1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable
Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la phytoménadione.

Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable contient 10 mg de phytoménadione par ampoule.

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable contient 2 mg de phytoménadione par ampoule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ampoules contenant une solution injectable et buvable limpide pour administration parentérale (voie intraveineuse lente, voie intramusculaire (uniquement pour le Konakion paediatric) ou orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Surdosage en coumariniques (antivitamines K) :
surdosage en tant que tel ou surdosage provoqué par un médicament dont l'association potentialise l'action des coumariniques (par ex. phénylbutazone).
- Hypoprothrombinémie secondaire aux facteurs limitant la synthèse ou l'apport de la vitamine K1 tels carence d'absorption par absence de sels biliaires, syndrome de malabsorption (troubles hépatiques et intestinaux), administration orale d'antibiotiques à large spectre, sulfonamides ou salicylates, alimentation pauvre en vitamine K1.
- Prévention et traitement de l'hémorragie du nouveau-né.

4.2 Posologie et mode d’administration

- Surdosage en coumariniques, dans les cas où il semble que l'interruption seule des coumariniques est insuffisante.
On choisira l'administration par voie I.V. lente.

Traitement d'hémorragies graves (par ex. : pendant le traitement anticoagulant) :
Le traitement anticoagulant sera arrêté. Une administration de 5 à 10 mg de Konakion **lentement** (30 sec) par I.V. avec du plasma frais congelé (PFC) ou un concentré de complexe prothrombinique (PCC).
Si après 3 heures l'INR ne redescend pas, on administre une deuxième dose. Ne pas administrer plus de 40 mg I.V. en 24 heures.
Si la vie du patient est en danger, procéder à une transfusion de sang total ou de facteurs de coagulation en y associant Konakion à la même posologie.

Recommandations posologiques pour un traitement à la vitamine K1 chez des patients chez qui l'INR (International Normalized Ratio) est élevé et asymptomatique, avec ou sans hémorragie légère :

Anticoagulant	INR	Vitamin K1 orale	Vitamine K1 intraveineuse
Warfarine	5-9	1,0 à 2,5 mg pour correction initiale 2,0 à 5,0 mg pour correction rapide (ajouter 1,0 à 2,0 mg si l'INR reste élevé après 24 heures)	0,5 à 1,0 mg 0,5 à 1,0 mg
	> 9	2,5 à 5,0 mg (maximum 10,0 mg)	1,0 mg
Acénocoumarol	5-8	1,0 à 2,0 mg	1,0 à 2,0 mg
	> 8	3,0 à 5,0 mg	1,0 à 2,0 mg
Phenprocoumone	5-9	2,0 à 5,0 mg	2,0 à 5,0 mg
	> 9	2,0 à 5,0 mg	2,0 à 5,0 mg
	> 10	Pas recommandé	Doses adaptées individuellement

Pour de petites doses, une ou plusieurs ampoules de Konakion paediatric peuvent être utilisées.

Recommandations posologiques pour un traitement à la vitamine K1 chez des patients présentant une hémorragie majeure ou engageant le pronostic vital :

Anticoagulant	Condition	Vitamine K1 intraveineuse	Traitement concomitant
Warfarine	**Hémorragie majeure**	5,0 à 10,0 mg	PFC ou PCC
	Hémorragie engageant le pronostic vital	10,0 mg	PFC, PCC ou facteur VIIa recombinant
Acénocoumarol	**Hémorragie majeure**	5,0 mg	PFC, PCC ou concentrés prothrombiniques et facteur VII
Phenprocoumone	**Hémorragie majeure avec INR < 5,0**	5,0 mg	PCC
	Hémorragie majeure avec INR > 5,0	10,0 mg	PCC

PFC: plasma frais congelé
PCC: concentré de complexe prothrombinique

- Autres indications (nutrition parentérale par ex.) : des doses de 10 mg selon les besoins.

- Hémorragie du nouveau-né : utiliser Konakion paediatric

Prévention de l'hémorragie du nouveau-né:

Nouveau-nés en bonne santé de 36 semaines de gestation ou plus :
- Soit 1 mg administré par injection intramusculaire à la naissance ou peu après la naissance
- Soit 2 mg par voie orale à la naissance ou peu après la naissance. La dose orale sera suivie d'une dose supplémentaire de 2 mg à 4-7 jours d'âge. Une dose orale supplémentaire de 2 mg sera donnée 1 mois après la naissance. Chez les nouveau-nés nourris exclusivement au lait maternisé, la troisième dose orale peut être omise.

