sp. zn. sukls253835/2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kanavit
10 mg/ml
injekční emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekční emulze obsahuje phytomenadionum 10 mg.

Celkový obsah sodíku: 0,180 mg/ml, což odpovídá 0,0078 mmol/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční emulze.
Popis přípravku: zelenožlutá až žlutá, opalizující až slabě zakalená emulze bez náznaku separace fází.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence a terapie krvácení na podkladě snížené srážlivosti vyvolané hypovitaminózou nebo avitaminózou K, hemoragické komplikace léčby nepřímými antikoagulancii (jako je např. warfarin) hypokoagulabilita po dlouhotrvající obstrukci žlučových cest, u střevních nemocí spojených s malabsorpcí, po dlouhodobé léčbě antibiotiky, sulfonamidy a salicyláty, hypokoagulabilita v počátečních stadiích jaterních cirhóz. Preventivně před porodem k zabezpečení rodičky i novorozence před krvácením, léčba novorozeneckých krvácení.
V chirurgii při déletrvajících žlučových drenážích a při předoperační přípravě pacientů se sníženou krevní srážlivostí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a starší pacienti:

Krvácení po nepřímých antikoagulanciích:
V těžkých případech se podává 10 mg až 20 mg (1 až 2 ampulky) Kanavitu zředěného 5 ml až 10 ml vody na injekci nebo 5% roztokem glukózy, pomalu intravenózně. Pokud krvácení přetrvává, po třech až čtyřech hodinách je možno dávku opakovat. V naléhavých situacích je nutná transfuze plné krve nebo mražené plazmy. V lehčích případech se podává Kanavit intramuskulárně. Vždy je třeba mít na paměti, že účinek vitaminu K_1 je protrahovaný a především při vysokých dávkách a současném přerušení antikoagulační léčby může dosáhnout maxima až po 24 hodinách, kdy se může dostavit nežádoucí zvýšení srážlivosti krve. Z tohoto důvodu je třeba postupovat opatrně, využít pokud je to možné perorální nebo intramuskulární aplikaci a zvolit raději nižší dávky, aby nebyl pacient ohrožen novou tromboembolickou příhodou pro rychlé zvýšení hladin koagulačních faktorů.

Prevence a léčba krvácení při onemocnění žlučových cest a jater:
Při mírném poklesu koagulačních faktorů se aplikuje 5 mg až 10 mg intramuskulárně 3krát týdně. Při závažnějším snížení srážlivosti krve a při manifestním krvácení se podává 1 až 2 ampulky intramuskulárně 1 až 2krát denně až do normalizace hladiny protrombinového komplexu. Při méně pokročilých stadiích jaterní cirhózy se podává intramuskulárně 20 mg až 30 mg Kanavitu 3krát týdně.

Prevence krvácení před chirurgickými výkony u pacientů se sníženou hladinou koagulačních faktorů:
Před urgentními výkony se podává půl až dvě ampulky intravenózně, v méně naléhavých případech 10 až 20 mg intramuskulárně denně.

Jiné krvácivé stavy:
Při snížené hladině faktoru II, VII a X, při krvácení různého původu se podávají 1 až 2 ampulky intramuskulárně až do úpravy koagulačních poměrů a zastavení krvácení.
Nevyšší jednotlivá dávka je 20 mg, nejvyšší denní dávka 40 mg Kanavitu pro oba způsoby aplikace!

Poznámka: K intravenózní aplikaci se injekční emulze ředí pětinásobně (vodou na injekci nebo 5% roztokem glukózy), aplikuje se pomalu, rychlostí asi 1 ml za 20 sekund.

Pediatrická populace (<18 let):

Zdraví novorozenci ≥ 36 týdnů gestačního věku:

1 mg ve formě intramuskulární injekce při narození nebo brzy po narození.

Předčasně narození novorozenci (< 36 týdnů gestačního věku, s tělesnou hmotností ≥ 2,5 kg) a zvláště rizikoví novorozenci narození v termínu (např. nezralost, porodní asfyxie, obstrukční žloutenka, neschopnost polykat, podání antikoagulancií nebo antiepileptik matce):
Jeden mg intramuskulárně nebo intravenózně při narození nebo brzy po narození. Počet dalších dávek a jejich četnost je třeba stanovit na základě stavu koagulace.

Předčasně narození novorozenci (< 36 týdnů gestačního věku, s tělesnou hmotností < 2,5 kg) :
0,4 mg/kg (ekvivalentní k 0,04 ml/kg) intramuskulárně nebo intravenózně při narození nebo brzy po narození. Tato parenterální dávka nesmí být překročena. Počet dalších dávek a jejich četnost je třeba stanovit na základě stavu koagulace.

