

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Phytomenadione BB Pharma, 10 mg/ml, emulsja do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml emulsji do wstrzykiwań zawiera 10 mg all-rac-fitomenadionu (*int-rac-Phytomenadionum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml emulsji do wstrzykiwań zawiera 0,189 mg sodu, co odpowiada 0,0078 mmol/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Emulsja do wstrzykiwań

Zielonkawożółta do żółtej, opalizująca do lekko mętnej emulsja, bez oznak rozdzielenia faz.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie i leczenie krwawień wywołanych obniżoną krzepliwością, spowodowaną hipowitaminozą lub awitaminozą witaminy K.
- Powikłania krwotoczne leczenia działającymi pośrednio antykoagulantami (np. warfaryną).
- Hipokoagulacja po długotrwałej niedrożności dróg żółciowych, w chorobach jelit związanych z zaburzeniami wchłaniania, po długotrwałym leczeniu antybiotykami, sulfonamidami i salicylanami.
- Hipokoagulacja we wczesnych stadiach marskości wątroby.
- Przed porodem, celem zapobieganiu krwawieniom u matki i noworodka, leczenie krwotoków u noworodków.
- W chirurgii, w przedłużonym drenażu żółci oraz w przygotowaniu przedoperacyjnym pacjentów ze zmniejszoną krzepliwością krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku:

Krwawienie po podaniu działających pośrednio antykoagulantów

W ciężkich przypadkach podaje się w powolnym wstrzyknięciu dożylnym 10 mg do 20 mg all-rac-fitomenadionu (1 do 2 ampulek produktu leczniczego Phytomenadione BB Pharma) rozcieńczonego wodą do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy, do otrzymania roztworu o objętości od 5 ml do 10 ml. Jeśli krwawienie utrzymuje się, opisany wyżej schemat dawkowania można powtórzyć po 3-4 godzinach. W nagłych przypadkach konieczna jest infuzja pełnej krwi lub mrożonego osocza. W łagodnych przypadkach produkt leczniczy Phytomenadione BB Pharma można podać domięśniowo. Należy pamiętać, że działanie witaminy K₁ jest długotrwałe, szczególnie po podaniu większych dawek. Przy dużych dawkach i jednoczesnym przerwaniu leczenia przeciwzkrzepowego, maksymalne działanie witaminy K₁ może wystąpić po 24 godzinach, a wraz z tym może nastąpić niepożądany wzrost krzepliwości krwi. Dlatego należy postępować ostrożnie, w miarę możliwości zastosować doustną lub domięśniową drogę podania i wybierać mniejsze dawki,

aby nie narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego z powodu nagłego wzrostu stężenia czynników krzepnięcia.

Zapobieganie i leczenie krwawień w drogach żółciowych oraz związanych z chorobami wątroby

W przypadku umiarkowanego zmniejszenia stężenia czynników krzepnięcia podaje się domięśniowo 5 mg do 10 mg, 3 razy w tygodniu. W przypadku znacznego spadku czynników krzepnięcia krwi i wyraźnego krwawienia, podaje się domięśniowo 10 mg do 20 mg all-rac-fitomenadionu (1 do 2 ampulek produktu leczniczego Phytomenadione BB Pharma), 1 do 2 razy na dobę, aż do normalizacji stężenia czynników kompleksu protrombiny. W mniej zaawansowanych stadiach marskości wątroby podaje się domięśniowo 20 mg do 30 mg all-rac-fitomenadionu, 3 razy w tygodniu.

Zapobieganie krwawieniom przed zabiegami chirurgicznymi u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem czynników krzepnięcia

Przed pilnymi zabiegami podaje się dożylnie 5 mg do 20 mg (0,5 do 2 ampulek), w mniej pilnych przypadkach domięśniowo 10 mg do 20 mg na dobę.

Inne stany krwotoczne

W przypadku obniżonych stężeń czynników II, VII i X, w krwawieniach o różnej etiologii, 10 mg do 20 mg (1 do 2 ampulek) podaje się domięśniowo, aż do momentu uzyskania poprawy procesu krzepnięcia i zatrzymania krwawienia.

