

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Konakion MM voor kinderen 2 mg/0,2 ml oplossing voor injectie en oraal gebruik

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul bevat 2 mg vitamine K<sub>1</sub> (fytomenadion) per 0,2 ml (afvulvolume 0,3 ml).

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intraveneus en intramusculair of oraal gebruik.

Heldere tot licht opalescente oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en behandeling van de hemorragische ziekte van de pasgeborene (morbus haemorrhagicus neonatorum).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### ***Profylaxe***

*Gezonde neonaten geboren na minimaal 36 weken zwangerschap*

Patiënten krijgen 1 mg toegediend via een intramusculaire injectie bij of kort na de geboorte of 2 mg oraal bij of kort na de geboorte. De orale dosis moet worden gevolgd door een vervolgdosis van 2 mg wanneer de pasgeborene 4-7 dagen oud is. Een volgende orale dosis van 2 mg moet 1 maand na de geboorte worden gegeven. Voor zuigelingen die uitsluitend flesvoeding krijgen kan de derde orale dosis achterwege worden gelaten.

*Prematuren geboren na minder dan 36 weken zwangerschap die 2,5 kg of meer wegen, en à terme neonaten die een bijzonder risico lopen (zoals prematuriteit, geboorte-asfyxie, obstructieve geelzucht, onvermogen om te slikken, gebruik van anticoagulantia of anti-epileptica door de moeder)*

Patiënten krijgen 1 mg i.m. of i.v. bij of kort na de geboorte. Zowel de hoogte van een vervolgdosis als de frequentie waarmee deze moet worden gegeven is afhankelijk van de stollingsparameters.

*Prematuren geboren na minder dan 36 weken zwangerschap die minder dan 2,5 kg wegen*

Patiënten krijgen 0,4 mg/kg (overeenkomend met 0,04 ml/kg), i.m. of i.v. bij of kort na de geboorte. Deze parenterale dosis mag niet worden overschreden. Zowel de hoogte van een vervolgdosis als de frequentie waarmee deze moet worden gegeven is afhankelijk van de stollingsparameters.

**Er zijn aanwijzingen dat orale profylaxe ontoereikend is bij patiënten met een onderliggende cholestatische leverziekte en malabsorptie. Daarom wordt orale toediening van vitamine K niet aanbevolen voor deze groep patiënten (zie rubriek 5.1).**

LET OP: Voorzichtigheid is geboden tijdens de berekening en het afmeten van de dosis in verhouding tot het gewicht van de baby (fouten van een factor 10 komen vaak voor).

## Doseringsinformatie voor de profylaxe van vitamine K-deficiëntiebloeding bij de geboorte van gezonde neonaten en prematuren

<i>Gewicht van de baby</i>	<i>Dosis vitamine K bij de geboorte</i>	<i>Injectievolume (i.m. of i.v.)</i>
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

Om toediening van zeer kleine volumina mogelijk te maken kan Konakion ook als 1:5 of 1:10 verdunningen in 5% glucose-oplossing toegediend worden. Verdunde Konakion-oplossingen moeten beschermd worden tegen licht en moeten direct na bereiding gebruikt worden.

Orale vervolgdoses zijn geadviseerd voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, maar veiligheids- of werkzaamheidsgegevens voor deze additionele doses zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

### ***Therapeutische behandeling***

Patiënten krijgen aanvankelijk 1 mg i.v. met zonodig vervolgdoses, afhankelijk van het klinisch beeld en de stollingsparameters. Het kan nodig zijn om in bepaalde gevallen de behandeling met Konakion te combineren met een behandeling die sneller resultaat geeft, zoals transfusie van vers bevroren plasma of van stollingsfactoren ter compensatie voor ernstig bloedverlies en de vertraagde respons op vitamine K<sub>1</sub>.

### Wijze van toediening

#### *Parenteraal gebruik (i.v. of i.m.)*

Een 1 ml spuit of kleiner, met een 0,01 ml verdeling, wordt aanbevolen voor het toedienen van injectievolumes van 0,04 ml (0,4 mg) tot 0,1 ml (1 mg).

Konakion MM voor kinderen is bedoeld voor intramusculair, intraveneus of oraal gebruik. Met uitzondering van 5% glucose-oplossing (zie hierboven), mag de oplossing niet worden gemengd met andere parenteraal toe te dienen geneesmiddelen, maar kan wel worden geïnjecteerd in het onderste gedeelte van een infusieset als dat van toepassing is.

