

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Konaktion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 1 ml einer klaren Mischmizellenlösung zu 10 mg Phytomenadion (synthetisch gewonnenes Vitamin K₁). Das Füllvolumen beträgt 1,15 ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium, Lecithin

Eine Ampulle enthält 4,6 mg Natriumhydroxid und 75,6 mg Lecithin (aus Sojabohnen).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung.

Klare bis leicht opaleszierende Lösung (pH-Wert 5,3 - 6,6).

Theoretische Osmolarität: 80 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Blutungen oder bei Blutungsgefahr infolge eines Mangels an Gerinnungsfaktoren II (Hypoprothrombinämie), VII, IX und X (Vitamin-K-Mangelblutungen) unter anderem bedingt durch

- Überdosierung von Antikoagulantien vom Wirkungstyp des Dicumarols oder deren Kombination mit Phenylbutazon,
- oder durch andere K-Hypovitaminosen (z.B. bei Verschlussikterus, Leber- und Darmaffektionen, langdauernder Behandlung mit Antibiotika, Sulfonamiden oder Salizylsäurederivaten).

Zur Behandlung des Morbus haemorrhagicus neonatorum sollen Konaktion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung - Ampullen verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Verabreichung, Dosis, Dosisintervall und Behandlungsdauer hängen von der Aktivität der Gerinnungsfaktoren und dem Ansprechen des Patienten ab.

Gemäß dem klinischen Zustand des Patienten und der Blutungsneigung wird Phytomenadion primär oral oder i.v. verabreicht; auch eine intramuskuläre Applikation ist prinzipiell möglich.

Dosierung

Bei Patienten mit Resorptionsstörungen wird eine parenterale Applikation von 1 - 10 mg Phytomenadion empfohlen. Kommt es innerhalb von 24 Stunden nicht zu einem Ansprechen kann eine zweite Dosis in Abhängigkeit vom klinischen Bild und Gerinnungsstatus verabreicht werden.

Bei antikoagulierten Patienten empfiehlt sich ein (vorübergehendes) Absetzen der Antikoagulantien-Therapie.

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen, wenn eine sofortige Normalisierung der Gerinnungsverhältnisse notwendig ist, muss zusätzlich immer unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes die Gabe von Konzentraten der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplexpräparate) erfolgen bzw. zusätzlich auch die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei schweren Blutungen wird Phytomenadion zunächst i.v. gegeben, anschließend soll die Behandlung unter ständiger Kontrolle der Prothrombinzeit bzw. des INR-Wertes bis zum angestrebten Bereich oral weitergeführt werden.

Patienten mit einem asymptomatisch hohen INR-Wert mit oder ohne leichten Blutungen oder bei Blutungsgefahr

Antikoagulantien	INR	Orales Vitamin K ₁	Intravenöses Vitamin K ₁
Warfarin	5 - 9	1,0 - 2,5 mg für die anfängliche Aufhebung bzw. 2,0 - 5,0 mg für eine rasche Aufhebung (zusätzlich 1,0 - 2,0 mg falls der INR-Wert nach 24 Stunden erhöht bleibt)	0,5 - 1,0 mg 0,5 - 1,0 mg
	> 9	2,5 - 5,0 mg (bis zu 10,0 mg)	1,0 mg
Acenocoumarol	5 - 8	1,0 - 2,0 mg	1,0 - 2,0 mg
	> 8	3,0 - 5,0 mg	1,0 - 2,0 mg
Phenprocoumon	5 - 9	2,0 - 5,0 mg	2,0 - 5,0 mg
	> 9	2,0 - 5,0 mg	2,0 - 5,0 mg
	> 10	nicht empfohlen	individuell angepasste Dosis

Sollte eine geringere Dosis erwünscht sein, können auch eine oder mehrere Ampullen der Konaktion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung verwendet werden.

Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen z.B. unter oraler Antikoagulantien-Therapie
5 - 10 mg Phytomenadion (= 0,5 bis 1 ml der Lösung) **sehr langsam** (bis max. 5 mg pro Minute) i.v. gemeinsam mit gefrorenem Frischplasma (FFP) oder Prothrombinkomplexkonzentrat.
Eine wiederholte Verabreichung der Dosis kann notwendig sein.