Maksymalna dawka pojedyncza wynosi 20 mg, maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg all-rac-fitomenadionu dla obu dróg podania!

Uwaga: W przypadku podania dożylnego, emulsję do wstrzykiwań należy rozcieńczyć pięciokrotnie (wodą do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy), podając powoli z szybkością 1 ml na 20 sekund.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Zdrowe noworodki (urodzone w wieku ciążowym ≥ 36 tygodnia ciąży):

1 mg all-rac-fitomenadionu, podawanego domięśniowo przy urodzeniu lub niedługo po urodzeniu.

Wcześnieaki (urodzone w wieku ciążowym < 36 tygodni ciąży, o masie ciała $\geq 2,5$ kg) i noworodki urodzone o czasie, u których występuje szczególne ryzyko (np. wcześniactwo, niedotlenienie okołoporodowe, żółtaczka obturacyjna, niezdolność do połykania, stosowanie przez matkę leków przeciwwzakrzepowych lub przeciwpadaczkowych):

1 mg all-rac-fitomenadionu, podawanego domięśniowo lub dożylnie przy urodzeniu lub niedługo po urodzeniu. Ilość dodatkowych dawek i częstość podawania należy określić na podstawie stanu krzepnięcia.

Wcześnieaki (urodzone w wieku ciążowym < 36 tygodni ciąży, o masie ciała $< 2,5$ kg):

0,4 mg/kg masy ciała (mc.) (co odpowiada 0,04 ml/kg mc.) domięśniowo lub dożylnie przy urodzeniu lub niedługo po urodzeniu.

Nie należy przekraczać zaleconego dawkowania, ani stosować z wykorzystaniem innych dróg podania, poza te wyżej wymienione. Ilość dodatkowych dawek i częstość podawania należy określić na podstawie stanu krzepnięcia.

Istnieją dowody na to, że profilaktyka z podawaniem all-rac-fitomenadionu doustnie, jest niewystarczająca u pacjentów z cholestatyczną chorobą wątroby i zespołem złego wchłaniania (patrz punkt 5.1).

UWAGA: należy zachować ostrożność przy obliczaniu i odmierzaniu dawki w odniesieniu do masy ciała dziecka (częste są błędy dotyczące błędnego wyliczenia dawki, co powoduje, że dawka jest 10 razy wyższa lub niższa od zalecanej; są to tak zwane „dziesięciokrotne błędy w dawkowaniu”, ang. *Tenfold Dosing Errors*).

Dawkowanie u wcześniaków po urodzeniu w zapobieganiu krwawieniom, w sytuacji niedoboru witaminy K zgodnie z poniższą tabelą:

Masa ciała dziecka	Dawka witaminy K po urodzeniu	Wstrzykiwana objętość
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 niemowląt karmionych piersią zalecane jest podawanie dodatkowych dawek doustnych, jednak dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dodatkowych dawek są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku:

Podanie dożylnie i domięśniowe.

Dzieci i młodzież:

Podanie dożylnie i domięśniowe.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Phytomenadione BB Pharma pacjentom z zaawansowanymi chorobami wątroby.

U pacjentów z rozpoznaniem niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, u których witamina K może wywołać hemolizę erytrocytów, przed podaniem należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Phytomenadione BB Pharma.

W badaniach biochemicznych all-rac-fitomenadion zwiększa stężenie bilirubiny w surowicy.

Phytomenadione BB Pharma nie jest uniwersalnym lekiem przeciwkrwotocznym, a jego stosowanie w stanach krwawienia spowodowanych przyczynami innymi niż wymienione (na przykład w leczeniu krwawienia ginekologicznego) jest niewłaściwe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenacetyna, sulfonamid, chinina

Jednoczesne podawanie z produktem leczniczym Phytomenadione BB Pharma może zwiększać ryzyko wystąpienia efektów hemolitycznych.

Leki wypierające bilirubinę z wiązania z białkami (np. sulfonamidy)

Jednoczesne podawanie z produktem leczniczym Phytomenadione BB Pharma noworodkom ze zwiększoną hemolizą może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu.

Cholestyramina

Zmniejsza wchłanianie witaminy K₁ z przewodu pokarmowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

All-rac-fitomenadion przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczość reprodukcyjną, ponadto nie ma badań bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży u ludzi. Dlatego all-rac-fitomenadion kobietom w ciąży należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści ze stosowania tego leku, przewyższają ryzyko dla nienarodzonego płodu.

Karmienie piersią

All-rac-fitomenadion w niewielkich stężeniach przenika do mleka matki. U wcześniaków i noworodków układ enzymatyczny wątroby nie jest wystarczająco rozwinięty, dlatego może wystąpić u nich żółtaczka jąder podkorowych mózgu, żółtaczka i niedokrwistość hemolityczna z powodu powolnej biotransformacji fitomenadionu w wątrobie.

Płodność

Wpływ na płodność nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Phytomenadione BB Pharma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane, sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	wysypka
	nieznana	nadmierna potliwość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	reakcja w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia naczyniowe	nieznana	zapaść krążeniowa
Zaburzenia serca	nieznana	sinica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	nieznana	skurcz oskrzeli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	nieznana	niedokrwistość hemolityczna*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	żółtaczka u noworodków

* Związana z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność all-rac-fitomenadionu jest niska, a przedawkowanie nie powoduje zazwyczaj problemów klinicznych. Dożylne podanie produktu leczniczego zawierającego all-rac-fitomenadion może powodować ostrą reakcję nadwrażliwości lub reakcję anafilaktyczną objawiającą się uderzeniami gorąca, poceniem się, bólem w klatce piersiowej, dusznością, sinicą, skurczem oskrzeli i zapaścią sercowo-naczyniową. Reakcje te są prawdopodobnie spowodowane uwalnianiem histaminy, wywołanym przez substancje pomocnicze, a nie przez substancję czynną.

U noworodków, zwłaszcza wcześniaków, duże dawki mogą powodować niedokrwistość hemolityczną. Istnieje również ryzyko wystąpienia u nich żółtaczki jąder podkorowych mózgu, spowodowanej wypieraniem bilirubiny z wiązania z albuminami.

Leczenie

Leczenie w przypadku przedawkowania nie jest konieczne, chyba że wystąpią poważne objawy kliniczne, ponieważ biologiczny okres półtrwania all-rac-fitomenadionu jest krótki (1,2 do 3,5 godziny).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina K i inne środki hemostatyczne, all-rac-fitomenadion, kod ATC: B02BA01

Mechanizm działania

Zapobiegawcze i terapeutyczne zastosowanie witaminy K₁ opiera się na jej istotnej roli w produkcji czynników krzepnięcia w wątrobie i korzystnym wpływie na awitaminozę K₁ po zaburzeniach flory jelitowej przez antybiotyki i chemioterapeutyki. Witamina K₁ bierze udział w biosyntezie czynnika II (protrombiny), czynnika VII (prokonwertyny), czynnika IX (czynnika Christmasa) i czynnika X (czynnika Stuarta-Prowera).

Dzieci i młodzież

Do prospektywnego, randomizowanego badania kontrolowanego włączono 44 niemowlęta (w wieku 1-26 tygodni) z hiperbilirubinemią sprzężoną (idiopatyczne noworodkowe zapalenie wątroby - 17 pacjentów, atrezja dróg żółciowych - 13, cholestaza wywołana całkowitym żywieniem pozajelitowym - 3, zespół Alagille'a - 2, niedobór alfa 1-antytrypsyny - 2, zespół zagęszczonej żółci - 2 i 5 różnych diagnoz (fruktozemia, galaktozemia, torbiel dróg żółciowych, martwicze zapalenie jelit, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby).

Porównano farmakokinetykę i skuteczność doustnej i dożylnej profilaktyki mieszanej witaminy micelarnej K u niemowląt z cholestatyczną chorobą wątroby.

Głównymi mierzonymi wartościami były stężenia witaminy K₁ i niedokarboksyloowanej protrombiny (PIVKA-II) w surowicy przed i do 4 dni po podaniu pojedynczej dawki mieszanej witaminy micelarnej K₁ 1 mg dożylnie lub 2 mg doustnie. Porównano również stężenie witaminy K₁ po 24 godzinach od doustnego podania K₁ ze stężeniami u 14 zdrowych noworodków, którym podano tę samą dawkę.

Wyniki: W chwili przyjęcia 18 niemowląt (41%) miało podwyższone stężenia PIVKA-II w surowicy, a 8 niemowląt (18%) miało małe stężenie K₁, co wskazuje na subkliniczny niedobór witaminy K. Mediana stężeń K₁ w surowicy była podobna w grupach otrzymujących witaminę K₁ doustnie

i dożylnie na początku badania (0,92 v 1,15 ng/ml), wzrastając do 139 ng/ml sześć godzin po dożylnym podaniu K₁, do zaledwie 1,4 ng/ml po podaniu doustnym.

W tej drugiej grupie, niska wartość mediany (0,95 ng/ml) i szeroki zakres (<0,15-111 ng/ml) stężenia K₁ w surowicy, wypadły niekorzystnie w porównaniu ze znacznie wyższymi stężeniami (mediana 77 ng/ml, zakres 11–263 ng/ml) obserwowanymi u zdrowych niemowląt otrzymujących tę samą dawkę doustną i sugerowały upośledzone i nieregularne wchłanianie jelitowe u niemowląt z cholestazą.

Stopień złego wchłaniania u niemowląt z cholestazą był tak duży, że tylko u 4 z 24 niemowląt (17%) zaobserwowano stopniowy wzrost stężenia surowiczej K₁ >10 ng/ml.

Dane z badania retrospektywnego wskazują, że cotygodniowa profilaktyka doustna była skuteczna w zapobieganiu krwawieniom z niedoboru witaminy K (ang. *bleeding due to vitamin K deficiency*, VKDB). Łącznie 507 850 żywych dzieci urodziło się w okresie badania, od listopada 1992 r. do czerwca 2000 r. Spośród tych niemowląt 78% i 22% otrzymało odpowiednio profilaktykę doustną i domięśniową; tj. około 396 000 noworodków otrzymało profilaktykę doustną po urodzeniu. Cotygodniowa profilaktyka doustna była zalecana wszystkim niemowlętom, pod warunkiem, że były karmione głównie piersią. Doustna profilaktyka witaminą K po urodzeniu w dawce 2 mg all-rac-fitomenadionu, a następnie cotygodniowa doustna profilaktyka witaminą K; 1 mg all-rac-fitomenadionu podawane przez rodziców do 3 miesiąca życia. Nie odnotowano żadnych przypadków VKDB, tj. częstość występowania wynosiła 0–0,9:100000 (95% CI).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu domięśniowym witamina K jest całkowicie wchłaniana. Koncentruje się w wątrobie, ale nie jest tam magazynowana, jej stężenie szybko spada. Bardzo mała ilość witaminy K jest odkładana w tkankach, ale ulega tam powolnemu rozkładowi

Metabolizm

All-rac-fitomenadion jest szybko przekształcany w bardziej polarne metabolity.

Eliminacja

All-rac-fitomenadion jest wydalany z moczem w postaci kwasów karboksylowych, które są sprzężone z glukuronidami. Metabolity wydalane z żółcią nie zostały zidentyfikowane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie embriotoksyczne, cytotoksyczne, teratogenne i rakotwórcze tego produktu leczniczego nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Octan sodu
Disodu edetynian dwuwodny
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W roztworze produkt leczniczy wykazuje niezgodność z dekstranem, witaminą B₁₂, hydantoinami i barbituranami.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed otwarciem:

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z oranżowego szkła typu I, tacka z PCV, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

5 ampułek po 1 ml

10 ampułek po 1 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Postępowanie

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy przed podaniem należy wizualnie sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych, przebarwień i integralności pojemnika.

Emulsję można stosować wyłącznie, jeśli ma ona kolor od zielonkawożółtego do żółtego, jest opalizująca lub lekko mętna, wolna od cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BB Pharma a.s.
Durychova 101/66, Lhotka
142 00 Praga 4
Czechy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**