#### *Oraal gebruik*

Voor orale toediening zijn orale dispensers beschikbaar in de verpakking. Na het openbreken van de ampul, moet de dispenser verticaal in de ampul geplaatst worden en moet 0,2 ml oplossing in de dispenser opgezogen worden tot het de markering op de dispenser bereikt. (0,2 ml = 2 mg vitamine K). Dien de inhoud van de dispenser direct toe in de mond van de baby door de zuiger in te drukken.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Parenterale toediening kan gepaard gaan met een toegenomen risico van kernicterus bij prematuren van minder dan 2,5 kg.

Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie is vitamine K niet altijd geschikt om de stolling te herstellen. Daarom moet worden gecontroleerd of toediening van vitamine K het gewenste effect heeft gehad, bijvoorbeeld door het meten van een INR.

### Konakion MM bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vitamine K<sub>1</sub> antagoneert het effect van anticoagulantia van het coumarine-type.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Niet van toepassing.

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

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In zeldzame gevallen is melding gedaan van anafylactoïde reacties na parenteraal gebruik van Konakion MM.

Hoewel lokale irritatie op de injectieplaats onwaarschijnlijk is vanwege het kleine injectievolume, kunnen zelden, soms ernstige, reacties op de injectieplaats, waaronder ontsteking, atrofie en necrose, optreden.

##### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen bekend ziektebeeld na een overdosering van vitamine K<sub>1</sub>.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met overdosering van Konakion bij neonaten en zuigelingen: geelzucht, hyperbilirubinemie, verhoogde glutamaatoxaalacetaattransaminase en gamma-glutamyltransferase, abdominale pijn, obstipatie, zachte ontlasting, malaise, agitatie en cutane eruptie. Een causaal verband kon niet worden uitgesloten. De meerderheid van deze bijwerkingen waren niet ernstig en verdwenen zonder behandeling.

Bij een vermoedelijke overdosering, moet de behandeling gericht zijn op symptoomverlichting.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antihemorrhagica, ATC-code: B02BA01.

Konakion is een product dat synthetisch fytomenadion (vitamine K<sub>1</sub>) bevat. De aanwezigheid van vitamine K<sub>1</sub> is essentieel bij de vorming van protrombine, factor VII, factor IX en factor X, alsmede voor de vorming van proteïne C en proteïne S (stoffen die de stolling remmen) in het lichaam.

Vitamine K<sub>1</sub> passeert de placenta niet en wordt slechts in geringe mate in de moedermelk uitgescheiden.

Gebrek aan vitamine K<sub>1</sub> kan leiden tot de neiging tot het ontwikkelen van hemorragische ziekte in pasgeborenen.

Vitamine K<sub>1</sub>, hetgeen de synthese van bovengenoemde stollingsfactoren in de lever bevordert, kan abnormale waarden van stollingsparameters normaliseren en daardoor een bloeding ten gevolge van vitamine K<sub>1</sub>-gebrek voorkomen of stoppen.

### Pediatrische patiënten

Een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie met 44 zuigelingen (tot 26 weken oud) met geconjugeerde hyperbilirubinemie (idiopathische neonatale hepatitis – 17 patiënten, galgangatresie – 13, totale parenterale voeding cholestase – 3, syndroom van Alagille – 2, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie – 2, galprosyndroom – 2, en 5 diverse diagnoses (fructosemie, galactosemie, choledochale cyste, necrotiserende enterocolitis, cytomegalovirus hepatitis). In deze studie werden de farmacokinetiek en werkzaamheid van de orale versus de intraveneuze mixed micelles vitamine K-profylaxe vergeleken bij zuigelingen met cholestatische leverziekte.