Antikoagulantien	Blutung	Intravenöses Vitamin K ₁	Zusätzliche Therapie
Warfarin	schwere Blutung	5,0 - 10,0 mg	FFP, PCC oder rekombinanter Faktor VIIa
	lebensbedrohliche Blutung	10,0 mg	FFP, PCC oder rekombinanter Faktor VIIa
Acenocoumarol	schwere Blutung	5,0 mg	FFP, PCC oder rekombinanter Faktor VIIa
Phenprocoumon	schwere Blutung mit INR < 5,0	5,0 mg	FFP, PCC oder rekombinanter Faktor VIIa
	schwere Blutung mit INR > 5,0	10,0 mg	FFP, PCC oder rekombinanter Faktor VIIa

FFP, gefrorenes Frischplasma
PCC, Prothrombinkomplexkonzentrat

Spezielle Dosierung

Ältere Patienten

Ältere Patienten sprechen tendenziell empfindlicher auf die Aufhebung der Antikoagulantien-Wirkung mit Vitamin K an. Deshalb soll die Dosierung für diese Patientengruppe im unteren Bereich der Dosierungsempfehlung liegen. Durch die intravenöse oder orale Verabreichung von geringeren Dosen von Vitamin K₁ (0,5 - 1,0 mg) kann der INR-Wert auf < 5,0 innerhalb von 24 Stunden reduziert werden.

Neugeborene und Kleinkinder unter einem Jahr

Für die Prophylaxe und Therapie des Morbus haemorrhagicus neonatorum bei Neugeborenen oder bei Kleinkindern unter einem Jahr sollen Konaktion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung - Ampullen verwendet werden.

Kinder im Alter von über einem Jahr

Für Kinder im Alter von über einem Jahr liegen keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen in der Anwendung mit Phytomenadion vor. Die optimale Dosierung muss vom behandelnden Arzt festgesetzt werden, in Abhängigkeit von der Indikation und des Gewichtes des Patienten. Eine Einzeldosis eines Zehntels der gesamten i.v. Erwachsenenosis von Vitamin K₁ wurde als wirksam beschrieben, um einen asymptomatisch hohen INR-Wert (> 8) bei klinisch gesunden Kindern zu bessern.

Art der Anwendung

Primär empfohlen wird die orale Anwendung oder sehr langsame i.v. Injektion; nur klare Lösungen verwenden.

Eine tief intragluteale i.m. Applikation von Konaktion Mischmizellenlösung ist grundsätzlich möglich, darf aber erst nach Beurteilung der klinischen Gesamtsituation und Abwägen der Risiken erfolgen. Eine i.m. Applikation bei Patienten mit Blutungsneigung bzw. erhöhtem INR-Wert ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendungshinweise für die orale Verabreichung

Die orale Verabreichung darf nur von entsprechend ausgebildeten Angehörigen der Gesundheitsberufe bzw. von Ärzten durchgeführt werden.

Das benötigte Volumen (0,25 - 1 ml der Lösung) wird aus der Ampulle mittels einer entsprechenden Spritze mit aufgesetzter Nadel entnommen. Die Nadel wird von der Spritze entfernt und der gesamte Inhalt direkt in den Mund des Patienten appliziert. Eventuell wird anschließend mit Flüssigkeit nachgespült.

Anwendungshinweise für die parenterale Verabreichung

Eine i.v. Injektion ist vor allem bei lebensbedrohlichen Blutungen bei Überdosierung von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ angezeigt und soll grundsätzlich nur sehr langsam (bis max. 5 mg pro Minute) erfolgen, da anaphylaktische Reaktionen nicht vollkommen ausgeschlossen werden können.

Konaktion Mischmizellenlösung soll nicht verdünnt oder mit anderen parenteralen Medikamenten vermischt werden. Es kann jedoch bei Bedarf, wenn möglich, in den unteren Teil eines Infusionsbestecks während einer Dauerinfusion von 0,9 %iger Natriumchlorid- oder 5 %iger Glukose-Lösung injiziert werden.

Weitere Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Phytomenadion (Vitamin K₁), Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- allergische Diathese
- intramuskuläre (i.m.) Applikation bei Patienten mit erhöhtem INR-Wert, wegen Gefahr ausgedehnter Hämatombildung und dem Depotcharakter dieser Applikationsform (siehe Abschnitt 4.4).

Konakion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung darf Neugeborenen nicht verabreicht werden. Zur Prophylaxe der Morbus haemorrhagicus neonatorum steht Konakion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirkung von Phytomenadion kann bei den verschiedenen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ unterschiedlich sein. Dementsprechend sind die Patienten auf ein Ansprechen der Therapie genau zu überwachen.

Sollte bei einem unter der Therapie von Cumarin-Antikoagulantien stehenden Patienten ein operativer Eingriff nötig sein, dann kann die gerinnungshemmende Wirkung durch Phytomenadion antagonisiert werden. Die perioperative Antikoagulation ist entsprechend der Grunderkrankung, des Gerinnungsstatus und der Art des Eingriffs mit anderen, kürzer wirksamen gerinnungshemmenden Medikamenten entsprechend durchzuführen.

Wenn prinzipiell eine Weiterbehandlung mit Antikoagulantien geplant ist, sollen hohe Dosen von Phytomenadion vermieden werden, da Einzeldosen über 20 mg oder Gesamttagesdosen über 40 mg die Fortsetzung der Antikoagulantien-Therapie erschweren, ohne andererseits Vorteile zu bringen.

Wegen des Gehalts an Glykocholsäure darf Konakion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung bei cholestatischem Ikterus nicht parenteral angewendet werden. Zur Behandlung der Blutungsgefahr infolge Vitamin-K-Mangels bei schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen sollte Konakion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung oral verabreicht werden. Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Überwachung des INR-Wertes notwendig.

Nach intravenöser Applikation muss auf ein mögliches Auftreten von anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen geachtet werden. Beim Auftreten einer solchen Reaktion müssen je nach Schweregrad unverzüglich entsprechende Maßnahmen (z.B. Antihistaminikum i.v., Adrenalin i.v., Glukokortikoide i.v., Volumensubstitution) eingeleitet werden.

Konakion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung darf Patienten mit erhöhtem INR-Wert nicht intramuskulär verabreicht werden, da diese Applikationsform Depotcharakter aufweist und die kontinuierliche Abgabe von Vitamin K₁ zu Schwierigkeiten bei der Wiederaufnahme einer Antikoagulantien-Therapie führen würde. Darüber hinaus beinhaltet eine intramuskuläre Injektion an Patienten mit erhöhter Blutungsneigung oder unter Antikoagulantien-Therapie das Risiko einer Hämatombildung (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Überweisungen ist der weiterbehandelnde Arzt auf die erfolgte Verordnung bzw. Verabreichung von Konakion aufmerksam zu machen.

Konakion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ antagonisieren die Wirkung von Vitamin K₁ auf die postribosomale Karboxylierung gewisser Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren.

Bei Antikoagulantien-Anwendung mit Cumarinderivaten verhindert Vitamin K deren therapeutische Wirkung und bedingt somit eine Thrombosegefahr.

Acetylsalizylsäure und andere Salizylate sowie Cephalosporine mit der N-Methyl-Thiotetrazolgruppe reduzieren ebenfalls die Vitamin-K-Wirkung.

Bei Neugeborenen können am ersten Lebenstag Vitamin-K-Mangelblutungen auftreten, wenn deren Mütter während der Schwangerschaft Antikonvulsiva wie Phenobarbital oder Diphenylhydantoin oder Tuberkulostatika wie Isoniazid oder Rifampicin eingenommen haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch wurde Vitamin K₁ nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Für Phytomenadion liegen keine gezielten Studien an Schwangeren vor.

Aufgrund der langjährigen Erfahrung kann aber davon ausgegangen werden, dass Phytomenadion in den empfohlenen Dosierungen keine reproduktionstoxikologischen Auswirkungen hat.

Da Vitamin K₁ die Plazentaschranke nur in geringem Maße passiert, wird eine Therapie der Mutter mit Konakion zur Prophylaxe des Morbus haemorrhagicus neonatorum nicht empfohlen.

Stillzeit

Nur ein kleiner Anteil von zugeführtem Vitamin K₁ tritt in die Muttermilch über, so dass von der Verabreichung von Konakion in therapeutischen Dosen an stillende Mütter kein Nachteil für den Säugling zu befürchten ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Konakion hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$, Einzelfälle).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen (bis zum Schock); nach intravenöser Applikation. Besonders Patienten mit Leberinsuffizienz, -zirrhose oder Hepatitis können von Überempfindlichkeitsreaktionen betroffen sein.

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen; Lecithin) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Gefäßkrankungen

Thromboembolische Komplikationen können vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen anderer Risikofaktoren (Übergewicht, Immobilität, usw.) auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Venenirritationen oder Phlebitis nach intravenöser Verabreichung.

Die i.m. Injektion kann lokale Schmerzen, manchmal verbunden mit einem Erythem an der Injektionsstelle, verursachen. Druckempfindlichkeit kann ebenfalls auftreten.