Je prokázáno, že u pacientů s cholestatickým onemocněním jater a malabsorpcí jako základním onemocněním je perorální profylaxe nedostačující (viz bod 5.1).

VAROVÁNÍ: je třeba věnovat pozornost výpočtu a odměřování dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti dítěte (časté jsou chyby o řád – tj. desetinásobné)

Dávkování u předčasně narozených dětí při narození jako profylaxe krvácení při deficitu vitamínu K podle tabulky:

Tělesná hmotnost dítěte	**Dávka vitamínu K při narození**	**Injikovaný objem**
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
>2,5 kg	1 mg	0,1 ml

U kojených dětí se doporučuje podávat další perorální dávky, ale údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti pro tyto následné dávky jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Dospělí a starší pacienti:
Intravenózní a intramuskulární podání.

Pediatrická populace:
Intravenózní a intramuskulární podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při pokročilém jaterním onemocnění je potřebná opatrnost.
U jedinců se známým deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, kde může vitamin K indukovat hemolýzu erytrocytů, je nutno před podáním přípravku zvážit poměr přínosů a rizik.
Při biochemickém vyšetření zvyšuje fytomenadion hodnoty testu na bilirubin v séru.
Kanavit není univerzální protikrvácivý lék a jeho podávání při krvácivých stavech, jež jsou vyvolány jinými příčinami, než byly uvedeny (například k léčbě gynekologických krvácení), je nevhodné.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fenacetin, sulfonamidy, chinin
současné podání přípravku Kanavit může zvýšit riziko hemolytických účinků.

Léčivé přípravky vytěsňujícími bilirubin z vazby na bílkoviny (například sulfonamidy)
současné podání přípravku Kanavit u novorozenců se zvýšenou hemolýzou může zvýšit riziko vzniku jádrového ikteru.

Kolestyramin
snižuje vstřebávání vitaminu K_1 ze střeva.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Fytomenadion prostupuje placentární bariérou.
Jelikož ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita a nejsou k dispozici studie bezpečnosti během těhotenství u lidí, má být fytomenadion podáván pouze tehdy, pokud přínos léčby převažuje nad rizikem pro plod.

Kojení
Fytomenadion je vylučován v malém množství do mateřského mléka.
U nedonošených dětí a novorozenců je nedostatečně vyvinutý jaterní enzymatický systém a proto může u nich vzniknout jádrový ikterus, žloutenka a hemolytická anemie kvůli pomalé biotransformaci fytomenadionu v játrech.

Fertilita
Účinky na fertilitu nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kanavit nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	reakce v místě aplikace, zánět v místě podání, bolest v místě aplikace

Cévní poruchy	není známo	oběhový kolaps
Poruchy kůže a podkožní tkáně	není známo	hyperhidróza
Srdeční poruchy	není známo	cyanóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	bronchospasmus
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	hemolytická anemie*
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	novorozenecká žloutenka

* při deficitu G-6-P dehydrogenázy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Fytomenadion má nízkou toxicitu a jeho předávkování obvykle nevyvolává klinické problémy. Intravenózní podání přípravku s fytomenadionem může způsobit akutní hypersenzitivní nebo anafylaktickou reakci projevující se návaly horka, pocením, bolestí v hrudníku, dušností, cyanózou, bronchokonstrikcí a kardiovaskulárním kolapsem. Tyto reakce jsou pravděpodobně vyvolané uvolněním histaminu pomocnými látkami a nikoliv léčivou látkou.
U novorozenců, především nedonošených, může vysoká dávka vyvolat hemolytickou anemii. Hrozí také nebezpečí jádrového ikteru, způsobené vytěsněním bilirubinu z vazby na albumin.

Léčba

Při předávkování není potřebná léčba, pokud se neprojevují závažné klinické příznaky, protože biologický poločas fytomenadionu je krátký (1,2 až 3,5 hodiny).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vitamin K a jiná hemostatika, fytomenadion
ATC kód: B02BA01

Mechanismus účinku

Preventivní i terapeutické použití vitaminu K_1 se zakládá na jeho důležité úloze při tvorbě koagulačních faktorů v játrech a v příznivém ovlivňování avitaminózy K_1 po narušení střevní flory antibiotiky a chemoterapeutiky. Vitamin K_1 zasahuje do biosyntézy faktoru II (protrombin), faktoru VII (prokonvertin), faktoru IX (Christmas faktor) a faktoru X (faktor Stuart-Prowerové).

Pediatrická populace
Do prospektivní randomizované kontrolované studie bylo zavzato 44 kojenců (věk 1 – 26 týdnů) s konjugovanou hyperbilirubinemií (idiopatická neonatální hepatitida – 17 pacientů, biliární atrézie – 13, cholestáza při totální parenterální výživě – 3, Alagillův syndrom – 2, deficit alfa1-antitrypsinu – 2, syndrom inspisované žluče – 2, různé diagnózy – 5; fruktosemie, galaktosemie, cysty choledochu, nekrotizující enterokolitida, cytomegalovirová hepatitida).

Byla porovnávána farmakokinetika a účinnost perorálně a intravenózně podávané profylaxe směsným micelárním vitamínem K u kojenců s cholestatickým jaterním onemocněním.

Hlavními měřenými hodnotami byly sérové koncentrace vitamínu K1 a nedekarboxylovaného protrombinu (PIVKA-II) před a až 4 dny po podání jednorázové dávky směsného micelárního vitamínu K1 v dávce 1 mg intravenózně nebo 2 mg perorálně. Porovnávány byly také hladiny vitamínu K1 24 hodin po perorálním podání s hladinami u 14 zdravých novorozenců, kterým byla podána stejná dávka.

Výsledky: Na počátku studie mělo 18 kojenců (41 %) zvýšené sérové hladiny PIVKA-II a osm kojenců (18 %) mělo nízkou koncentraci vitamínu K1, ukazující na subklinický deficit vitamínu K. Střední sérové koncentrace vitamínu K1 byly v počátku studie ve skupině s p.o. podáním a i.v. podáním vitamínu K1 podobné (0,92 v.s. 1,15 ng/ml). Po šesti hodinách po intravenózním podání stouply na 139 ng/ml, ale po perorálním podání jen na 1,4 ng/ml.

V posledně jmenované skupině nízká střední hodnota (0,95 ng/ml) a široké rozmezí (< 0,15 – 111 ng/ml) sérového vitamínu K1 vyšly ve srovnání s daleko vyššími hladinami (střední hodnota 77, rozmezí 11 – 263 ng/ml) naměřenými u zdravých kojenců, kterým byl podán vitamín K1 ve stejné dávce perorálně, v neprospěch této skupiny, a naznačily nedostatečnou a nepředvídatelnou intestinální absorpci u kojenců s cholestázou.

Závažnost malabsorpce byla taková, že jen 4 z 24 (17 %) kojenců s cholestázou dosáhli postupně se zvyšujícího nárůstu sérového vit. K1 > 10 ng/ml.

Údaje získané z retrospektivní studie naznačují, že je týdenní perorální profylaxe účinná v prevenci VKDB (krvácení z nedostatku vitaminu K). Během časového úseku zavzatého do této studie, od listopadu 1992 do června 2000, se narodilo celkem 507 850 živých dětí. 78 % z nich byla podávána perorální profylaxe a 22 % byla podávána intramuskulární profylaxe; tj. při narození byla perorální profylaxe podána 396 000 novorozencům. Týdenní perorální profylaxe byla doporučena u všech kojenců po tak dlouhou dobu, po jakou byly převážně kojeni. Při narození byly podány 2 mg perorálního vitaminu K ve formě fytomenadionu s následným profylaktickým podáváním vitaminu

K jednou týdně; do 3 měsíců věku byl rodiči podáván 1 mg fytomenadionu. Neobjevil se ani jeden případ VKDB, tj. incidence byla 0 – 0,9:100000 (95 % CI).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Vitamin K se po intramuskulární aplikaci úplně vstřebává. Koncentruje se v játrech, ale neukládá se v nich do zásoby, jeho koncentrace rychle klesá. Velmi malé množství vitaminu K_1 se ukládá v tkáních, ale i tam se pomalu rozkládá.

Biotransformace
Fytomenadion se rychle biotransformuje na polárnější metabolity,

Eliminace
Fytomenadion se vylučuje do moči ve formě karboxylových kyselin, které jsou konjugovány na glukuronidy. Metabolity vylučované žlučí nebyly identifikovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Embryotoxické, cytotoxické, teratogenní a kancerogenní účinky přípravku nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Natrium-acetát
Dihydrát dinatrium-edetátu
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

V roztoku je přípravek inkompatibilní s dextranem, vitaminem B_{12}, hydantoináty a barbituráty.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku před otevřením:
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: Ampulky z hnědého skla hydrolytické třídy I s etiketou, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 5 ampulek po 1 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace
Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení s přípravkem
Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek zlikvidujte.

Před použitím se musí vizuálně zkontrolovat obsah částic, změna zbarvení a nepoškozenost obalu.

Přípravek lze použít pouze tehdy, pokud se jedná o zelenožlutou až hnědožlutou, opalizující až slabě zakalenou tekutinu bez mechanických cizorodých částic.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma, Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

86/ 767/ 92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.12.1992
Datum posledního prodloužení registrace: 27.1.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.10.2016