Une dose unique de 1 mg (0,1 ml) en intramusculaire est recommandée chez les enfants qui ne sont pas assurés de recevoir une deuxième dose par voie orale, ou, en cas d'allaitement, qui ne sont pas assurés de recevoir une troisième dose par voie orale.

Nouveau-nés prématurés de moins de 36 semaines de gestation pesant 2,5 kg ou plus, et nouveau-nés à terme à risque particulier (par exemple, prématurité, asphyxie néonatale, ictère obstructif, incapacité à avaler, consommation maternelle d'anticoagulants ou antiépileptiques) :

1 mg IM ou IV à la naissance ou peu de temps après la naissance. L'importance et la fréquence des doses ultérieures seront basées sur le statut de coagulation.

Nouveau-nés prématurés de moins de 36 semaines de gestation pesant moins de 2,5 kg :
0,4 mg/kg (équivalent à 0,04 ml/kg) IM ou IV à la naissance ou peu après la naissance. Cette dose parentérale ne sera pas dépassée. L'importance et la fréquence des doses ultérieures seront basées sur le statut de coagulation.

IL EST PROUVE QUE LA PROPHYLAXIE ORALE EST INSUFFISANTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE DU FOIE CHOLESTATIQUE SOUS-JACENTE ET DE MALABSORPTION. PAR CONSEQUENT, L'ADMINISTRATION DE VITAMINE K PAR VOIE ORALE N'EST PAS RECOMMANDEE DANS CETTE CATEGORIE DE PATIENTS (VOIR RUBRIQUE 5.1).

ATTENTION : Prenez soin de bien calculer et mesurer la dose en fonction du poids du nouveau-né (des erreurs à 10 fois la dose sont communes).

Information posologique concernant la prophylaxie de l'hémorragie due à une carence en vitamine K chez les nouveau-nés prématurés à la

naissance

Poids du nouveau-né	Dose de vitamine K à la naissance (IM ou IV)	Volume d'injection
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
Au dessus de 2.5 kg	1 mg	0.1 ml

D'autres doses orales chez les bébés nourris au sein ont été conseillées, mais les données de sécurité ou d'efficacité de ces doses additionnelles sont limitées (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'hémorragie du nouveau-né:
Dose initiale de 1 mg par voie I.V. ; doses ultérieures en fonction des besoins, selon le tableau clinique et les valeurs de la coagulation. Le traitement par Konakion peut devoir être associé à un traitement à l'efficacité plus immédiate, telle la transfusion de sang total ou de facteurs de coagulation pour compenser de sévères pertes de sang et la réponse retardée à la vitamine K1.

Recommandations posologiques particulières :
Patients âgés :
Les patients âgés ont tendance à être plus sensibles à l'effet antagoniste de Konakion sur l'anticoagulation; leur posologie se situera dans la zone inférieure des éventails posologiques recommandés. Il a été montré que les petites doses de 0,5 à 1,0 mg de vitamine K1 administrées par voie IV ou par voie orale sont efficaces pour réduire l'INR à < 5,0 en 24 heures.
Enfants âgés de plus d'un an :
En cas de besoin, il est suggéré d'administrer 5-10 mg. Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable pourra également être utilisé par voie orale chez ces patients. La dose optimale sera décidée par le médecin en charge du traitement selon l'indication et le poids du patient. On rapporte qu'une dose unique d'un dixième de la dose totale IV de vitamine K1 pour l'adulte est efficace pour corriger un INR élevé (> 8) asymptomatique chez les enfants en bonne santé sur le plan clinique.
Enfants âgés de moins d'un an :
Les doses étant plus faibles chez ces patients, on utilisera Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable.
Mode d'emploi pour la voie orale :
Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable : utiliser les pipettes se trouvant dans l'emballage;
- Casser l'ampoule, puis y introduire une pipette perpendiculairement;
- Tirer le piston à fond pour aspirer la solution (= 2 mg de vitamine K1);
- Vider le contenu de la pipette directement dans la bouche du nouveau-né. Si l'on ne dispose pas de doseur, une autre méthode d'administration orale consiste à utiliser une seringue comme suit :
    - Extraire de l'ampoule le volume nécessaire au moyen d'une seringue et d'une aiguille.
    - Après avoir retiré l'aiguille, administrer le contenu de la seringue directement de la seringue dans la bouche du nouveau-né.

Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable : utiliser une seringue munie d'une aiguille;
- Prélever la quantité requise de l'ampoule
- Retirer l'aiguille de la seringue
- Vider le contenu de la seringue directement dans la bouche du patient
- Administrer un peu de liquide

Mode d'emploi pour la voie parentérale :
Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml et Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable :
Le contenu des ampoules ne doit être ni dilué ni mélangé à d'autres médications parentérales, mais peut être injecté dans la partie inférieure d'un dispositif pour perfusion, pendant l'administration continue de chlorure de sodium 0,9% ou de dextrose 5%.
L'administration parentérale se fera de préférence par voie I.V. lente.
Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml : Par voie I.M., pratiquer une injection intraglutéale profonde.
Konakion 10 mg/1 ml ne sera pas administré en intramusculaire (see section 4.3).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Konakion 10 mg/1 ml ne sera pas administré en intramusculaire car la voie d'administration IM présente des caractéristiques de dépôt et une libération continue de vitamine K1 qui pourrait provoquer des difficultés lors du rétablissement d'un traitement anticoagulant. De plus, les injections IM chez les patients sous anticoagulant risquent d'entraîner la formation d'hématomes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients présentant une fonction hépatique gravement altérée, une surveillance étroite de l'INR est nécessaire après l'administration de Konakion.

Chez le nouveau-né, ne pas dépasser la dose de 5 mg/jour en raison de l'immaturité des systèmes enzymatiques au niveau du foie pendant les premiers jours de la vie. La prudence est de rigueur chez les prématurés.

L'administration parentérale peut être associée à une augmentation du risque d'ictère nucléaire chez les enfants prématurés pesant moins de 2,5 kg.

La vitamine K1 n'est pas un antidote de l'héparine.

Avant d'utiliser les ampoules, il convient de s'assurer que leur contenu est limpide. Un stockage non conforme aux instructions peut donner lieu à une turbidité ou à une séparation de phases. Dans de tels cas, les ampoules ne doivent plus être utilisées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La vitamine K1 est un antagoniste des anticoagulants coumariniques.
Le dicoumarol et ses dérivés exercent une action antagoniste de celle de la vitamine K sur la synthèse des facteurs de coagulation.
Les antibiotiques modifient la flore intestinale et peuvent donc diminuer la synthèse naturelle de la vitamine K.
La cholestyramine et les huiles minérales diminuent l'absorption de la vitamine K.
L'administration concomitante d'antiépileptiques peut entraver l'action de la vitamine K1.
Certaines céphalosporines, telles que le céfamandole, la céfazoline et le céfotétan, peuvent inhiber le métabolisme intrahépatique de la vitamine K1 et entraîner une hypothrombinémie, surtout en cas de déficience en vitamine K1. Cet effet peut nécessiter une augmentation des doses de vitamine K1.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Aucune étude contrôlée portant sur Konakion n'a été réalisée chez les animaux ou les femmes enceintes. Cependant, en se fondant sur plusieurs années d'expérience clinique, aucun effet toxique de la vitamine K1 et des excipients de la formulation de Konakion n'a été observé dans la pratique clinique lorsque le médicament est donné aux doses recommandées.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Vitamine K1 chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

En raison d'un manque d'information suffisante, Konakion ne sera administré à la femme enceinte que si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque.
Etant donné que la vitamine K1 passe difficilement la barrière placentaire, il n'est pas recommandé d'administrer aux femmes enceintes du Konakion comme moyen prophylactique de la maladie hémorragique du nouveau-né.

Allaitement
La vitamine K1 est excrétée dans le lait maternel mais, à doses thérapeutiques, aucun effet sur les nouveaux-nés ou les nourrissions allaités n'est anticipé. Konakion peut être utilisé pendant l'allaitement.
Il n'est pas recommandé d'administrer aux femmes qui allaitent du Konakion comme moyen prophylactique de la maladie hémorragique du nouveau-né.

Fertilité
Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'impact de Konakion sur la fertilité chez l'homme et chez la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organique et fréquence. Les fréquences sont définies comme suivant: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10000, <1/1000) et très rare (<1/10000) y compris les cas isolés.

- **Affections du système immunitaire**
Très rare: réactions anaphylactoïdes après administration parentérale de Konakion.

- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**
Très rare: irritation veineuse ou phlébite en association avec l'administration I.V. de Konakion.
L'injection I.M. peut provoquer une réaction locale d'hypersensibilité accompagnée de douleur et parfois associée à un érythème au point d'injection. Cette réaction peut être retardée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir ci-dessous :

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: http://www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de syndrome clinique connu attribuable à une hypervitaminose K1. La réintroduction de l'anticoagulation peut être affectée. En effet, des doses élevées de Konakion (>10 mg) peuvent conduire à une résistance aux anticoagulants coumariniques pendant plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de Konakion.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de surdosages au Konakion chez le nouveau-né et l'enfant : jaunisse, hyperbilirubinémie, augmentation des GOT (transaminase glutamine-oxaloacétique) et GGT (γ-glutamyltransférase), douleur abdominale, constipation, selles molles, agitation et éruption cutanée. La causalité de ceux-ci ne peut pas être établie. La majorité de ces effets indésirables ont été considérés comme non sérieux et se sont résolus sans traitement.

Le traitement de surdosages suspectés aura pour but d'alléger les symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La vitamine K1 (=phytoménadione), principe actif de Konakion 10 mg/1 ml et de Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml, est une vitamine liposoluble possédant la même activité que la vitamine K1 naturelle. C'est un facteur de procoagulation.
La vitamine K1, comme composant du système de carboxylase hépatique, est essentielle à la formation (implication dans la carboxylation post-translationnelle) dans l'organisme de la prothrombine (facteur II), des facteurs VII, IX et X ainsi que des inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et la protéine S.
La coumarine inhibe la réduction de la vitamine K1 (forme quinonique) en vitamine K1 hydroquinonique et empêche l'apparition de la vitamine K1 époxyde après la carboxylation due à sa réduction en sa forme quinonique.
Un manque de vitamine K1 entraîne une tendance accrue à l'hémorragie du patient. L'administration de vitamine K1, qui favorise la synthèse hépatique des facteurs de coagulation mentionnés ci-dessus, peut normaliser la coagulation en cas d'anomalies ou d'hémorragies dues à une carence en cette vitamine.

Konakion est un antagoniste spécifique des anticoagulants coumariniques, par ex. la phenprocoumone (ingrédient actif du Marcoumar®). Cependant, il ne neutralise pas l'activité de l'héparine (ingrédient actif de la Liquémine®) ; l'antagoniste de l'héparine est la protamine. Lorsqu'un antidote d'un anticoagulant de ce type est nécessaire, il est essentiel d'utiliser la vitamine K1 elle-même étant donné que les analogues de la vitamine K sont beaucoup moins efficaces.

