

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Конакион ММ 10 mg/ml инжекционен разтвор  
Konakion MM 10 mg/ml solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Макет на опаковката - Приложение 3	
Към Рег. №	20060152
Разрешение №	RG/MA/МР-40121
Одобрение № /...../ 22-01-2018	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула Konakion MM съдържа 10 mg витамин K<sub>1</sub>, фитоменадион (*phytomenadione*), Ph. Eur. в 1 ml.

Ампули MM 10 mg/ml в смесен мицелен разтвор (ММ) на жълчна киселина/лецитин. Една ампула от тъмно стъкло съдържа 1 ml от бистрия смесен мицелен разтвор с 10 mg витамин K<sub>1</sub> (обем на напълване 1,15 ml) за перорално или парентерално приложение.

#### Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (2,64 mg на 1 ml), т.е. практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Инжекционният разтвор е бистър до слабо опалесцентен.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Konakion MM е показан като антидот на антикоагуланти от кумаринов тип за лечение на кръвоизлив или риск от кръвоизлив в резултат на тежка „хипопротромбинемия” (т.е. недостиг на кръвосъсирващи фактори II, VII, IX и X) с различна етиология, включително предозиране на антикоагуланти от кумаринов тип, тяхното комбиниране с фенилбутазон и други форми на хиповитаминоза K (напр. при обструктивна жълтеница, както и при чернодробни и чревни нарушения и след продължително лечение с антибиотици, сульфонамиди или салицилати).

За профилактика и лечение на хеморагична болест при новородени трябва да се използва педиатричният Konakion MM ампули (2 mg/0,2 ml).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Стандартна дозировка

*При тежки или животозастрашаващи кръвоизливи, например по време на антикоагулантно лечение:* Лечението с кумариновия антикоагулант трябва да се преустанови и Konakion MM да се инжектира бавно интравенозно (в продължение на поне 30 секунди) в доза от 5-10 mg заедно с прясно замразена плазма (FFP) или протромбинов комплексен концентрат (PPC). При необходимост дозата на витамин K<sub>1</sub> може да се повтори.



*Препоръки за дозиране на витамин K<sub>1</sub> при пациенти с безсимптомно високо Международно нормализирано съотношение (INR) със или без лек кръвоизлив:*

Антикоагулант	INR	Перорален витамин K <sub>1</sub>	Интравенозен витамин K <sub>1</sub>
Варфарин	5 - 9	1,0 до 2,5 mg за начална промяна 2,0 до 5,0 mg за бърза промяна (допълнително 1,0 до 2,0 mg, ако INR остане високо след 24 ч.)	0,5 до 1,0 mg 0,5 до 1,0 mg
	> 9	2,5 до 5,0 mg (до 10,0 mg)	1,0 mg
Аценокумарол	5 - 8	1,0 до 2,0 mg	1,0 до 2,0 mg
	> 8	3,0 до 5,0 mg	1,0 до 2,0 mg
Фенпрокумон	5 - 9	2,0 до 5,0 mg	2,0 до 5,0 mg
	> 9	2,0 до 5,0 mg	2,0 до 5,0 mg
	> 10	Не се препоръчва	Индивидуално адаптирани дози

*Препоръки за дозиране на витамин K<sub>1</sub> при пациенти със силно или животозастрашаващо кървене:*

Антикоагулант	Състояние	Интравенозен витамин K <sub>1</sub>	Едновременно лечение
Варфарин	Силно кървене	5,0 до 10,0 mg	FFP* или PCC**
	Животозастрашаващо кървене	10,0 mg	FFP, PCC или рекомбинантен фактор VIIa
Аценокумарол	Силно кървене	5,0 mg	FFP, PCC или протромбинови концентрати и фактор VII
Фенпрокумон	Силно кървене с INR < 5,0	5,0 mg	PCC
	Силно кървене с INR > 5,0	10,0 mg	PCC

\*FFP – прясно замразена плазма

\*\*PCC – протромбинов комплексен концентрат

Трябва да се отбележи, че най-ранният ефект от лечението с витамин K<sub>1</sub> се наблюдава след 4–6 часа и поради това при пациентите с тежък кръвоизлив може да е показана заместителна терапия с коагулационни фактори (да се обсъди с хематолог).

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

При пациентите в старческа възраст се наблюдава тенденция към по-голяма чувствителност по отношение на обръщането на антикоагулантното действие с Konakion MM. Поради това дозировката при пациентите от тази група трябва да бъде на долната препоръчителна граница. Доказано е, че малки дози от 0,5 до 1,0 mg i.v. или перорален витамин K<sub>1</sub> ефективно намаляват INR до < 5,0 в рамките на 24 часа.

##### *Деца на възраст от 1 до 18 години*

Лекуващият лекар ще определи оптималната доза според показанията и теглото на пациента.

Съобщава се, че еднократна доза от една десета от пълната i.v. доза на витамин K<sub>1</sub> за възрастни е ефективна за обръщането на безсимптомно високо (> 8) INR при деца в добро клинично състояние. Препоръчва се консултация с хематолог относно подходящите изследвания и лечение на всяко дете, при което се обмисля приложение на Konakion MM.

Вероятните показания за приложение на витамин K<sub>1</sub> при деца са ограничени и може да включват:



1. Дета с нарушения, които възпрепятстват абсорбцията на витамин K (хронична диария, кистична фиброза, атрезия на жълчните пътища, хепатит, цъолиакия).
2. Дета с недохранване, които получават широкоспектърни антибиотици.
3. Чернодробни заболявания.
4. Пациенти, получаващи антикоагулантно лечение с варфарин, при които INR е увеличено извън терапевтичните граници и поради това те са изложени на рисък от кървене или кървятели, както и болни с INR в терапевтични граници с кървене.

При терапевтичната интервенция при пациенти, лекувани с варфарин, трябва да се вземат предвид причините, поради които детето се лекува с варфарин, както и дали антикоагулантната терапия трябва да продължи или не (напр. при дете с механична клапа на сърцето или многократни тромбоемболични усложнения), тъй като има вероятност приложението на витамин K<sub>1</sub> да повлияе антикоагулантното действие на варфарин в продължение на 2–3 седмици.

#### *Дозировка на витамин K<sub>1</sub>*

Има малко данни относно употребата на Konakion MM при дета над 1 година. Не са извършвани проучвания за определяне на дозата при дета с кръвоизлив. Препоръчват се следните дозировки въз основа на клиничния опит:

<i>Кръвоизлив при дета:</i>	2 – 5 mg i.v.
<i>Безсимптомни дета с риск от кървене:</i>	1 – 5 mg i.v.

Протромбиновите нива трябва да се измерят 2 до 6 часа по-късно и, ако отговорът не е достатъчен, дозата може да се повтори. Честото мониториране на кръвосъсирващите фактори, зависещи от витамин K<sub>1</sub>, е жизненоважно при тези пациенти.

Горните препоръки за дозиране не включват дета, лекувани с варфарин, които трябва да продължат терапията с антикоагуланти.

#### *Новородени и кърмачета на възраст под 1 година*

При тези пациенти трябва да се използва педиатричния Konakion MM ампули (2 mg/0,2 ml).

#### Начин на приложение

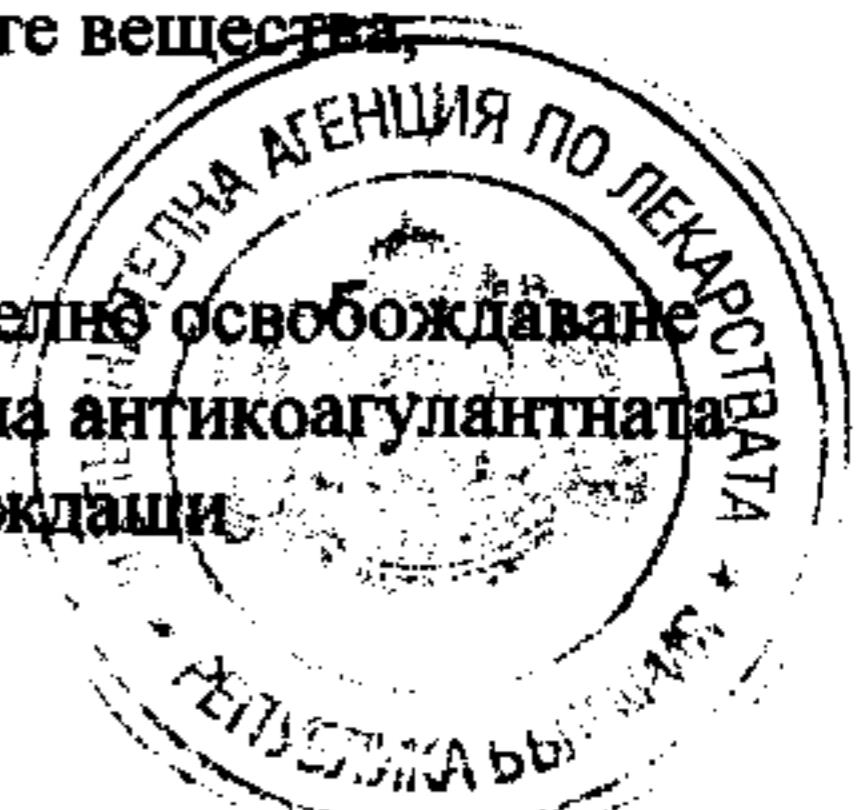
Konakion MM ампули е предназначен за интравенозно или перорално приложение. Разтворът в ампулата не трябва да се смесва с други лекарства за парентерално приложение, но може да се инжектира, когато е подходящо, в долната част на инфузционната система.

#### *Перорално приложение*

Konakion MM разтвор може да се прилага перорално със спринцовка по следния начин: необходимото количество се изтегля от ампулата с помощта на спринцовка с прикрепена игла. Отстранява се иглата от спринцовката и съдържанието на спринцовката се прилага директно в устата на пациента. Промива се с течност.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към фитоменадион или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Интрамускулно приложение поради рисък от депо ефект с продължително освобождаване на витамин K<sub>1</sub>, което може да доведе до трудности при подновяване на антикоагулантната терапия; както и рисък от образуване на хематом при пациенти, провеждащи антикоагулантно лечение.



#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Когато се лекуват пациенти с тежко увредена чернодробна функция, трябва да се има предвид, че една ампула Konakion MM 10 mg/ml съдържа 54,6 mg гликохолиева киселина и това може да доведе до изместване на билирубина. Необходимо е внимателно проследяване на INR след прилагане на Konakion MM при пациенти с тежко увредена чернодробна функция.

При употреба съдържанието на ампулата трябва да е бистро. Вследствие на неправилно съхранение, съдържанието може да стане мътно или да се раздели на слоеве. В такъв случай ампулата не трябва да се употребява.

При потенциално летални или тежки кръвоизливи, дължащи се на предозиране на кумаринови антикоагуланти, Konakion MM трябва да се прилага бавно интравенозно, като за 24 часа не трябва да се прилагат повече от 40 mg. Терапията с Konakion MM трябва да се придружава от допълнително лечение с по-бърз ефект, като кръвопреливане на цяла кръв или кръвосъсирващи фактори. Когато се прави кръвопреливане при пациенти с изкуствена клапа на сърцето за лечение на тежки или потенциално летални кръвоизливи, трябва да се използва прясно замразена плазма.

Високи дози Konakion MM (ненадвишаващи 40 mg дневно) трябва да се избягват, ако се предвижда лечението с антикоагуланти да продължи, тъй като няма опит с дози над максимално 40 mg дневно и по-високите дози може да предизвикат неочаквани нежелани събития. Клиничните изпитвания са покazали достатъчно намаление на протромбиновото време с препоръчителната дозировка. При тежък кръвоизлив може да се наложи преливане на прясна кръв, докато се чака да се прояви ефектът на витамин K<sub>1</sub>.

Витамин K<sub>1</sub> не е антидот на хепарина.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (2,64 mg на 1 ml), т.е. практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

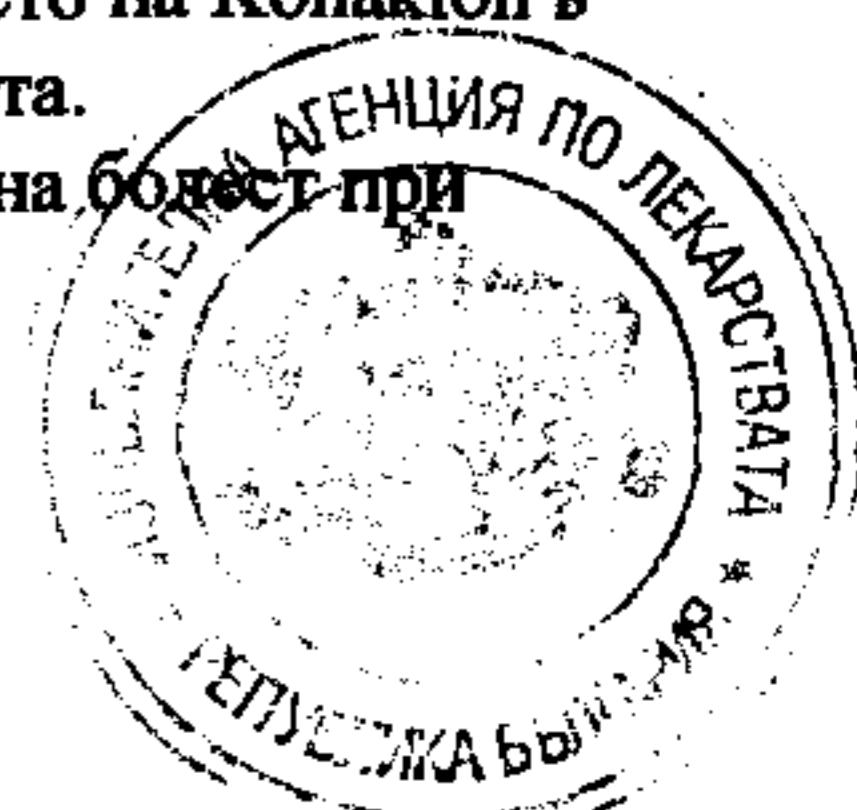
Не са известни значими взаимодействия освен antagonизиране на ефекта на кумариновите антикоагуланти. Едновременното приложение на антиконвулсанти може да наруши действието на витамин K<sub>1</sub>.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Не са провеждани контролирани проучвания с Konakion при бременни жени, както и при животни. Въз основа на многогодишния клиничен опит обаче безопасно е да се допусне, че нито витамин K<sub>1</sub>, нито помощните вещества, съдържащи се в лекарствената форма на Konakion, имат никакви репродуктивни токсикологични ефекти, когато лекарството се прилага в препоръчителната доза. Както при всички лекарства обаче, Konakion трябва да се прилага при бременни жени само ако ползата за майката надхвърля риска за плода.

Тъй като витамин K<sub>1</sub> не преминава лесно плацентарната бариера, не се препоръчва Konakion да се прилага при бременни като профилактика на хеморагична болест при новороденото.

Само малка част от приложения витамин K<sub>1</sub> преминава в кърмата. Приложението на Konakion в терапевтични дози съответно при кърмачки не представлява рисък за кърмачетата. Konakion обаче не се препоръчва при кърмачки за профилактика на хеморагична болест при новороденото.



#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машина**

Неприложимо

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу по системо-органни класове и честота. Честотата се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) и много редки ( $< 1/10\,000$ ), включително отделни съобщения.

##### *Нарушения на имунната система*

Много редки: анафилактични реакции след интравенозно приложение на Konakion MM.

##### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Много редки: венозно дразнене или флебит във връзка с интравенозно приложение на Konakion MM.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изискава да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Не са известни клинични симптоми, които да се отдават на хипервитаминоза на витамин K<sub>1</sub>. Подновяването на антикоагулантната терапия може да се повлияе.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Витамин K и други хемостатици, АТС код: B02BA01

Витамин K<sub>1</sub> (фитоменадион), активната съставка на Konakion, е прокоагулантен фактор.. Като компонент на чернодробната карбоксилазна система витамин K<sub>1</sub> участва в посттрансляционното карбоксилиране на кръвосъсирващи фактори II (протромбин), VII, IX и X, и кръвосъсирващите инхибитори протеин C и протеин S. Кумарините инхибират редукцията на витамин K<sub>1</sub> (хинонова форма) до витамин K<sub>1</sub> хидрохинон, като предотвратяват също редуцирането до хинонова форма на витамин K<sub>1</sub> епоксид, който се образува след карбоксилирането.

Витамин K<sub>1</sub> е антагонист на антикоагулантите от кумаринов тип, напр. фенпрокумон. Той обаче не неутрализира активността на хепарин; протамин е антагонистът на хепарин. Когато е необходим антидот на антикоагулант, важно е да се използва самият витамин K<sub>1</sub>, тъй като аналогите на витамин K<sub>1</sub> са значително по-малко ефективни.

Витамин K<sub>1</sub> не е ефективен при наследствена хипопротромбинемия или хипопротромбинемия индуцирана от тежка чернодробна недостатъчност.

В смесения колоиден разтвор на Konakion MM, витамин K<sub>1</sub> е разтворен с помощта на физиологична колоидна система, която също се намира в организма и се състои от децитин и

жълчна киселина. Поради отсъствието на органични разтворители, смесеният колоиден разтвор на Konakion MM се понася добре при интравенозно приложение.

#### ***Педиатрична популация***

Едно проспективно рандомизирано контролирано проучване включва 44 кърмачета (на възраст 1-26 седмици) с конюгирана хипербилирубинемия (идиопатичен неонатален хепатит - 17 пациенти, билиарна атрезия - 13, холестаза при тотално парентерално хранене - 3, синдром на Alagille -2, недостиг на алфа 1 антитрипсин - 2, синдром на състена жълчка - 2 и 5 други диагнози (фруктоземия, галактоземия, холедохова киста, некротизиращ ентероколит, цитомегаловирусен хепатит). Сравнявана е фармакокинетиката и ефикасността при перорална спрямо интравенозна профилактика със смесен мицеларен витамин K при кърмачета с холестатично чернодробно заболяване.

Основните измервани критерии са били серумните концентрации на витамин K<sub>1</sub> и на недостатъчно карбоксилиран протромбин (PIVKA-II) преди и до 4 дни след еднократна доза от 1 mg интравенозно или 2 mg перорално смесен мицеларен K<sub>1</sub>. Сравнение е било правено и между нивата на K<sub>1</sub> 24 часа след перорално приложение на K<sub>1</sub> с нивата при 14 здрави новородени, на които е приложена същата доза.

Резултати: при приемането 18 кърмачета (41%) са имали повишени нива на серумен PIVKA-II и осем (18%) са имали ниски концентрации на K<sub>1</sub>, показващи субклиничен недостиг на витамин K. Медианните серумни концентрации на K<sub>1</sub> са били подобни в групата с перорално и с интравенозо приложение на изходно ниво (0,92 спрямо 1,15 ng/ml), като те са се повишили до 139 ng/ml шест часа след интравенозно приложен K<sub>1</sub>, но само до 1,4 ng/ml след перорално приложение. В последната група ниската медианска стойност (0,95 ng/ml) и широкият диапазон (< 0,15–111 ng/ml) на серумен K<sub>1</sub> се сравняват неблагоприятно с много по-високите нива (медианни 77, диапазон 11–263 ng/ml), наблюдавани при здрави кърмачета, на които е приложена същата перорална доза, което показва нарушена и непостоянна чревна абсорбция при холестатичните кърмачета. Тежестта на малабсорбция е била такава, че само 4/24 (17%) достигат до постепенно нарастване на серумния K<sub>1</sub> > 10 ng/ml.

Данните от едно ретроспективно проучване показват, че ежеседмичната перорална профилактика е била ефективна за предотвратяване на кървене поради недостиг на витамин K (VKDB). Общо 507 850 живи бебета са били родени през периода на проучването – от ноември 1992 г. до юни 2000 г. От тези кърмачета съответно 78% и 22% за получили перорална и интрамускулна профилактика, т.е. около 396 000 новородени са получили перорална профилактика при раждането. Препоръчва се ежеседмична перорална профилактика при всички кърмачета, ако те са хранени главно по естествен начин. Перорална профилактика с витамин K при раждането с 2 mg фитоменадион, последвана от ежеседмична перорална профилактика с витамин K; 1 mg е прилаган от родителите до 3-месечна възраст. Не са открити случаи на VKDB, т.е. честотата е била 0–0,9:100 000 (95% CI).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### ***Абсорбция***

Едно фармакокинетично проучване показва, че MM разтворът на витамин K<sub>1</sub>, приложен перорално, се абсорбира бързо и ефективно.

Пероралните дози на витамин K<sub>1</sub> се абсорбират предимно от средните части на тънкото черво. Системната бионаличност след перорално приложение е около 50%, с широки граници на интериндивидуална вариабилност. Началото на действие се наблюдава приблизително 1–3 часа след интравенозно приложение и 4–6 часа след перорално приложение.

#### ***Разпределение***

Основният компартимент на разпределение съответства на плазмения обем. В кръвната плазма 90% от витамин K<sub>1</sub> е свързан с липопротеините (VLDL фракция). Нормалните плазмени концентрации на витамин K<sub>1</sub> варират от 0,4 до 1,2 ng/ml. След интравенозно приложение на доза от 10 mg витамин K<sub>1</sub> (Konakion MM) плазменото ниво след 1 час е около 500 ng/ml и около 50 ng/ml след 12 часа. Витамин K<sub>1</sub> не преминава лесно през плацентата и се разпределя в малка степен в кърмата.

### Биотрансформация

Витамин K<sub>1</sub> се превръща бързо в по-полярни метаболити, включително витамин K<sub>1</sub>-2,3-епоксид. Известна част от този метаболит се превръща обратно във витамин K<sub>1</sub>.

### Елиминиране

След метаболитно разграждане, витамин K<sub>1</sub> се екскретира в жълчката и урината като глюкуронидни и сулфатни конюгати. Терминалният полуживот при възрастни е  $14 \pm 6$  ч. след i.v. приложение и  $10 \pm 6$  ч. след перорално приложение. По-малко от 10% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината.

### Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Чревната абсорбция на витамин K<sub>1</sub> се уврежда при различни състояния, включително малабсорбционни синдроми, синдром на късото черво, билиарна атрезия и панкреасна недостатъчност. Поради това, дозата при тази група пациенти трябва да бъде в долната граница на препоръчителния диапазон (вж. точка 4.2).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неприложимо

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Гликохолиева киселина

Натриев хидроксид

Лецитин

Хлороводородна киселина

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

Ампулите да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Да не се използва, ако разтворът е мътен.

Поради причини, свързани със стабилността, неизползваното съдържание на отворените ампули не може да се използва и трябва да се изхвърли.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Konakion MM се произвежда в ампули от тъмно стъкло, съдържащи 10 mg фитоменадион в 1 ml. Всяка опаковка съдържа 5 ампули.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рош България ЕООД, ул. „Бяло поле“ № 16, София 1618, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Номер на разрешението за употреба: II-13312

Регистрационен № 20060152

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04.04.2006 г.

Дата на последно подновяване: 17.05.2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2017 г.

Konakion е регистрирана търговска марка.

