

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank
Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actief bestanddeel is fytomenadion.

Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank bevat 10 mg fytomenadion per ampul.

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank bevat 2 mg fytomenadion per ampul.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ampullen met een heldere oplossing voor injectie en drank, bestemd voor parenterale (traag I.V., I.M. (alleen voor Konakion paediatric) of orale toediening.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Overdosering van coumarinederivaten (vitamine K-antagonisten): overdosering als dusdanig of overdosering veroorzaakt door een geneesmiddel waarvan de combinatie de werking van coumarinederivaten (bijv. fenylobutazon) potentieert.
- Hypoprotrombinemie ten gevolge van factoren die de synthese of de aanvoer van vitamine K1 beperken, zoals onvoldoende absorptie bij gebrek aan galzouten, malabsorptiesyndroom, (lever- en darmstoornissen), perorale toediening van breed spectrum antibiotica, sulfonamiden of salicylaten, en vitamine K1-arme voeding.
- Preventie en behandeling van bloedingen bij pasgeborenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

- overdosering van coumarinederivaten, in de gevallen waarbij de onderbreking van het coumarinederivaat alleen niet lijkt te volstaan. Men dient de voorkeur te geven aan de trage I.V.-toediening.

Behandeling van ernstige bloedingen (bijv. tijdens een anticoagulantibehandeling):

De anticoagulantibehandeling moet gestaakt worden. Een **trage** (30 sec) I.V.-toediening van 5 tot 10 mg Konakion met vers bevroren plasma (VBP) of een protrombinecomplexconcentraat (PCC).

Als de INR na 3 uur niet daalt, wordt een tweede dosis toegediend. Niet meer dan 40 mg I.V. in 24 uur toedienen.

Als de patiënt in levensgevaar is, een transfusie van totaal bloed of stollingsfactoren toedienen, samen met Konakion in dezelfde dosis.

Aanbevolen doseringen voor een behandeling met vitamine K1 bij patiënten bij wie de INR (International Normalized Ratio) hoog is en die asymptomatisch zijn, met of zonder lichte bloeding:

Anticoagulans	INR	Vitamine K1 oraal	Vitamine K1 intraveneus
Warfarine	5-9	1,0 tot 2,5 mg voor eerste bijsturing 2,0 tot 5,0 mg voor snelle bijsturing (1,0 tot 2,0 mg toevoegen indien de INR na 24 uur hoog blijft)	0,5 tot 1,0 mg 0,5 tot 1,0 mg
	> 9	2,5 tot 5,0 mg (maximum 10,0 mg)	1,0 mg
Acenocoumarol	5-8	1,0 tot 2,0 mg	1,0 tot 2,0 mg
	> 8	3,0 tot 5,0 mg	1,0 tot 2,0 mg
Fenprocoumon	5-9	2,0 tot 5,0 mg	2,0 tot 5,0 mg
	> 9	2,0 tot 5,0 mg	2,0 tot 5,0 mg
	> 10	Niet aanbevolen	Individueel aangepaste doses

Voor kleine doses kunnen één of meer ampullen Konakion paediatric worden gebruikt.

Aanbevolen doseringen voor een behandeling met vitamine K1 bij patiënten met een ernstige of levensbedreigende bloeding:

Anticoagulans	Toestand	Vitamine K1 intraveneus	Gelijktijdige behandeling
Warfarine	Ernstige bloeding	5,0 tot 10,0 mg	VBP of PCC
	Levensbedreigende bloeding	10,0 mg	VBP, PCC of recombinant factor VIIa
Acenocoumarol	Ernstige bloeding	5,0 mg	VBP, PCC of protrombineconcentraat en factor VII
Fenprocoumon	Ernstige bloeding met INR < 5,0	5,0 mg	PCC
	Ernstige bloeding met INR > 5,0	10,0 mg	PCC

VBP: vers bevroren plasma

PCC: protrombinecomplexconcentraat

- andere indicaties (bijv. parenterale voeding) : dosissen van 10 mg naargelang de behoefte.

- bloeding bij pasgeborenen : Konakion paediatric gebruiken.