La vitamine K1 n'est pas efficace dans l'hypoprothrombinémie héréditaire et dans l'hypoprothrombinémie due à une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique
Une étude prospective contrôlée randomisée a inclus 44 nourrissons (1-26 semaines d'âge) présentant une hyperbilirubinémie conjuguée (hépatite néonatale idiopathique - 17 patients, atrésie des voies biliaires - 13, cholestase induite par une nutrition parentérale totale - 3, syndrome d'Alagille de -2, déficit en alpha 1-antitrypsine - 2 , syndrome de la bile épaissie -. 2 et 5 diagnostics divers (fructosémie, galactosémie, kyste cholédoque, entérocolite nécrosante, hépatite à cytomégalovirus) La pharmacocinétique et l'efficacité de la prophylaxie par voie orale versus voie intraveineuse de la solution à base de micelles mixtes de vitamine K chez les nourrissons atteints de maladie hépatique cholestatique ont été comparées.
Les principaux critères de résultat étaient les concentrations sériques de vitamine K1 et de prothrombine incorrectement carboxylée (PIVKA-II) avant et jusqu'à 4 jours après la prise d'une dose unique de solution à base de micelles mixtes de vitamine K1 à 1 mg par voie intraveineuse ou à 2 mg par voie orale. Une comparaison des taux de vitamine K1 24 heures après la prise orale a aussi été faite avec ceux de 14 nouveau-nés sains ayant reçus la même dose.
Résultats : À l'admission, 18 nourrissons (41%) présentaient des niveaux élevés de PIVKA-II sérique et huit (18%) avaient de faibles concentrations de vitamine K1, indiquant une carence sous-clinique en vitamine K. Les concentrations sériques médianes de vitamine K1 étaient similaires dans les groupes « voie orale » et « voie intraveineuse » au départ (0,92 v 1,15 ng/ml), montant à 139 ng/ml six heures après administration intraveineuse de vitamine K1, mais à seulement 1,4 ng/ml après administration orale. Dans ce dernier groupe, la faible valeur médiane (0,95 ng/ml) et un écart important (<0,15 à 111 ng/ml) de vitamine K1 sérique ont été comparés défavorablement avec des niveaux beaucoup plus élevés (médiane 77, écarts 11-263 ng/ml) observés chez les nourrissons sains ayant reçu la même dose orale, et ont suggéré une absorption intestinale affaiblie et erratique chez les nourrissons cholestatiques. La sévérité de la malabsorption est telle que seulement 4/24 (17%) ont obtenu une augmentation progressive de vitamine K1 sérique > 10 ng/ml.

Les données d'une étude rétrospective montrent que la prophylaxie orale hebdomadaire est efficace dans la prévention d'hémorragie suite à une carence en vitamine K (VKDB) (Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark, Hansen et al 2003). Un total de 507 850 bébés vivants sont nés au Danemark au cours de la période de l'étude, de novembre 1992 à juin 2000. Parmi ces enfants, 78% et 22% ont reçu une prophylaxie, respectivement, par voie orale et intramusculaire; c.-à-d. environ 396 000 nouveau-nés ont reçu une prophylaxie orale à la naissance. La prophylaxie orale hebdomadaire a été recommandée pour tous les nourrissons aussi longtemps qu'ils étaient principalement nourris au sein. La prophylaxie orale par vitamine K à la naissance de 2 mg de phytoménadione, suivie par une prophylaxie hebdomadaire par voie orale de 1 mg de vitamine K a été administrée par les parents jusqu'à l'âge de 3 mois. Aucun cas de VKDB n'a été révélé, c.-à-d. l'incidence était 0-0.9:100000 (IC à 95%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les ampoules contiennent une solution à base de micelles mixtes: la vitamine K1 est solubilisée grâce à un système colloïdal physiologique consistant en lécithine et en un acide biliaire.

Absorption
Une étude de pharmacocinétique montre que la solution de vitamine K1 administrée par voie orale est absorbée rapidement et efficacement.
Lors de l'administration par voie orale, la vitamine K1 est résorbée au niveau de l'intestin grêle. La résorption est limitée en l'absence de bile. Après administration par voie orale ou I.M., la quantité de principe actif qui atteint la circulation sanguine générale est de l'ordre de 50 %, avec une grande variabilité d'une personne à l'autre. L'effet se manifeste plus ou moins 1 à 3 heures après une administration intraveineuse et 4 à 6 heures après une administration orale.

Distribution
La vitamine K1 s'accumule essentiellement dans le foie, est liée à 90 % (au maximum) aux lipoprotéines plasmatiques et n'est stockée dans l'organisme que pour de courtes périodes. Le compartiment de distribution primaire correspond au volume plasmatique. Les concentrations plasmatiques normales de vitamine K1 se situent entre 0,4 et 1,2 ng/ml. Après une administration IV de 10 mg de vitamine K1, la concentration plasmatique est d'environ 500 ng/ml après 1 heure et d'environ 50 ng/ml après 12 heures.

Biotransformation
La vitamine K1 est transformée en métabolites plus polaires, tel le 2,3-époxyde de phytoménadione.
Une partie de ce métabolite est reconvertie en vitamine K1.

Elimination
La demi-vie plasmatique de la vitamine K1 chez le nouveau-né est de 70 heures environ. La vitamine K1 est excrétée dans la bile et l'urine sous forme de glucuroconjugés et de sulfoconjugués.

