji promoviše sintezu gore pomenutih faktora koagulacije u jetri može da dovede do reverzije abnormalnog antikoagulacionog statusa usled nedostatka vitamina K₁.

Pedijatrijska populacija

Jedna prospektivna, randomizovana, kontrolisana studija uključila je 44 odojčeta (uzrasta 1-26 nedelja) sa konjugovanom hiperbilirubinemijom (idiopatski neonatalni hepatitis -17 pacijenata, bilijarna atrezija - 13, totalna parenteralna nutritivnaolestaza - 3, *Alagille*-ov sindrom - 2, nedostatak alfa-1 antitripsina - 2, sindrom zgusnute žuči- 2, kao i 5 sa drugim dijagnozama (fruktozemija, galaktozemija, ciste holedokusa, nekrotizirajući enterokolitis, citomegalovirusni hepatitis)). Poređena je farmakokinetika i efikasnost oralne primene nasuprot intravenske primene vitamina K u obliku mešovityh micela, kod odojčadi sa holestaznom bolesti jetre.

Glavni rezultati merenja su bile serumske koncentracije vitamina K₁ i podkarboksilatnog protrombina (PIVKA-II) pre i 4 dana nakon jedne doze od 1mg vitamina K₁ u obliku mešovityh micela intravenski ili doze od 2 mg *oralno*. Takođe, vršeno je poređenje koncentracije vitamina K₁ 24 sata nakon oralne administracije K₁ sa koncentracijom K₁ kod 14 zdravih novorođenčadi kojima je data ista doza.

Rezultati: na prijemu, 18 odojčadi (41%) je imalo povišene nivoe serumskog PIVKA-II, a osam (18%) je imalo niske koncentracije K₁, koje su ukazivale na supklinički nedostatak vitamina K.

Medijane koncentracije K₁ u serumu, na početku su bile slične u grupi sa oralnom i intravenskom primenom leka (0,92 u odnosu na 1,15 nanograma/mL), sa porastom do 139 nanograma/mL, šest sati posle intravenskog davanja K₁, ali do samo 1,4 nanograma/mL posle oralne primene. U grupi koja je primala vitamin K₁ oralnim putem, niska medijana vrednosti (0,95 nanograma/mL) i širok raspon (<0,15-111 nanograma/mL) serumskog K₁ dale su nepovoljne rezultate u poređenju sa mnogo višim koncentracijama (medijana 77, opseg 11-263 nanograma/mL) u posmatranoj populaciji zdrave odojčadi kojima su date iste oralne doze, što ukazuje na oštećenu i nepravilnu crevnu resorpciju kod odojčadi sa holestazom. Težina malapsorpcije je bila takva da je samo kod 4/24 (17%) ostvaren inkrementalni rast u serumu K₁ >10 nanograma /mL.

Rezultati jedne retrospektivne studije su pokazali da je nedeljna oralna profilaksa efikasna u prevenciji krvarenja izazvanog deficijencijom vitamina K. Ukupno 507850 beba je rođeno tokom trajanja studije, od novembra 1992. godine do juna 2000. Od ovih odojčadi, 78% je dobijalo oralnu, a 22% intramuskularnu

profilaksu, odnosno 396000 novorođenčadi je dobilo oralnu profilaksu na rođenju. Nedeljna profilaksa oralnim putem primene se preporučuje kod svih odojčadi dokle god su ona prevashodno dojena. Oralna profilaksa vitaminom K na rođenju sa 2 mg fitomenadiona, potom nedeljna profilaksa oralnim vitaminom K; roditelji su davali 1 mg deci do uzrasta od 3 meseca. Nije bilo slučajeva krvarenja izazvanog deficijencijom vitamin K, odnosno učestalost je bila 0-0,9:100000 (95% CI).

5.2. Farmakokinetički podaci

U rastvoru micelne mešavine, vitamin K₁ se rastvara pomoću fiziološkog koloidnog sistema koji se sastoji od lecitina i žučne kiseline.

Nakon oralne primene, vitamin K₁ se resorbuje u tankom crevu. Sistemska raspoloživost po oralnoj dozi iznosi približno 50% sa širokim interindividualnim varijacijama. Resorpcija je ograničena u odsustvu žuči.

Nakon intramuskularne primene oslobađanje vitamina K₁ u cirkulaciju je produženo, tj. i.m. put primene deluje kao depo. Pojedinačna doza od 1 mg i.m. dovodi do koncentracija vitamina K₁ posle mesec dana, koje su uporedive sa koncentracijama nakon dve doze od 2 mg (jedna data na rođenju i druga posle nedelju dana).

Vitamin K₁ se uglavnom nagomilava u jetri, i 90% se vezuje za lipoproteine u plazmi. U organizmu se zadržava samo veoma kratko vreme.

Vitamin K₁ se transformiše u više polarnih metabolita, kao što je fitomenadion-2,3-epoksid.

Poluvreme eliminacije vitamina K₁ u plazmi iznosi približno 72 sata kod novorođenčadi, a oko 1,5 do 3 sata kod odraslih. Vitamin K₁ se izlučuje u žuči i urinu u vidu konjugata sulfata i glukuronida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema relevantnih.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glikoholna kiselina

Lecitin

Natrijum-hidroksid

Hlorovodonična kiselina za podešavanje pH

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilnosti su zabeležene sa razblaženim rastvorom leka Konakion MM i nekim silikoniziranim špricovima. Prema tome, Konakion MM se ne sme razblaživati pre ubrizgavanja.

Ne sme se razblaživati rastvorima koji sadrže natrijum hlorid, jer može doći do taloženja, videti odeljak 4.2.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon otvaranja ampule lek upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Konakion MM rastvor za injekciju čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ovaj rastvor se ne sme zamrzavati.

Ne sme se koristiti ako je rastvor zamućen.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja ampule videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od tamnog stakla tip I, zapremine 1 mL sa 0,2mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 ampula smeštenih u plastični uložak, 5 „graduissanih pipeta“ namenjenih za primenu leka oralnim putem koje se nalaze u blisteru i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Videti odeljak 4.2 Doziranje i način primene, odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i odeljak 6.2 Inkopatibilnosti za savete koji se odnose na davanje leka Konakion MM.

Nerazblaženi Konakion MM je kompatibilan sa špricovima od 0,5 mL koje proizvodi B. Braun.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD
Milutina Milankovića 11a
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02032-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.03.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2018.