Preventie van bloeding bij pasgeborenen :

Gezonde pasgeborenen (zwangerschapsleeftijd van 36 weken of meer):

- 1 mg toegediend via een intramusculaire injectie bij de geboorte of kort na de geboorte of
- 2 mg per os bij de geboorte of kort na de geboorte. De orale dosis moet worden gevolgd door nog een dosis van 2 mg op de leeftijd van 4-7 dagen.
1 maand na de geboorte moet nog een orale dosis van 2 mg worden gegeven. Bij zuigelingen die alleen flesvoeding krijgen, mag de derde orale dosis worden overgeslagen.

Eén enkele dosis van 1 mg (0,1 ml) intramusculair is aanbevolen voor kinderen waarvan niet zeker is of zij een tweede dosis oraal kunnen ontvangen, of, in het geval van borstvoeding, waarvan niet zeker is of zij een derde dosis oraal kunnen ontvangen.

Premature pasgeborenen (zwangerschapsleeftijd minder dan 36 weken) die 2,5 kg of meer wegen en a terme geboren pasgeborenen die een speciaal risico lopen (bijv. vroeggeboorte, asfyxie bij de geboorte, obstructieve geelzucht, niet kunnen slikken, gebruik van anticoagulantia of anti-epileptica door de moeder):

1 mg i.m. of i.v. bij de geboorte of kort na de geboorte. De hoeveelheid en de frequentie van verdere doses hangen af van de stollingstoestand.

Premature pasgeborenen (zwangerschapsleeftijd minder dan 36 weken) die minder dan 2,5 kg wegen: 0,4 mg/kg (equivalent aan 0,04 ml/kg) i.m. of i.v. bij de geboorte of kort na de geboorte. Die parenterale dosis mag niet worden overschreden. De hoeveelheid en de frequentie van verdere doses hangen af van de stollingstoestand.

ER ZIJN AANWIJZINGEN DAT ORALE PROFYLAXE NIET VOLSTAAT BIJ PATIËNTEN MET EEN ONDERLIGGENDE CHOLESTATISCHE LEVERZIEKTE EN MALABSORPTIE DAAROM IS DE ORALE TOEDIENING VAN VITAMINE K BIJ DEZE CATEGORIE PATIËNTEN NIET AANBEVOLEN (ZIE RUBRIEK 5.1).

OPGELET: voorzichtigheid is geboden bij het berekenen en afmeten van de dosis volgens het gewicht van de baby (vaak wordt verkeerdelijk een 10-maal hogere dosis toegediend).

Informatie over de dosering bij premature baby's bij de geboorte voor profylaxe van bloeding als gevolg van vitamine K-deficiëntie

Gewicht van de baby	Vitamine K-dosis bij de geboorte (IM of IV)	Injectievolume
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
Meer dan 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Verdere orale doses bij met moedermelk gevoede zuigelingen worden aangeraden, maar de gegevens over de veiligheid en de efficiëntie van die extra doses zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Behandeling van bloeding bij pasgeborenen :

Initiële dosis van 1 mg langs I.V. weg; latere doses volgens de behoeften, het klinisch beeld en de stollingswaarden. De behandeling met Konakion moet soms worden gecombineerd met een behandeling die sneller werkt, zoals de transfusie van totaal bloed of stollingsfactoren om ernstig bloedverlies en de vertraagde respons op vitamine K1 te compenseren.

Bijzondere aanbevelingen met betrekking tot de dosis :

Bejaarde patiënten :

Bejaarde patiënten hebben de neiging gevoeliger te zijn voor het antagonistisch effect van Konakion op de antistolling; bij bejaarden gebruikt men dan ook de lagere waarden uit de aanbevolen posologievoorwaarden. Het is aangetoond dat kleine doses van 0,5 tot 1,0 mg vitamine K1, IV of oraal toegediend, effectief zijn voor het verlagen van de INR naar < 5,0 in 24 uur.

Kinderen ouder dan één jaar :

Zo nodig wordt aangeraden 5-10 mg toe te dienen. Bij deze patiënten mag Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank ook oraal worden toegediend. De optimale dosering wordt bepaald door de behandelend arts volgens de indicatie en het gewicht van de patiënt. Het is gemeld dat één enkele dosis van een tiende van de totale IV-dosis vitamine K1 voor een volwassene effectief is voor het bijstellen van een asymptomatische hoge INR (> 8), bij klinisch gezonde kinderen.

Kinderen jonger dan één jaar :

Daar bij deze patiënten de dosis lager is, zal Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank worden toegediend.