De belangrijkste uitkomsten waren de serumconcentratie van vitamine K<sub>1</sub> en ondergecarboxyleerd protrombine (PIVKA-II) voor en tot 4 dagen na toediening van een enkele dosis mixed micelles K<sub>1</sub> (1 mg intraveneus of 2 mg oraal). Het gehalte K<sub>1</sub>, 24 uur na orale toediening van K<sub>1</sub>, werd ook vergeleken met het K<sub>1</sub>-gehalte bij gezonde pasgeborenen die eenzelfde dosis hadden gekregen. Resultaten: Bij aanvang hadden 18 zuigelingen (41%) een verhoogd gehalte van serum PIVKA-II en 8 zuigelingen (18%) hadden lage K<sub>1</sub>-concentraties, wat een indicatie is voor een subklinische vitamine K-deficiëntie. De mediane serumconcentraties van K<sub>1</sub> waren bij aanvang vergelijkbaar in de orale en intraveneuze groep (0,92 vs 1,15 ng/ml). Zes uur na intraveneuze toediening van K<sub>1</sub> was dit gehalte toegenomen tot 139 ng/ml (ongeveer 100 keer hoger), maar slechts tot 1,4 ng/ml na orale toediening. In deze laatste groep was de lage mediane waarde (0,95 ng/ml) en het brede bereik (< 0,15-111 ng/ml) van het serum K<sub>1</sub> ongunstig vergeleken met de veel hogere gehalten (mediaan 77, bereik 11-263 ng/ml) waargenomen bij gezonde zuigelingen die dezelfde orale dosis hadden gekregen. Deze resultaten duiden op een verminderde en onregelmatige intestinale absorptie bij cholestatische zuigelingen. De ernst van de malabsorptie was zodanig dat slechts 4/24 (17%) een marginale stijging van serum K<sub>1</sub> (> 10 ng/ml) bereikten.

De gegevens van een retrospectieve studie geven aan dat een wekelijkse orale profylaxe effectief was in de preventie van vitamine K-deficiëntiebloeding (VKDB). In totaal werden 507.850 levende baby's geboren tijdens de studieperiode, november 1992 tot en met juni 2000. Van deze zuigelingen ontvingen respectievelijk 78% en 22% orale en intramusculaire profylaxe; d.w.z. ongeveer 396.000 pasgeborenen kregen orale profylaxe bij de geboorte. Wekelijkse orale profylaxe werd aanbevolen voor alle zuigelingen zo lang ze voornamelijk borstvoeding kregen. Orale vitamine K-profylaxe bij de geboorte 2 mg fytomenadion, gevolgd door een wekelijkse orale vitamine K-profylaxe; 1 mg werd toegediend door de ouders tot de leeftijd van 3 maanden. Er werden geen gevallen van VKDB gemeld, d.w.z. de incidentie was 0-0,9:100.000 (95%-BI).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

In Konakion mixed micelles wordt vitamine K<sub>1</sub> in oplossing gebracht door middel van een colloïdaal systeem bestaande uit lecithine en galzuur, gebaseerd op een lichaamseigen fysiologisch principe.

### Absorptie:

Vitamine K<sub>1</sub> wordt in de dunne darm geabsorbeerd. Absorptie wordt gelimiteerd door de afwezigheid van gal.

### Distributie

Vitamine K<sub>1</sub> hoopt zich voornamelijk op in de lever; het is voor 90% gebonden aan lipoproteïnen in het plasma en wordt slechts voor een korte periode in het lichaam opgeslagen.

### Biotransformatie

Vitamine K<sub>1</sub> wordt omgezet in meer polaire metabolieten, zoals fytomenadion-2,3-epoxide.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van vitamine K<sub>1</sub> in het plasma bedraagt ongeveer 70 uur. Vitamine K<sub>1</sub> wordt uitgescheiden in gal en urine als glucuronide- en sulfaatconjugaten.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycocholzuur  
Natriumhydroxide  
Lecithine voor "mixed micelles"  
Zoutzuur 25%  
Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Konakion mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen voor parenteraal gebruik. Indien nodig, mag de oplossing verdund worden met 5% glucose-oplossing (zie ook rubriek 4.2).

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking met 5 ampullen en 5 dispensers voor orale toediening.  
Een ampul (bruin glas) bevat 0,3 ml vloeistof voor parenterale of orale toediening.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Op het moment van toedienen moet de ampuloplossing van Konakion helder zijn. Ten gevolge van onjuist bewaren kan de inhoud van de ampul troebel worden of zich scheiden in fasen. Als dit het geval is mogen de ampullen niet worden gebruikt.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Duitsland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 03809

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 maart 1990  
Datum van laatste verlenging: 14 maart 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 22 oktober 2020