La demi-vie d'élimination chez l'adulte est de 14 ± 6 h après une administration IV et de 10 ± 6 h après une administration orale. Moins de 10 % de la dose sont éliminés dans l'urine sans avoir subi de changement.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières
L'absorption par l'intestin de la vitamine K1 est altérée par une série de pathologies, notamment les syndromes de malabsorption, le syndrome de l'intestin court, l'atrésie biliaire et l'insuffisance pancréatique. Le dosage pour ce groupe de patients devra donc être au niveau inférieur de la plage recommandée (voir section Dosage et administration).

La pharmacocinétique de la vitamine K en solution de micelles mixtes, par voie orale et par voie IV, en prophylaxie dans les populations particulières

Enfants atteints de la maladie cholestatique du foie
Une étude randomisée menée chez 44 enfants cholestatiques dont l'âge allait jusqu'à 26 semaines a comparé la pharmacocinétique de la vitamine K en solution de micelles mixtes administrée en prophylaxie à raison de 2 mg par voie orale et de 1 mg par voie intraveineuse.

Les principales mesures des résultats étaient les concentrations sériques de vitamine K1 et de prothrombine incomplètement carboxylée (PIVKA-II) avant et jusqu'à 4 jours après l'administration d'une dose unique de vitamine K1 en solution de micelles mixtes à raison de 1 mg par voie intraveineuse ou de 2 mg par voie orale. Une comparaison a également été faite entre les niveaux de vitamine K1 24 heures après l'administration orale de vitamine K1 chez les enfants susmentionnés et chez 14 nouveau-nés en bonne santé ayant reçu la même dose.

Les concentrations sériques médianes de vitamine K1 étaient similaires dans les groupes « voie orale » et « voie intraveineuse » au départ (respectivement 0,92 et 1,15 ng/ml) et ont augmenté jusqu'à des concentrations approximativement 100 fois plus élevées six heures après l'administration intraveineuse de vitamine K1 qu'après l'administration orale (139 ng/ml contre 1,4 ng/ml). De plus, dans le groupe « voie orale », la faible valeur médiane et le large éventail de la concentration sérique de vitamine K1 soutenait la comparaison de façon défavorable par rapport aux niveaux beaucoup plus élevés observés chez les enfants sains ayant reçu la même dose orale.

L'étude suggère une absorption intestinale altérée et irrégulière chez les enfants cholestatiques. La sévérité de la malabsorption était telle que seulement 17 % ont obtenu une augmentation différentielle de la concentration sérique de vitamine K1 > 10 ng/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicité aiguë, toxicité chronique et de génotoxicité n'ont révélé aucun potentiel de risque particulier pour l'homme. Des études à long terme pour enquêter sur un potentiel cancérigène n'ont pas été menées. Dans les études chez l'animal, la vitamine K1 n'a pas été testée de manière adéquate pour les propriétés de toxicité sur la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable
Acide glycocholique, hydroxyde de sodium, lécithine pour mixed micelles, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables ad 1 ml pour une ampoule

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable
Acide glycocholique, hydroxyde de sodium, lécithine pour mixed micelles, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables ad 0,2 ml pour une ampoule

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur.
Pour des raisons de stabilité, le contenu résiduel des ampoules ouvertes ne pourra être utilisé et sera détruit.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Konakion 10 mg/ml solution injectable et buvable est fourni en emballages de 10 ampoules en verre brun.
Une ampoule en verre ambré contient 1 ml de solution limpide de micelles mixtes à 10 mg de vitamine K1 (volume de remplissage : 1,15 ml) pour administration orale ou parentérale.
Konakion paediatric 2 mg/0.2 ml solution injectable et buvable est fourni en emballages de 5 ampoules en verre brun et 5 pipettes en plastique pour l'administration orale.
Une ampoule en verre ambré contient 0,2 ml de solution limpide de micelles mixtes à 2 mg de vitamine K1 (volume de remplissage 0,3 ml) pour administration orale ou parentérale.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Roche S.A., rue Dante 75, B-1070 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Konakion 10 mg/1 ml solution injectable et buvable: BE055221
Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml solution injectable et buvable: BE175813

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02.05.1961
Date de dernier renouvellement : 10.01.2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2017