Gebruiksaanwijzing voor perorale toediening :

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank : de pipetten in de verpakking gebruiken;

- de ampul openbreken en een pipet er loodrecht inbrengen;
- de stamper helemaal optrekken om de oplossing op te zuigen (= 2 mg vitamine K1);
- de inhoud van de pipet rechtstreeks in de mond van de pasgeborene toedienen. Indien men niet beschikt over een doseerder, kan een andere toedieningsmethode met een injectiespuit als volgt worden gebruikt:
 - Haal met een injectiespuit met naald het benodigde volume uit de ampul.
 - Na de naald te hebben verwijderd, dient u de inhoud van de injectiespuit rechtstreeks toe in de mond van de pasgeborene.

Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank : een spuit met naald gebruiken;

- de gewenste hoeveelheid uit de ampul opzuigen;
- de naald van de spuit verwijderen;
- de inhoud van de spuit rechtstreeks in de mond van de patiënt toedienen;
- een weinig vloeistof toedienen.

Gebruiksaanwijzing voor parenterale toediening:

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml en Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank:

De inhoud van de ampullen mag niet worden verdund, noch worden gemengd met andere parenterale geneesmiddelen, maar kan wel in het onderste gedeelte van een infusieapparaat worden geïnjecteerd, tijdens de doorlopende toediening van natriumchloride 0,9% of dextrose 5%. De parenterale toediening gebeurt bij voorkeur traag I.V.

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml: In geval van I.M. toediening, diep in de bilspeer injecteren.

Konakion 10 mg/1 ml mag niet intramusculair worden toegediend (zie sectie 4.3)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Konakion 10 mg/1 ml mag niet intramusculair worden toegediend, omdat de IM toediening eigenschappen heeft van afzetting en een doorlopend vrijmaken van vitamine K1 die problemen kan veroorzaken bij het herstel van een anticoagulantiebehandeling. Bovendien kunnen IM-injecties bij patiënten die anticoagulantia krijgen, hematomen veroorzaken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met ernstige verminderde leverfunctie is nauwkeurige controle van de INR geboden na toediening van Konakion.

Bij pasgeborenen de dosis van 5 mg/dag niet overschrijden, omdat de leverenzymstelsels tijdens de eerste levensdagen nog immatuur zijn. Voorzichtigheid is geboden bij prematuren.

De parenterale toediening kan samengaan met een verhoogd risico op kernicterus bij premature pasgeborenen die minder dan 2,5 kg wegen.

Vitamine K1 is geen antidotum voor heparine.

Vooraleer de ampullen te gebruiken moet men nagaan of de inhoud ervan helder is. Wanneer de bewaring niet conform de richtlijnen gebeurt, kan dit aanleiding geven tot troebelheid of scheiding van fasen. In dergelijke gevallen mogen de ampullen niet meer worden gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vitamine K1 is een antagonist van de coumarinederivaten.

Dicoumarol en de derivaten ervan hebben een antagonistische werking op deze van vitamine K op de synthese van stollingsfactoren.

Antibiotica wijzigen de darmflora en kunnen zodoende de natuurlijke synthese van vitamine K verminderen.

Cholestyramine en minerale oliën verminderen de absorptie van vitamine K.

Gelijktijdige toediening van anti-epileptica kan de werking van vitamine K1 belemmeren.

Sommige cefalosporinen zoals cefamandol, cefazoline en cefotetan kunnen het intrahepatisch metabolisme van vitamine K1 inhiberen en een hypotrombinemie veroorzaken, vooral in geval van gebrek aan vitamine K1. Deze werking kan een verhoging van de doses vitamine K1 noodzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen gecontroleerd onderzoek gedaan naar Konakion bij dieren of zwangere vrouwen. Echter, gebaseerd op meerdere jaren klinische ervaring, is er geen enkel schadelijk effect van vitamine K1 en de hulpstoffen van de formulering van Konakion waargenomen in de klinische praktijk, wanneer het geneesmiddel in de aanbevolen dosering wordt gegeven.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Vitamine K1 bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Door gebrek aan voldoende informatie zal Konakion enkel toegediend worden aan de zwangere vrouw indien het verhoogde resultaat opweegt tegen het risico.

Gezien het feit dat vitamine K1 moeizaam de placentabarière doorbreekt, is het niet aan te bevelen om Konakion aan zwangere vrouwen toe te dienen als profylactisch middel bij de hemorragische ziekte van de pasgeborene.

Borstvoeding

Vitamine K1 wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar in therapeutische doses wordt geen effect verwacht op de pasgeborene of de zuigeling die borstvoeding krijgt. Konakion kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Het is niet aanbevolen om Konakion toe te dienen aan vrouwen die borstvoeding geven, als profylactisch middel bij de hemorragische ziekte van de pasgeborene.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van Konakion op de vruchtbaarheid bij de man en bij de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder per orgaansysteem en frequentie vermeld. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

- Aandoeningen van het immuunsysteem

Zeer zelden: na parenterale toediening werden anafylactoïde reacties (overgevoelighedsreacties) gemeld.

- Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Zeer zelden: na I.V. toediening van Konakion werd irritatie van de vene of flebitis gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen klinisch syndroom gekend dat aan een hypervitaminose K1 zou kunnen toegeschreven worden. De hervatting van de behandeling met anticoagulantia kan nadelig worden beïnvloed. Toediening van hoge doses Konakion (> 10 mg) kan leiden tot resistentie tegen cumarine-achtige anticoagulantia, gedurende meerdere dagen na het staken van toediening van Konakion.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met overdosering van Konakion bij pasgeborenen en kinderen: geelzucht, hyperbilirubinemie, verhoogde GOT (glutaminezuur-oxaalazijnzuur-transaminase) en Gamma-GT (γ -gamma glutamyl transpeptidase), buikpijn, constipatie, dunne ontlasting, rusteloosheid en huiduitslag. Oorzakelijk verband daarvan kan niet worden vastgesteld. Het merendeel van deze bijwerkingen werden niet als ernstig beschouwd en verdwenen zonder dat behandeling noodzakelijk was.

De behandeling bij vermoede overdosering zal gericht zijn op het verlichten van de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Vitamine K1 (= fytomenadion), het actief bestanddeel van Konakion 10 mg/1 ml en Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml, is een vetoplosbaar vitamine met dezelfde werking als het natuurlijke vitamine K1. Het is een procoagulatiefactor.

Vitamine K1, als onderdeel van het hepatisch carboxylasesysteem, is essentieel voor de vorming (implicatie in de posttranslationale carboxylatie) van protrombine (factor II), factoren VII, IX en X alsook voor de stollingsinhibitoren, proteïne C en proteïne S in het lichaam.

Coumarine remt de reductie van vitamine K1 (chinon vorm) in vitamine K1 hydrochinon en verhindert de aanmaak van vitamine K1 epoxide na de carboxylatie vanwege zijn reductie in zijn chinon vorm.

Een tekort aan vitamine K1 verhoogt de neiging tot bloedingen bij de patiënt. De toediening van vitamine K1 dat de synthese van de hierboven vermelde stollingsfactoren in de lever bevordert, kan de stolling normaliseren bij afwijkingen of bloedingen die te wijten zijn aan een tekort aan dit vitamine.

Konakion is een specifieke antagonist van de coumarine-anticoagulantia, bijv. fenprocoumon (actief ingrediënt van Marcoumar®). Hij neutraliseert echter niet de werking van heparine (actief ingrediënt van Liquevine®): de antagonist van heparine is protamine. Wanneer een antidotum van een anticoagulans van dit type nodig is, moet vitamine K1 zelf worden gegeven omdat de vitamine K-analogen veel minder efficiënt zijn.

Vitamine K1 is niet effectief bij erfelijke hypoprotrombinemie en bij hypoprotrombinemie door ernstig leverfalen.

Pediatrische populatie

In een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij 44 zuigelingen (1-26 weken oud) met een verhoogde geconjugeerde-bilirubinespiegel (idiopathische neonatale hepatitis – 17 patiënten, atresie van de galwegen – 13, cholestase als gevolg van totale parenterale voeding – 3, syndroom van Alagille – 2, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie – 2, ingediktégalsyndroom – 2 en andere aandoeningen (fructosemie, galactosemie, choledochuscyste, necrotiserende enterocolitis, cytomegalievirushepatitis). De farmacokinetiek en de efficiëntie van profylactische toediening van vitamine K in de vorm van gemengde micellen per os of intraveneus werd vergeleken bij zuigelingen met een cholestatische leverziekte.

De belangrijkste uitkomstmaten waren de serumconcentratie van vitamine K1 en onvoldoende gecarboxyleerde protrombine (PIVKA-II) voor en tot 4 dagen na een enkele dosis Konakion gemengde micellen 1 mg intraveneus of 2 mg per os. Een vergelijking van de K1-spiegels 24 uur na K1 per os werd ook gemaakt met die van 14 gezonde pasgeborenen die dezelfde dosis hadden gekregen.

Resultaten: bij opname hadden 18 zuigelingen (41%) verhoogde serumspiegels van PIVKA-II en acht (18%) hadden lage K1-concentraties, wat wees op een subklinische vitamine K-deficiëntie. Bij de start van de studie waren de mediane serumconcentraties van K1 vergelijkbaar in de orale groep en de intraveneuze groep (0,92 vs. 1,15 ng/ml). Zes uur na intraveneuze toediening van K1 stegen die spiegels tot 139 ng/ml; na orale toediening stegen ze maar tot 1,4 ng/ml. In de laatste groep waren de lage mediane spiegel (0,95 ng/ml) en de grote spreiding (< 0,15 – 111 ng/ml) van de serum-K1-concentratie duidelijk minder goed dan bij gezonde zuigelingen die dezelfde orale dosis hadden gekregen (mediane spiegel 77, spreiding 11 – 263 ng/ml). Dat wees op een slechte en wisselvallige intestinale absorptie bij zuigelingen met cholestase. De malabsorptie was zo ernstig dat de serum-K1-spiegel slechts bij 4/24 (17%) steeg tot > 10 ng/ml.

De gegevens van een retrospectieve studie wijzen erop dat wekelijkse orale profylaxe efficiënt was bij de preventie van VKDB (Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark, Hansen et al 2003). Tijdens de studieperiode (november 1992 tot juni 2000) werden in Denemarken 507 850 baby's levend geboren. 78% van die zuigelingen kreeg een orale profylaxe en 22% een intramusculaire, dus ongeveer 396 000 pasgeborenen kregen een orale profylaxe bij de geboorte. Wekelijkse orale profylaxe werd aanbevolen voor alle zuigelingen zolang ze hoofdzakelijk borstvoeding kregen. Perorale profylactische toediening van vitamine K bij de geboorte 2 mg fytomenadion, gevolgd door profylactische perorale toediening van vitamine K 1 mg per week werd door de ouders gegeven tot de leeftijd van 3 maanden. Er werden geen gevallen van VKDB waargenomen, d.w.z. de incidentie was 0-0,9/100 000 (95% BI).

5.2 Farmacokinetische gegevens

De ampullen bevatten een oplossing op basis van gemengde micellen : vitamine K1 wordt in oplossing gebracht dankzij een fysiologisch colloïdaal systeem, bestaande uit lecithine en een galzuur.

Absorptie

Een farmacokinetische studie toont dat de oraal toegediende oplossing van vitamine K1 sneller en effectiever wordt opgenomen. Bij perorale toediening wordt vitamine K1 in de dunne darm geabsorbeerd. De absorptie is beperkt bij afwezigheid van gal. Na perorale of I.M. toediening bereikt ongeveer 50% van het actief bestanddeel de algemene bloedsomloop, met een ruime variabiliteit van de ene persoon naar de andere. Het effect wordt merkbaar ongeveer 1 tot 3 uur na een intraveneuze toediening en 4 tot 6 uur na een orale toediening.

Distributie

Vitamine K1 hoopt zich hoofdzakelijk op in de lever, wordt voor (hoogstens) 90% gebonden aan de plasmalipoproteïnen en wordt slechts voor korte tijd in het lichaam opgeslagen. Het eerste afgiftecompartiment komt overeen met het plasmavolume. De normale plasmaconcentraties van vitamine K1 liggen tussen 0,4 en 1,2 ng/ml. Na IV toediening van 10 mg vitamine K1 is de plasmaconcentratie ongeveer 500 ng/ml na 1 uur en ongeveer 50 ng/ml na 12 uur.

Biotransformatie

Vitamine K1 wordt omgezet in meer polaire metabolieten, zoals het 2,3-epoxyde van fytomenadion. Een deel van dit metaboliet wordt omgezet in vitamine K1.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van vitamine K1 bij pasgeborenen bedraagt ongeveer 70 uur. Vitamine K1 wordt in de gal en de urine uitgescheiden onder de vorm van glucuroniden en sulfaten.

De eliminatiehalfwaarde bij volwassenen bedraagt 14 ± 6 uur na IV toediening en 10 ± 6 u na orale toediening. Minder dan 10% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine zonder een verandering te hebben ondergaan.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

De opname van vitamine K1 door de darm wordt beïnvloed door een serie pathologieën, met name malabsorptiesyndromen, het kortedarmsyndroom, galgangatresie en pancreasinsufficiëntie. De dosering voor deze groep patiënten moet dus lager zijn dan het aanbevolen bereik (zie de rubriek Dosering en toediening).

De farmacokinetiek van vitamine K in gemengde miceloplossing, oraal of IV, ter preventie bij bijzondere bevolkingsgroepen

Kinderen met een cholestatische leverziekte

Een gerandomiseerde studie bij 44 cholestatische kinderen, in de leeftijd tot 26 weken, heeft de farmacokinetiek vergeleken van vitamine K in gemengde miceloplossing, ter preventie toegediend oraal in een hoeveelheid van 2 mg en IV 1 mg.

De belangrijkste metingen van de resultaten waren de serumconcentraties van vitamine K en van niet volledig gecarboxyleerde protrombine (PIVKA-II) vóór en tot 4 uur na de toediening van één enkele dosis vitamine K1 in gemengde miceloplossing in de hoeveelheid van 1 mg intraveneus of 2 mg oraal. Er is ook een vergelijking gemaakt tussen de niveaus vitamine K1 24 uur na orale toediening van vitamine K1 bij bovengenoemde kinderen en bij 14 gezonde pasgeborenen die dezelfde dosis kregen.

De mediane serumconcentraties vitamine K1 waren eerst hetzelfde bij de groepen "orale toediening" en "intraveneuze toediening" (respectievelijk 0,92 en 1,15 ng/ml) en stegen tot concentraties van ongeveer 100 keer hoger zes uur na intraveneuze toediening van vitamine K1 dan na de orale toediening (139 ng/ml tegen 1,4 ng/ml). Bovendien ondersteunden de lage mediane waarde en het ruime spectrum van de serumconcentratie van vitamine K1 bij de groep "orale toediening", de vergelijking op een ongunstige manier in verhouding tot de veel hogere niveaus gevonden bij de gezonde kinderen die dezelfde orale dosis hadden gekregen.

De studie suggereert een veranderde en onregelmatige absorptie in de darmen bij cholestatische kinderen. De ernst van de malabsorptie was zodanig, dat slechts 17% van hen een differentiële toename van de serumconcentratie van vitamine K1 kende, van > 10 ng/ml.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens uit conventionele studies naar acute toxiciteit, chronische toxiciteit en genotoxiciteit wijzen uit dat er geen enkel specifiek potentieel risico is voor de mens. Lange-termijnstudies om het carcinogeen potentieel te onderzoeken, zijn niet gedaan. Bij studies op dieren is vitamine K1 niet op een adequate manier getest op de schadelijke gevolgen op de reproductie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank

Glycocholzuur, natriumhydroxide, lecithine voor gemengde micellen, zoutzuur, water voor injecties ad 1 ml voor één ampul

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank

Glycocholzuur, natriumhydroxide, lecithine voor gemengde micellen, zoutzuur, water voor injecties ad 0,2 ml voor één ampul

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De ampullen in de buitenverpakking bewaren.

Omwille van stabiliteitsredenen, kan de resterende inhoud van een geopende ampul niet meer worden gebruikt en zal deze moeten vernietigd worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Konakion 10 mg/ml oplossing voor injectie en drank wordt geleverd in verpakkingen met 10 ampullen van bruin glas.

Een ampul van donker glas bevat 1 ml heldere, gemengde miceloplossing met 10 mg vitamine K1 (vulvolume: 1,15 ml) voor orale of parenterale toediening.

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank wordt geleverd in verpakkingen met 5 ampullen van bruin glas en 5 plastic pipetten voor orale toediening.

Een ampul van donker glas bevat 0,2 ml heldere, gemengde miceloplossing met 2 mg vitamine K1 (vulvolume 0,3 ml) voor orale en parenterale toediening.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, 1070 Brussel, België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Konakion 10 mg/1 ml oplossing voor injectie en drank : BE055221

Konakion paediatric 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en drank : BE175813

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/05/1961

Datum van de laatste verlenging: 21/01/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2017