In Einzelfällen, insbesondere bei Lebererkrankungen, ist es nach intramuskulärer Injektion zu sklerodermiformen Infiltrationen und Pigmentierungen im Injektionsbereich sowie zu lokalisierten und generalisierten Erythemen, Purpura und Urtikaria 4 bis 16 Tage nach der Injektion gekommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Auch nach massiver Überdosierung sind bisher keine toxischen Erscheinungen bekannt geworden. Die Wiederherstellung eines antikoagulierten Zustandes kann beeinträchtigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihäemorrhagika/Vitamin K, ATC-Code: B02BA01

Das Vitamin K₁ ist ein gerinnungsfördernder Faktor. Es ist als Komponente eines Karboxylase-Systems der Leber an der Karboxylierung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX, X und der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S in der postribosomalen Phase beteiligt. Cumarine hemmen die Reduktion des Vitamins K₁ (Chinonform) zu Vitamin-K₁-Hydrochinon und verhindern somit auch die Entstehung des Vitamin-K₁-Hydroperoxids, des eigentlichen Koenzyms der Vitamin-K₁-abhängigen Karboxylase. Außerdem wird auch die Reduktion des Vitamin-K₁-2,3-Epoxids zu Vitamin K₁ gehemmt.

Konaktion ist daher ein Antagonist von oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ wie z.B. Phenprocoumon und ähnlichen Antikoagulantien. Dagegen hebt es die Wirkung von Heparin nicht auf; als Heparin-Antagonist dient Protamin.

Vitamin K₁ ist bei hereditärer oder bei durch schwere Leberinsuffizienz verursachter Hypoprothrombinämie wirkungslos.

In der Mischmizellenlösung ist Vitamin K₁ mittels eines physiologischen kolloidalen Systems aus Lecithin und Gallensäuren, ähnlich dem im menschlichen Organismus, gelöst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Mischmizellenlösung wird Vitamin K mittels eines physiologischen kolloidalen Systems aus Lecithin und Gallensäure solubisiert.

Resorption

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die Vitamin K Mischmizellenlösung, oral verabreicht, rasch und effektiv absorbiert wird. Oral eingenommenes Phytomenadion wird vorwiegend in den mittleren Dünndarmabschnitten resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit liegt nach oraler Verabreichung bei ca. 50 %, mit großen individuellen Unterschieden. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 1 bis 3 Stunden nach intravenöser Verabreichung und 4 bis 6 Stunden nach oraler Gabe.

Verteilung

Der Primärverteilungsraum entspricht dem Plasmavolumen. Im Blutplasma ist Vitamin K₁ zu 90 % an Lipoproteine gebunden (VLDL-Fraktion).

Die normale Plasmakonzentration an Vitamin K₁ beträgt zwischen 0,4 und 1,2 ng/ml. Die Plasmakonzentration nach intravenöser Verabreichung von 10 mg Vitamin K₁ beträgt nach 1 Stunde etwa 500 ng/ml und nach 12 Stunden etwa 50 ng/ml. Radioaktiv markiertes Vitamin K₁ wird vor allem in der Leber angereichert, in geringerem Maße auch in Nebennieren, Lunge, Knochenmark, Nieren und Lymphknoten.

Biotransformation

Vitamin K₁ wird rasch in stärker polare Metaboliten umgewandelt, z.B. Vitamin-K₁-2,3-Epoxid, welches teilweise wieder in Vitamin K₁ zurückgeführt wird.

Elimination

Vitamin K₁ wird nach metabolischem Abbau in Form der Glukuronid- und Sulfatkonjugate über Galle und Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt bei Erwachsenen 14 ± 6 Stunden nach i.v. Gabe und 10 ± 6 Stunden nach oraler Gabe. Die Fraktion, die unverändert im Urin erscheint, beträgt weniger als 10 %.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Klinische Situationen, die mit einer Resorptionseinschränkung von Vitamin K₁ einhergehen, sind z.B. Malabsorption, Short Bowel Syndrom, Verschluss der Gallenwege, Gallengangsatresie und Pankreasinsuffizienz. Die Dosierung für diese Patienten sollte daher im unteren Bereich der Dosierungsempfehlung liegen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur akuten Toxizität, chronischen Toxizität und Genotoxizität deuten auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin.

Langzeitstudien zur Untersuchung eines kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

Im Tierversuch wurde Vitamin K₁ nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glykocholsäure, (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen (Lecithin), Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Konakion 10 mg/1 ml Mischmizellenlösung soll nicht verdünnt oder mit anderen Medikamenten vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Ampullen (Glastyp I) mit 1 ml einer klaren Mischmizellenlösung; 5 Stück pro Packung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zum Zeitpunkt der Anwendung muss der Ampulleninhalt klar sein. Durch unsachgemäße Lagerung können Trübung oder Phasentrennung auftreten. In solchen Fällen darf die Ampullenlösung nicht mehr verwendet werden.

Der nicht gebrauchte Inhalt geöffneter Ampullen darf nicht weiterverwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18712

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Juni 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig