

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

(FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Konaktion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle enthält 0,2 ml einer klaren Mischmizellenlösung zu 2 mg Phytomenadion (synthetisch gewonnenes Vitamin K₁). Das Füllvolumen beträgt 0,3 ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium, Lecithin

Jede Ampulle enthält 0,92 mg Natriumhydroxid und 15,12 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

Prophylaxe und Therapie des Morbus haemorrhagicus neonatorum.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Prophylaxe

Dosierung

- *Gesunde Neugeborene ab der 36. Gestationswoche:*
Entweder: 1 mg als intramuskuläre Injektion bei der Geburt oder kurz nach der Geburt.
Oder: 2 mg oral bei der Geburt oder kurz nach der Geburt, gefolgt von einer weiteren Dosis von 2 mg im Alter von 4 – 7 Tagen. 1 Monat nach der Geburt soll eine weitere orale Dosis von 2 mg verabreicht werden. Bei ausschließlich mit künstlicher Säuglingsnahrung ernährten Neugeborenen kann die dritte Dosis weggelassen werden.
- *Frühgeborene vor der 36. Gestationswoche, die 2,5 kg oder mehr wiegen und Neugeborene mit besonderem Risiko* (z.B. Präzämaturität, Geburtsasphyxie, obstruktiver Ikterus, Schluckstörung, Anwendung von Antikoagulantien oder Antiepileptika mütterlicherseits)
 - 1 mg i.m. oder i.v. bei der Geburt oder kurz nach der Geburt; Dosis und Häufigkeit weiterer Verabreichungen in Abhängigkeit des Gerinnungsstatus.
- *Frühgeborene vor der 36. Gestationswoche, die weniger als 2,5 kg wiegen:*
 - eine Dosis von 0,4 mg/kg (entsprechend 0,04 ml/kg) Körpergewicht i.m. oder i.v. bei der Geburt oder kurz nach der Geburt sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4);

- Dosis und Häufigkeit weiterer Verabreichungen in Abhängigkeit des Gerinnungsstatus.

Es gibt Hinweise dafür, dass eine orale Prophylaxe bei Patienten mit zugrundeliegender cholestatischer Lebererkrankung und Malabsorption nicht ausreicht (siehe Abschnitt 5.1).

ACHTUNG: Vorsicht ist geboten bei der Berechnung und Bemessung der Dosis in Relation zum Körpergewicht des Neugeborenen (Dosierungsfehler um eine Zehnerpotenz sind häufig).

Dosierungsinformation für Frühgeborene bei der Geburt zur Prophylaxe einer Vitamin-K-Mangel-Blutung (VKDB)

Körpergewicht des Säuglings	Vitamin-K-Dosis bei der Geburt	Injektionsvolumen
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
über 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Die Verabreichung von weiteren oralen Dosen wurde bei gestillten Säuglingen empfohlen; jedoch sind die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für diese zusätzlichen Dosen begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Therapie

Dosierung

Initialdosis: 1 mg (0,1 ml) bei Reifgeborenen bzw. 0,4 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 0,04 ml/kg) bei Frühgeborenen i.v. (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Bedarf weitere Gaben in Abhängigkeit vom klinischen Bild und Gerinnungsstatus.

Die Behandlung mit Vitamin K₁ muss unter Umständen von einer direkten, effizienten Therapie begleitet sein, wie zum Beispiel der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Blutgerinnungsfaktoren, um schwere Blutverluste sowie das verzögerte Ansprechen auf Vitamin K₁ zu kompensieren.

Art der Anwendung

Oral oder parenteral (i.m.- oder **sehr langsame** i.v.-Injektion); nur klare Lösungen verwenden.

Anwendungshinweise für die orale Verabreichung

Nach dem Aufbrechen der Ampulle wird der beige packte Dispenser senkrecht in die Ampulle gesetzt, die entsprechende Dosis bis zur Markierung (= 2 mg Vitamin K₁) aufgezogen und direkt in den Mund des Neugeborenen appliziert.

Anwendungshinweise für die parenterale Verabreichung

Eine i.v.-Injektion soll grundsätzlich nur sehr langsam 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 den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 2,5 kg besteht bei der parenteralen Gabe (v.a. bei i.v.-Gabe) die potentielle Gefahr eines Kernikterus.

Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass bei langdauernder Anwendung hoher Dosen der Mischmizellenlösung wegen des darin enthaltenen Lecithins eine Bilirubinverdrängung auf Basis eines Anstieges der nichtveresterten freien Fettsäuren vorkommen könnte. Risikogruppen wären Frühgeborene, Säuglinge mit schweren Infektionen oder Azidose, Säuglinge mit Atmungsdysfunktion und Säuglinge, die ein bilirubinverdrängendes Medikament erhalten (z.B. Sulfonamide).

Weiters muss darauf hingewiesen werden, dass Konaktion bei Neugeborenen mit besonderem Risiko, sofern möglich, i.m. appliziert werden sollte, da die i.v.-Gabe mit einer vorübergehenden Erniedrigung der Albumin-Bindungskapazität für Bilirubin verbunden ist und dadurch das Risiko für die Entstehung eines Kernikterus erhöht sein kann.

Es wird empfohlen, bei der Verabreichung von Phytomenadion bei Neugeborenen mit besonderem Risiko die Plasmaspiegel von unkonjugiertem Bilirubin zu überwachen.

Bei Überweisungen ist der weiterbehandelnde Arzt auf die erfolgte Verordnung bzw. Verabreichung von Vitamin K₁ aufmerksam zu machen.

Konaktion 2 mg/0,2 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-K₁-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

Diese Darreichungsform von Konaktion (Konaktion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung - Ampullen) ist der Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen vorbehalten. Grundsätzlich ist eine Verabreichung von Phytomenadion während der Schwangerschaft und Stillzeit möglich.

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

Vitamin K₁ wird kaum über die Muttermilch ausgeschieden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten (< 1/10.000) können anaphylaktoide Reaktionen nach parenteraler Anwendung auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

An der Injektionsstelle kann es zu einer lokalen Reizung kommen, was angesichts des geringen Injektionsvolumens jedoch nicht zu erwarten ist.

Bei Frühgeborenen mit einem Gewicht unter 2,5 kg besteht bei der parenteralen Gabe die potentielle Gefahr eines Kernikterus (siehe Abschnitt 4.4).

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
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es ist kein klinisches Syndrom vergleichbar mit einer Hypervitaminose von K₁ bekannt.

Bei Berichten von Überdosierungen von Konakion bei Neugeborenen und Kleinkindern wurden folgende Nebenwirkungen beschrieben: Ikterus, Hyperbilirubinämie, erhöhte GOT- und GGT-Werte, abdominale Schmerzen, Obstipation, weiche Stühle, Unwohlsein, Agitation und Hauteruptionen. Ein Zusammenhang dieser Nebenwirkungen konnte nicht hergestellt werden. Die meisten dieser Nebenwirkungen wurden als nicht schwerwiegend eingestuft und sind ohne die Notwendigkeit einer Behandlung wieder zurückgegangen.

Die Behandlung einer vermuteten Phytomenadion-Überdosierung sollte darauf ausgerichtet sein, eventuell auftretende Symptome zu mildern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Vitamin K₁, der Wirkstoff von Konakion, ist ein gerinnungsfördernder Faktor. Es ist essenziell für die Bildung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX, X und der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S im Körper. Ein Mangel an Vitamin K₁ hat eine erhöhte Neigung zur hämorrhagischen Diathese des Neugeborenen (Morbus haemorrhagicus neonatorum) zur Folge. Die Verabreichung von Vitamin K₁, das die Synthese der oben erwähnten Gerinnungsfaktoren in der Leber fördert, kann einen abnorm veränderten Gerinnungsstatus normalisieren, sowie Blutungen infolge eines Vitamin-K₁- Mangels beheben.

Kinder und Jugendliche

In eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie wurden 44 Säuglinge (im Alter von 1 - 26 Wochen) mit konjugierter Hyperbilirubinämie eingeschlossen (17 Patienten mit idiopathischer Neugeborenen-Hepatitis, 13 Patienten mit biliärer Atresie, 3 Patienten mit Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung, 2 Patienten mit Alagille-Syndrom, 2 Patienten mit alpha-1-Antitrypsinmangel, 2 Patienten mit Syndrom der eingedickten Galle und 5 Patienten mit sonstiger Diagnose [Fruktosämie, Galaktosämie, Choledochuszyste, nekrotisierende Enterkolitis, Cytomegalie-Virus-Hepatitis]). Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit einer oralen versus einer intravenösen Mischmizellen-Vitamin-K-Prophylaxe wurde bei Säuglingen mit cholestatischer Lebererkrankung verglichen.

Die wesentlichen Ergebnisparameter waren die Serumkonzentrationen von Vitamin K₁ und nicht-karboxyliertem Prothrombin (PIVKA-II) vor und bis zu 4 Tage nach einer intravenösen 1 mg- oder oralen 2 mg-Einzelgabe von Vitamin K₁ Mischmizellen. Außerdem wurden die Vitamin K₁ Konzentrationen der in die Studie eingeschlossenen Säuglingen 24 Stunden nach oraler Gabe von Vitamin K₁ mit denen von 14 gesunden Neugeborenen, die dieselbe Dosis erhielten, verglichen.

Ergebnisse: zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten 18 Säuglinge (41 %) erhöhte Werte von Serum PIVKA-II und 8 Säuglinge (18 %) niedrige Vitamin-K₁-Serumkonzentrationen, die auf einen subklinischen Vitamin-K₁-Mangel hinwiesen. Die medianen Vitamin-K₁-Ausgangskonzentrationen im Serum waren in den Gruppen mit oraler und intravenöser Verabreichung vergleichbar (0,92 versus 1,15 ng/ml), stiegen sechs Stunden nach intravenöser Vitamin K₁ Gabe auf eine ca. 100-mal höhere Konzentration an, nämlich auf 139 ng/ml, nach oraler Gabe aber nur auf 1,4 ng/ml. In letzterer Gruppe deuteten der niedrige mediane Wert (0,95 ng/ml) und die große Spanne der Vitamin K₁ Serumkonzentrationen (< 0,15 – 111 ng/ml) im Vergleich zu den viel höheren Werten bei gesunden Säuglingen, die dieselbe orale Dosis erhielten (median 77, Bereiche von 11 - 263 ng/ml), auf eine eingeschränkte und unregelmäßige intestinale Absorption bei cholestatischen Säuglingen hin. Die Malabsorption war so schwer, dass nur 4/24 (17 %) der Säuglinge einen wachsenden Anstieg der Vitamin-K₁-Serumkonzentration auf > 10 ng/ml erreichten.

Die Daten einer retrospektiven Studie weisen darauf hin, dass eine wöchentliche orale Prophylaxe für die Prävention von VKDB wirksam war. Während der Studiendauer von November 1992 bis Juni 2000 wurden insgesamt 507.850 Babies lebend geboren. Von diesen Säuglingen erhielten 78 % eine orale und 22 % eine intramuskuläre Vitamin K₁-Prophylaxe; d.h., circa 396.000 Neugeborene erhielten eine orale Prophylaxe bei der Geburt. Eine wöchentliche orale Prophylaxe wurde für alle Säuglinge empfohlen, solange sie hauptsächlich gestillt wurden. Die orale Vitamin-K₁-Prophylaxe bei der Geburt betrug 2 mg Phytomenadion, gefolgt von einer oralen, wöchentlichen Vitamin-K₁-Prophylaxe von 1 mg, die bis zum Alter von 3 Monaten von den Eltern verabreicht wurde. Es wurden keine Fälle von VKDB bekannt, d.h. die Inzidenz lag bei 0 - 0,9 : 100.000 (95 % KI).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Mischmizellenlösung wird Vitamin K₁ mittels eines physiologischen kolloidalen Systems aus Lecithin und Gallensäure solubilisiert.

Resorption

Oral eingenommenes Phytomenadion wird vorwiegend in den mittleren Dünndarmabschnitten resorbiert. 3 - 5 Tage nach der peroralen und der i.m. Verabreichung im Verhältnis 2:1 sind die Plasmaspiegel bei Neugeborenen sehr ähnlich. Eine optimale Resorption ist nur in Gegenwart von Gallen- und Pankreassaft möglich. Trotzdem ist die Versorgung mit Vitamin K₁ nach oraler Gabe von Konaktion Mischmizellenlösung ausreichend.

Verteilung

Vitamin K₁ wird vorwiegend in der Leber angereichert. Der Primärverteilungsraum entspricht dem Plasmavolumen. Im Blutplasma ist Vitamin K₁ zu 90 % an Lipoproteine gebunden (VLDL-Fraktion) und wird im Körper nur während kurzer Zeit gespeichert.

Biotransformation

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

Elimination

Bei Erwachsenen liegt die Eliminationshalbwertszeit von Vitamin K₁ in einem Bereich von 1,5-3 Stunden. Es gibt Literaturhinweise, dass die Eliminationshalbwertszeit bei Säuglingen wesentlich länger ist und im Bereich von 70 Stunden liegt. Vitamin K₁ wird nach metabolischem Abbau in Form der Glukuronid- und Sulfatkonjugate über die Galle und den Urin ausgeschieden. Die Fraktion, die unverändert im Urin erscheint, beträgt weniger als 10 %.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Klinische Situationen, die mit einer Resorptionseinschränkung einhergehen, sind z.B. Malabsorption, Short-Bowel-Syndrom, Gallengangsatresie und Pankreasinsuffizienz.

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 Potentials wurden nicht durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Konaktion 2 mg/0,2 ml Mischmizellenlösung sollte nicht verdünnt oder mit anderen Arzneimitteln 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 0,2 ml einer klaren Mischmizellenlösung; 5 Stück pro Packung.
5 Dispenser für die orale Verabreichung aus durchsichtigem Kunststoff (Polypropylen) mit 1 mg und 2 mg Graduierung.

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

1-20786

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Jänner 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig