

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: fitomenadione (vitamina K₁ sintetica) 10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale e iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emorragie o pericolo di emorragie da grave "ipoprotrombinemia" (deficit dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X) di diversa eziologia, incluso sovradosaggio di anticoagulanti di tipo cumarinico, della loro associazione con fenilbutazone ed altre forme di ipovitaminosi K (ad es. ittero da occlusione, affezioni epatiche ed intestinali, e dopo trattamenti prolungati con antibiotici, sulfamidici o salicilati).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il prodotto può essere somministrato per via orale o endovenosa. La soluzione non deve essere diluita o miscelata con altri prodotti iniettabili e può essere iniettata, quando appropriato, nella porzione terminale di un set infusionale, durante un'infusione continua di cloruro di sodio allo 0,9% o destrosio al 5%.

L'iniezione endovenosa lenta è prevista solo in caso di pericolose emorragie da anticoagulanti di tipo dicumarolico.

Nei neonati e nei bambini al di sotto di un anno di età, che richiedono dosi inferiori, si deve utilizzare Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile.

Dosi singole superiori a mg 20 o dosi totali superiori a mg 40 complicano il proseguimento della terapia anticoagulante senza risultare di alcun vantaggio.

Somministrazione orale di Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso

Può essere effettuata mediante un dosatore di Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso o con una siringa.

Siringa

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso può essere somministrato per via orale con una siringa, nel modo seguente: aspirare con una siringa munita di ago (non fornita nella confezione) la quantità necessaria di liquido. Rimuovere l'ago dalla siringa e somministrare il contenuto della siringa direttamente nella bocca del paziente. Deglutire il contenuto della siringa accompagnandolo con del liquido.

Dosaggio standard

Emorragia grave o a rischio per la vita, come durante terapia con anticoagulanti

Sospendere l'anticoagulante cumarinico ed effettuare un'iniezione endovenosa lenta (in almeno 30

secondi) di Konakion alla dose di 5-10 mg assieme a plasma fresco congelato (PFC) o a concentrato di complesso protrombinico (CCP). Se necessario, la somministrazione di vitamina K₁ può essere ripetuta. Dosi raccomandate per il trattamento con vitamina K₁ in pazienti con emorragia maggiore, emorragia lieve o asintomatici in funzione del valore di INR

Condizione clinica	Valore di INR	Vitamina K ₁ Orale	Vitamina K ₁ Endovenosa
<u>Emorragia grave o a rischio per la vita, come durante terapia con anticoagulanti</u>	Qualsiasi valore di INR	--	da 5,0 a 10,0 mg
Elevato INR, asintomatici con o senza emorragia lieve	≥5 e <9	da 1,0 a 2,5 mg per la correzione iniziale da 2,0 a 5,0 mg per una rapida correzione (aggiungere da 1,0 a 2,0 mg se l'INR rimane ancora elevato dopo 24 ore)	--
Elevato INR, asintomatici con o senza emorragia lieve	≥9	da 2,5 a 5,0 mg	--

Per dosi inferiori è possibile utilizzare una o più fiale di Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile.

In generale, il valore di Quick risale al livello terapeutico del 15-25% nelle 3-5 ore che seguono l'iniezione, e le emorragie provocate dai preparati ad azione dicumarolica cessano. Se le circostanze lo esigono il trattamento con vitamina K₁ può essere completato da una trasfusione di sangue. Se un malato trattato con preparati ad azione dicumarolica deve essere operato, l'inibizione della coagulazione può essere neutralizzata con il Konakion, a meno che l'intervento non richieda la protezione con anticoagulanti.

Se il malato è indirizzato ad altro medico, segnalare a quest'ultimo la prescrizione anteriore delle dosi di Konakion.

Speciali istruzioni di dosaggio

Anziani: utilizzare il dosaggio più basso del range raccomandato, data la maggiore sensibilità degli anziani all'attività della vitamina K₁. E' stato dimostrato che la somministrazione endovenosa od orale di piccole dosi di 0,5-1,0 mg di vitamina K₁ riduce efficacemente l'INR a <5,0 entro 24 ore (vedere paragrafo 5.2).

Bambini di età >1 anno: il medico curante deve decidere la dose ottimale in base all'indicazione d'uso e al peso del paziente. E' stato dimostrato in bambini sani che la somministrazione in dose singola di un decimo della dose endovenosa piena prevista per gli adulti determina una riduzione efficace di un valore di INR elevato (>8) ma asintomatico.

Bambini di età <1 anno: per questo gruppo di pazienti si deve utilizzare Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Negli adulti, le fiale di Konakion non devono essere somministrate per via intramuscolare perché tale

via determina un effetto di deposito e un rilascio continuato di vitamina K₁, che potrebbero causare difficoltà in fase di ripristino del trattamento anticoagulante. Inoltre, la via intramuscolare in un soggetto in trattamento anticoagulante è associata al rischio di formazione di ematomi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione endovenosa va effettuata molto lentamente.

La formazione di protrombina può avvenire in maniera insufficiente quando si trattano pazienti con gravi disfunzioni epatiche. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio del valore di INR dopo somministrazione di fitomenadione in pazienti con gravi disfunzioni epatiche.

Al momento della somministrazione, la soluzione sotto forma di micelle miste contenuta nella fiala deve essere trasparente. A causa di una scorretta conservazione (esposizione alla luce solare o a temperatura superiore a quanto previsto) la soluzione può presentarsi torbida o può verificarsi una separazione di fase. In questi casi la fiala non deve essere utilizzata. (vedere paragrafo 6.4). La soluzione iniettabile non deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni da somministrare per via endovenosa, ma può essere iniettata attraverso la porzione terminale di un set infusionale (vedere paragrafo 6.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fitomenadione (vitamina K₁) antagonizza gli effetti degli anticoagulanti cumarinici.

Il trattamento concomitante con anticonvulsivanti può ridurre l'attività della vitamina K₁.

Come tutte le sostanze antiemorragiche, la vitamina K₁ può determinare una temporanea resistenza ai farmaci anticoagulanti indiretti. I salicilati e gli antibiotici, specie se somministrati a dosi elevate e per lunghi periodi, possono innalzare il fabbisogno di vitamina K₁.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi controllati con Konakion negli animali o nelle donne in gravidanza. Tuttavia, sulla base di molti anni di esperienza clinica, si può affermare con sicurezza che né la vitamina K₁ né gli eccipienti contenuti nelle formulazioni di Konakion inducono effetti tossici sulla riproduzione quando il medicinale viene somministrato alle dosi raccomandate. Comunque, come per tutti i medicinali, nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere somministrato solo se il beneficio atteso per la madre è superiore al rischio potenziale per il feto. Poiché la vitamina K₁ attraversa lentamente la barriera feto-placentare, si raccomanda di non utilizzare Konakion nelle donne in gravidanza come profilassi della sindrome emorragica neonatale.

Solo una piccola frazione della vitamina K₁ somministrata è escreta nel latte materno. Pertanto, alle dosi terapeutiche la somministrazione di Konakion alle donne che allattano non comporta rischi per il neonato. Tuttavia, l'uso di Konakion come profilassi della sindrome emorragica neonatale non è raccomandato nelle donne che allattano .

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Konakion non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono riportati per classificazione organo-sistemica e frequenza. Le frequenze riferite a tali eventi avversi sono state definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), comprese le segnalazioni isolate.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Reazioni anafilattoidi dopo somministrazione endovenosa di Konakion.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: Irritazione venosa o flebite associate alla somministrazione endovenosa di Konakion.

Reazioni anche molto gravi si sono verificate dopo o durante la somministrazione di fitomenadione per via endovenosa: broncospasmo, cianosi, tachicardia, ipotensione; inoltre possono verificarsi alterazioni del gusto, vampate, sudorazione profusa. Pertanto la somministrazione endovenosa deve essere riservata ai casi in cui sia ritenuta indispensabile.

Negli adulti sono stati segnalati, dopo somministrazione di dosi particolarmente elevate di vitamina K₁ o analoghi, ritenzione di bromosulfonftaleina e prolungamento del tempo di protrombina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili relativi al sovradosaggio di Konakion nell'uomo. Non è nota alcuna sindrome clinica attribuibile ad ipervitaminosi da vitamina K₁. Sono possibili ripercussioni sulla reintroduzione della terapia anticoagulante. Il fitomenadione non è tossico per gli animali anche quando somministrato in elevate quantità. Se necessario un trattamento anticoagulante successivo a sovradosaggio di vitamina K₁, deve essere utilizzata eparina.

Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve essere finalizzato ad alleviare i sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, codice ATC: B02BA01

La vitamina K₁ (fitomenadione), il principio attivo di Konakion, è un fattore pro-coagulante. In qualità di componente di un sistema di carbossilasi epatica, la vitamina K₁ è coinvolta nella carbossilazione post-traslazionale dei fattori di coagulazione II (protrombina), VII, IX e X e degli inibitori della coagulazione proteina C e proteina S. I cumarinici inibiscono la riduzione della vitamina K₁ (in forma chinonica) in vitamina K₁ idrochinone e impediscono altresì la riduzione in forma chinonica della vitamina K₁ epossido risultante dal processo di carbossilazione.

La vitamina K₁ è un antagonista degli anticoagulanti di tipo cumarinico, ad es. fenprocumone (il principio attivo di Marcoumar).

Tuttavia, la vitamina K₁ non neutralizza l'azione dell'eparina (il principio attivo di Liquemin); l'antagonista dell'eparina è infatti la protamina.

La vitamina K₁ è inefficace nell'ipoprotrombinemia ereditaria o nell'ipoprotrombinemia indotta da grave insufficienza epatica.

Poiché la vitamina K₁ è essenziale per la sintesi epatica dei fattori della coagulazione sopra citati, un deficit di vitamina K₁ comporta un aumentato rischio di sindrome emorragica neonatale.

La somministrazione di Konakion può, quindi, risolvere uno stato di alterazione del processo coagulativo o di sanguinamento dovuto a carenze di vitamina K₁.

Nelle fiale, la vitamina K₁ è solubilizzata in un sistema colloidale fisiologico costituito da micelle di lecitina e acido biliare, un sistema di trasporto presente anche nel corpo umano.

Popolazione pediatrica

Uno studio prospettico, randomizzato, controllato con 44 bambini (1-26 settimane di età) con iperbilirubinemia coniugata (epatite neonatale idiopatica - 17 pazienti, atresia biliare - 13, colestasi in corso di nutrizione parenterale totale - 3, sindrome di Alagille - 2, deficienza di alfa 1 antitripsina - 2, sindrome da bile condensata - 2, e 5 con diagnosi miste (fruttosemia, galattosemia, cisti del coledoco, enterocolite necrotizzante, epatite da citomegalovirus). È stata confrontata la farmacocinetica e l'efficacia di vitamina K per via orale vs endovenosa in forma di micelle miste somministrata in profilassi in neonati con malattia epatica colestatica.

I principali parametri di valutazione erano le concentrazioni sieriche di vitamina K₁ e di protrombina decarbossilata (PIVKA-II) prima e fino a 4 giorni dopo una singola dose di K₁ 1 mg via endovenosa in forma di micelle miste o 2 mg per via orale. È stato effettuato inoltre un confronto tra i livelli di K₁ 24 ore dopo la somministrazione orale di K₁ con quelli di 14 neonati sani cui era stata somministrata la stessa dose.

Risultati: al momento del ricovero, 18 neonati (41%) avevano livelli elevati di PIVKA-II serica e otto (18%) avevano basse concentrazioni di K₁, indicativi di carenza subclinica di vitamina K. Le concentrazioni sieriche mediane di K₁ erano simili nei gruppi trattati con somministrazione orale ed endovenosa al basale (0,92 v 1,15 ng / ml), in aumento a 139 ng / ml sei ore dopo la somministrazione di K₁ per via endovenosa, ma solo a 1,4 ng / ml dopo somministrazione orale. In quest'ultimo gruppo, il valore mediano inferiore (0,95 ng / ml) e un'ampia gamma di K₁ sierici (<0,15-111 ng / ml) non potevano essere comparati con i livelli molto più elevati (mediana 77, range 11-263 ng / ml) osservati in neonati sani, trattati con la stessa dose orale, e ha suggerito un ridotto ed irregolare assorbimento intestinale nei neonati colestatici. La gravità del malassorbimento era tale che solo 4/24 (17%) hanno raggiunto un aumento incrementale di K₁ > 10 ng / ml nel siero.

I dati di uno studio retrospettivo indicano che la profilassi settimanale per via orale è efficace nella prevenzione dell'emorragia da deficienza di vitamina K (VKDB). Un totale di 507.850 bambini sono nati vivi durante il periodo dello studio, novembre 1992 a giugno 2000. Di questi bambini, il 78% e il 22% ha ricevuto rispettivamente la profilassi per via orale e intramuscolare; vale a dire circa 396.000 neonati hanno ricevuto una profilassi orale alla nascita. È stata raccomandata profilassi settimanale per via orale in tutti i bambini fintanto che erano prevalentemente allattati al seno. La profilassi di vitamina K per via orale è stata di 2 mg di fitomenadione alla nascita, seguita da una profilassi settimanale di vitamina K; 1 mg di vitamina K è stato somministrato dai genitori fino ai 3 mesi di età. Non è stato riscontrato nessun caso di emorragia da deficienza di vitamina K (VKDB), quindi l'incidenza è stata di 0-0,9:100.000 (95% CI).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, la soluzione di vitamina K₁ è rapidamente ed efficacemente assorbita.

La vitamina K₁ è ben assorbita dal tratto gastrointestinale (quasi interamente per via linfatica) in

presenza di bile. In Konakion fiale la vitamina K₁ è solubilizzata in un sistema colloidale fisiologico costituito da lecitina e acido biliare.

Le dosi orali di vitamina K₁ vengono assorbite primariamente dalla parte mediana dell' intestino tenue.

La biodisponibilità sistemica dopo somministrazione orale è di circa il 50%, con un'ampia variabilità interindividuale. L'inizio dell'attività si manifesta dopo 1-3 ore dalla somministrazione endovenosa e dopo 4-6 ore dalla somministrazione orale.

Distribuzione

Il compartimento di distribuzione principale corrisponde al volume plasmatico. La vitamina K₁ si lega per il 90% alla frazione lipoproteica (VLDL) e viene immagazzinato nel corpo solo per brevi periodi di tempo. Le concentrazioni plasmatiche normali di vitamina K₁ sono comprese nell'intervallo tra 0,4 e 1,2 ng/ml.

Dopo somministrazione endovenosa di 10 mg di vitamina K₁, la concentrazione plasmatica è di circa 500 ng/ml dopo 1 ora e di 50 ng/ml dopo 12 ore.

La vitamina K₁ non attraversa prontamente la barriera feto-placentare e si distribuisce scarsamente nel latte materno.

Metabolismo

La vitamina K₁ è rapidamente trasformata in metaboliti più polari, che includono la vitamina K_{1-2,3}-epossido. Una porzione di questo metabolita viene riconvertita in vitamina K₁.

Eliminazione

L'emivita della vitamina K₁ nel plasma è di circa 1,5-3 ore. In seguito alla degradazione metabolica, la vitamina K₁ viene escreta nella bile e nelle urine come glicuroconiugati e sulfoconiugati.

I maggiori metaboliti urinari hanno una catena laterale accorciata a 5 o 7 atomi di carbonio e sono glicuroconiugati prima dell'escrezione. Negli adulti, l'emivita terminale è di 14±6 ore dopo somministrazione endovenosa e di 10±6 ore dopo somministrazione orale. Meno del 10% della dose somministrata viene escreta nelle urine in forma immodificata. Apparentemente esistono solo piccoli depositi di vitamina nell'organismo.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

L'assorbimento intestinale di vitamina K₁ è ridotto da varie condizioni, quali sindromi da malassorbimento, sindrome dell'intestino corto, atresia biliare ed insufficienza pancreatiche. In questi pazienti, pertanto, si deve utilizzare il dosaggio più basso del range raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La vitamina K₁ si differenzia dai composti sintetici idrosolubili ad attività K-simile per minore tossicità: le DL₅₀ nel topo sono infatti di 25.000 mg/kg (per os) e 6.000 mg/kg (i.v.).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

acido glicocolico, sodio idrossido, lecitina, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

La soluzione orale e iniettabile non deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni da somministrare per via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza (SCAD) che è riportata sulla confezione

Konakion soluzione orale e iniettabile deve essere protetto dalla luce e conservato a temperatura non superiore a 25° C. Non congelare.

Per motivi di stabilità, il contenuto non utilizzato delle fiale aperte non può essere riutilizzato e deve essere eliminato. La conservazione in condizioni diverse da quelle indicate può provocare intorbidamento della soluzione. In tal caso il prodotto non deve essere utilizzato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 fiale di vetro ambrato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Konakion 10 mg/ml soluzione orale e iniettabile per uso endovenoso - 3 fiale da 1 ml - AIC n° 008776015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Konaktion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: fitomenadione (vitamina K1 sintetica) 2 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale e iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e trattamento della sindrome emorragica neonatale (deficit dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Konaktion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile deve essere utilizzato nei neonati e nei bambini al di sotto di un anno di età.

Profilassi

Neonati sani di 36 settimane di gestazione o più grandi

In alternativa

- 1 mg somministrato tramite iniezione intramuscolare alla nascita o subito dopo la nascita
- 2 mg per via orale alla nascita o subito dopo la nascita.

La dose orale deve essere seguita da un'ulteriore dose da 2 mg a 4-7 giorni di età. Un'ulteriore dose orale da 2 mg deve essere somministrata 1 mese dopo la nascita. La terza dose orale può essere omessa nei neonati nutriti con latte artificiale.

Neonati pretermine di meno di 36 settimane di gestazione di peso uguale o superiore a 2,5 kg e neonati a termine particolarmente a rischio (ad esempio prematuri, con asfissia neonatale, ittero ostruttivo, incapacità a deglutire, di madri che hanno fatto uso di anticoagulanti o antiepilettici): 1 mg via intramuscolare o endovena alla nascita o subito dopo la nascita. Le dosi successive e la loro frequenza devono essere decise in base al monitoraggio dei parametri della coagulazione.

Neonati pretermine di meno di 36 settimane di gestazione e di peso inferiore a 2,5 kg: 0,4 mg / kg (pari a 0,04 ml / kg) via intramuscolare o endovena alla nascita o subito dopo la nascita. Questa dose parenterale non deve essere superata. Le dosi successive e la loro frequenza devono essere decise in base al monitoraggio dei parametri della coagulazione.

VI È EVIDENZA CHE LA PROFILASSI ORALE È INSUFFICIENTE IN PAZIENTI CON CONCOMITANTE MALATTIA COLESTATICA DEL FEGATO E MALASSORBIMENTO (vedere paragrafo 5.1).

AVVERTENZA: si richiede attenzione quando si calcola e si misura la dose in relazione al peso del

bambino (sono comuni errori pari a 10 volte il dosaggio richiesto).

Informazioni sul dosaggio per i bambini prematuri alla nascita per la profilassi del sanguinamento da carenza di vitamina K

Peso del bambino	Dose di vitamina K alla nascita	Volume di iniezione
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
Sopra i 2.5 kg	1 mg	0,1 ml

Sono consigliate dosi orali aggiuntive nei neonati allattati al seno, ma i dati di sicurezza ed efficacia per queste dosi addizionali è limitata (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento

1 mg per via endovenosa come dose iniziale. Le dosi successive devono essere decise in base al quadro clinico e al monitoraggio dei parametri della coagulazione. Può rendersi necessario aggiungere alla terapia con Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile un trattamento ad effetto più immediato, quali trasfusioni di sangue intero o fattori della coagulazione, come compensazione per le emorragie di notevole entità e il ritardato tempo di risposta alla vitamina K₁.

Somministrazione orale di Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile:

Dopo aver rotto la fiala, porre la siringa per somministrazione orale (acclusa alla confezione) verticalmente nella fiala. Aspirare il liquido dalla fiala sino a raggiungere la tacca corrispondente della siringa. Somministrare direttamente nella bocca del bambino il contenuto della siringa.

Se non è disponibile la siringa per somministrazione orale, si può utilizzare in alternativa una normale siringa. In questo caso, dopo aver rotto la fiala, aspirare con una siringa con ago (non fornita nella confezione) la quantità necessaria di liquido. Rimuovere l'ago e somministrare direttamente nella bocca del bambino il contenuto della siringa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione endovenosa va effettuata molto lentamente.

La formazione di protrombina può avvenire in maniera insufficiente quando si trattano pazienti con gravi disfunzioni epatiche. Pertanto, è necessario un attento monitoraggio del valore di INR dopo somministrazione di fitomenadione in pazienti con gravi disfunzioni epatiche.

Al momento della somministrazione, la soluzione sotto forma di micelle miste contenuta nella fiala deve essere trasparente. A causa di una scorretta conservazione (esposizione alla luce solare o a temperatura superiore a quanto previsto) la soluzione può presentarsi torbida o può verificarsi una separazione di fase. In questi casi la fiala non deve essere utilizzata. (vedere paragrafo 6.4). La soluzione iniettabile non deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni da somministrare per via endovenosa, ma può essere iniettata attraverso la porzione terminale di un set infusionale (vedere paragrafo 6.2).

La somministrazione di Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile per via parenterale è associata ad un possibile rischio di ittero nei prematuri di peso inferiore ai 2,5 kg.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fitomenadione (vitamina K₁) antagonizza gli effetti degli anticoagulanti cumarinici.

Il trattamento concomitante con anticonvulsivanti può ridurre l'attività della vitamina K₁.

Come tutte le sostanze antiemorragiche, la vitamina K₁ può determinare una temporanea resistenza ai

farmaci anticoagulanti indiretti. I salicilati e gli antibiotici, specie se somministrati a dosi elevate e per lunghi periodi, possono innalzare il fabbisogno di vitamina K₁.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è previsto l'uso del prodotto negli adulti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Konakion non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono riportati per classificazione organo-sistemica e frequenza. Le frequenze riferite a tali eventi avversi sono state definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), comprese le segnalazioni isolate.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Reazioni anafilattoidi dopo somministrazione endovenosa di Konakion.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro: Irritazione venosa o flebite associate alla somministrazione endovenosa di Konakion.

Reazioni anche molto gravi si sono verificate dopo o durante la somministrazione di fitomenadione per via endovenosa: broncospasmo, cianosi, tachicardia, ipotensione; inoltre possono verificarsi alterazioni del gusto, vampate, sudorazione profusa. Pertanto la somministrazione endovenosa deve essere riservata ai casi in cui sia ritenuta indispensabile.

Negli adulti sono stati segnalati, dopo somministrazione di dosi particolarmente elevate di vitamina K₁ o analoghi, ritenzione di bromosulfonfaleina e prolungamento del tempo di protrombina.

Nei neonati, in rari casi, sono state riportate reazioni di tipo anafilattoide dopo somministrazione parenterale di Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile. Può avvenire irritazione locale nel punto di iniezione, tale evenienza è poco probabile dato lo scarso volume del liquido.

Sebbene Konakion abbia un margine di sicurezza maggiore di quello degli analoghi idrosolubili della vitamina K, dosi eccessive di fitomenadione possono causare nei neonati, e particolarmente nei prematuri, aumento della bilirubinemia durante i primi giorni di vita. Apparentemente l'immaturità è un fattore importante nella comparsa di reazioni tossiche dopo somministrazione di vitamina K₁ o analoghi, in quanto i nati a termine sono meno soggetti ad effetti collaterali. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili relativi al sovradosaggio di Konakion nell'uomo. Non è nota alcuna sindrome clinica attribuibile ad ipervitaminosi da vitamina K₁. Sono possibili ripercussioni sulla reintroduzione della terapia anticoagulante. Il fitomenadione non è tossico per gli animali anche quando somministrato in elevate quantità. Se necessario un trattamento anticoagulante successivo a sovradosaggio di vitamina K₁, deve essere utilizzata eparina.

Durante l'uso di Konakion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile in neonati e bambini sono stati riportati i seguenti eventi avversi correlati a sovradosaggio: ittero, iperbilirubinemia, aumentati livelli di GOT e GGT, dolore addominale, costipazione, feci molli, malessere, agitazione ed eruzione cutanea. La causalità di questi eventi non può essere stabilita. La maggior parte di questi eventi avversi sono stati considerati non seri e si sono risolti senza alcun tipo di trattamento.

Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve essere finalizzato ad alleviare i sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, codice ATC: B02BA01

La vitamina K₁ (fitomenadione), il principio attivo di Konakion, è un fattore pro-coagulante. In qualità di componente di un sistema di carbossilasi epatica, la vitamina K₁ è coinvolta nella carbossilazione post-traslazionale dei fattori di coagulazione II (protrombina), VII, IX e X e degli inibitori della coagulazione proteina C e proteina S. I cumarinici inibiscono la riduzione della vitamina K₁ (in forma chinonica) in vitamina K₁ idrochinone e impediscono altresì la riduzione in forma chinonica della vitamina K₁ epossido risultante dal processo di carbossilazione.

La vitamina K₁ è un antagonista degli anticoagulanti di tipo cumarinico, ad es. fenprocumone (il principio attivo di Marcoumar).

Tuttavia, la vitamina K₁ non neutralizza l'azione dell'eparina (il principio attivo di Liquemin);

l'antagonista dell'eparina è infatti la protamina.

La vitamina K₁ è inefficace nell'ipoprotrombinemia ereditaria o nell'ipoprotrombinemia indotta da grave insufficienza epatica.

Poiché la vitamina K₁ è essenziale per la sintesi epatica dei fattori della coagulazione sopra citati, un deficit di vitamina K₁ comporta un aumentato rischio di sindrome emorragica neonatale.

La somministrazione di Konakion può, quindi, risolvere uno stato di alterazione del processo coagulativo o di sanguinamento dovuto a carenze di vitamina K₁.

Nelle fiale, la vitamina K₁ è solubilizzata in un sistema colloidale fisiologico costituito da micelle di lecitina e acido biliare, un sistema di trasporto presente anche nel corpo umano.

Popolazione pediatrica

Uno studio prospettico, randomizzato, controllato con 44 bambini (1-26 settimane di età) con iperbilirubinemia coniugata (epatite neonatale idiopatica - 17 pazienti, atresia biliare - 13, colestasi in corso di nutrizione parenterale totale - 3, sindrome di Alagille - 2, deficienza di alfa 1 antitripsina - 2, sindrome da bile condensata - 2, e 5 con diagnosi miste (fruttosemia, galattosemia, cisti del coledoco, enterocolite necrotizzante, epatite da citomegalovirus). È stata confrontata la farmacocinetica e l'efficacia di vitamina K per via orale vs endovena in forma di micelle miste somministrata in profilassi in neonati con malattia epatica colestatica.

I principali parametri di valutazione erano le concentrazioni sieriche di vitamina K₁ e di protrombina decarbossilata (PIVKA-II) prima e fino a 4 giorni dopo una singola dose di K₁ 1 mg via endovenosa in forma di micelle miste o 2 mg per via orale. È stato effettuato inoltre un confronto tra i livelli di K₁ 24 ore dopo la somministrazione orale di K₁ con quelli di 14 neonati sani cui era stata somministrata la stessa dose.

Risultati: al momento del ricovero, 18 neonati (41%) avevano livelli elevati di PIVKA-II serica e otto (18%) avevano basse concentrazioni di K₁, indicativi di carenza subclinica di vitamina K. Le concentrazioni sieriche mediane di K₁ erano simili nei gruppi trattati con somministrazione orale ed endovenosa al basale (0,92 v 1,15 ng / ml), in aumento a 139 ng / ml sei ore dopo la somministrazione di K₁ per via endovenosa, ma solo a 1,4 ng / ml dopo somministrazione orale. In quest'ultimo gruppo, il valore mediano inferiore (0,95 ng / ml) e un'ampia gamma di K₁ sierici (<0,15-111 ng / ml) non potevano essere comparati con i livelli molto più elevati (mediana 77, range 11-263 ng / ml) osservati

in neonati sani, trattati con la stessa dose orale, e ha suggerito un ridotto ed irregolare assorbimento intestinale nei neonati colestatici. La gravità del malassorbimento era tale che solo 4/24 (17%) hanno raggiunto un aumento incrementale di $K_1 > 10 \text{ ng/ml}$ nel siero.

I dati di uno studio retrospettivo indicano che la profilassi settimanale per via orale è efficace nella prevenzione dell'emorragia da deficienza di vitamina K (VKDB). Un totale di 507.850 bambini sono nati vivi durante il periodo dello studio, novembre 1992 a giugno 2000. Di questi bambini, il 78% e il

22% ha ricevuto rispettivamente la profilassi per via orale e intramuscolare; vale a dire circa 396.000 neonati hanno ricevuto una profilassi orale alla nascita. È stata raccomandata profilassi settimanale per via orale in tutti i bambini fintanto che erano prevalentemente allattati al seno. La profilassi di vitamina K per via orale è stata di 2 mg di fitomenadione alla nascita, seguita da una profilassi settimanale di vitamina K; 1 mg di vitamina K è stato somministrato dai genitori fino ai 3 mesi di età. Non è stato riscontrato nessun caso di emorragia da deficienza di vitamina K (VKDB), quindi l'incidenza è stata di 0-0.9:100.000 (95% CI).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, la soluzione di vitamina K_1 è rapidamente ed efficacemente assorbita. La vitamina K_1 è ben assorbita dal tratto gastrointestinale (quasi interamente per via linfatica) in presenza di bile. In Konaktion fiale la vitamina K_1 è solubilizzata in un sistema colloidale fisiologico costituito da lecitina e acido biliare.

Le dosi orali di vitamina K_1 vengono assorbite primariamente dalla parte mediana dell'intestino tenue.

La biodisponibilità sistemica dopo somministrazione orale è di circa il 50%, con un'ampia variabilità interindividuale. L'inizio dell'attività si manifesta dopo 1-3 ore dalla somministrazione endovenosa e dopo 4-6 ore dalla somministrazione orale.

Distribuzione

Il compartimento di distribuzione principale corrisponde al volume plasmatico. La vitamina K_1 si lega per il 90% alla frazione lipoproteica (VLDL) e viene immagazzinato nel corpo solo per brevi periodi di tempo. Le concentrazioni plasmatiche normali di vitamina K_1 sono comprese nell'intervallo tra 0,4 e 1,2 ng/ml.

Dopo somministrazione endovenosa di 10 mg di vitamina K_1 , la concentrazione plasmatica è di circa

500 ng/ml dopo 1 ora e di 50 ng/ml dopo 12 ore.

La vitamina k_1 non attraversa prontamente la barriera feto-placentare e si distribuisce scarsamente nel latte materno.

Metabolismo

La vitamina K_1 è rapidamente trasformata in metaboliti più polari, che includono la vitamina K_1 -2,3-epossido. Una porzione di questo metabolita viene riconvertita in vitamina K_1 .

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della vitamina K_1 nel plasma è di circa 70 ore. In seguito alla degradazione metabolica, la vitamina K_1 viene escreta nella bile e nelle urine come glicuroconiugati e sulfoconiugati. I maggiori metaboliti urinari hanno una catena laterale accorciata a 5 o 7 atomi di carbonio e sono glicuroconiugati prima dell'escrezione. Negli adulti, l'emivita terminale è di 14 ± 6 ore dopo somministrazione endovenosa e di 10 ± 6 ore dopo somministrazione orale. Meno del 10% della dose somministrata viene escreta nelle urine in forma imm modificata. Apparentemente esistono solo piccoli depositi di vitamina nell'organismo.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

L'assorbimento intestinale di vitamina K₁ è ridotto da varie condizioni, quali sindromi da malassorbimento, sindrome dell'intestino corto, atresia biliare ed insufficienza pancreatica. In questi pazienti, pertanto, si deve utilizzare il dosaggio più basso del range raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La vitamina K₁ si differenzia dai composti sintetici idrosolubili ad attività K-simile per minore tossicità: le DL₅₀ nel topo sono infatti di 25.000 mg/kg (per os) e 6.000 mg/kg (i.v.).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

acido glicocolico, sodio idrossido, lecitina, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

La soluzione orale e iniettabile non deve essere diluita o miscelata con altre soluzioni da somministrare per via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non deve essere utilizzato dopo la data di scadenza (SCAD) che è riportata sulla confezione

Konaktion soluzione orale e iniettabile deve essere protetto dalla luce e conservato a temperatura non superiore a 25° C. Non congelare.

Per motivi di stabilità, il contenuto non utilizzato delle fiale aperte non può essere riutilizzato e deve essere eliminato. La conservazione in condizioni diverse da quelle indicate può provocare intorbidamento della soluzione. In tal caso il prodotto non deve essere utilizzato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 fiale di vetro ambrato con siringa per somministrazione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. –
Viale G.B. Stucchi, 110 –
20900 Monza (MB)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Konaktion prima infanzia 2 mg/0,2 ml soluzione orale e iniettabile - 5 fiale da 0,2 ml con siringa per somministrazione orale - AIC n° 008776066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco