



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Konaktion[®] MM 10 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle (1 ml) Konaktion MM 10 mg enthält 10 mg Phytomenadion (Vitamin K₁) in einer klaren Lösung (Füllvolumen 1,15 ml).

Sonstige Bestandteile: Enthält (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen und Natriumhydroxid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gesichertes Anwendungsgebiet ist ausschließlich die Therapie von Vitamin-K-Mangelblutungen sowie die Prävention von Vitamin-K-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

Dazu gehören:

Prophylaxe eines Vitamin-K-Mangels für das Neugeborene durch Vitamin-K-Gabe an die Schwangere vor der Entbindung, wenn sie Antikonvulsiva, Tuberkulostatika oder Cumarinderivate eingenommen hatte.

Prophylaxe eines Vitamin-K-Mangels bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vitamin-K-Mangels, sobald der INR über die Normgrenze ansteigt.

Vitamin-K-Therapie bei Patienten mit Vitamin-K-Mangelblutung, die zumeist mit einem INR ≥ 5 einhergehen. Die Vitamin-K-Mangelblutung kann durch einen echten Vitamin-K-Mangel oder durch eine zu hohe Dosierung von Cumarinderivaten verursacht sein.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Prophylaxe eines Vitamin-K-Mangels

Für Schwangere, die Antikonvulsiva oder Tuberkulostatika einnehmen:

10 bis 20 mg Vitamin K₁ (1 bis 2 ml Konaktion MM 10 mg) oral oder 2 bis 5 mg Vitamin K₁ (0,2 bis 0,5 ml Konaktion MM 10 mg) intramuskulär 48 Stunden bis einige Stunden vor der Entbindung.

Vitamin-K-Therapie

Bei schweren oder lebensbedrohlichen Vitamin-K-Mangelblutungen (z. B. während einer Antikoagulationstherapie) muss Vitamin K₁ langsam (mindestens 30 Sekunden) intravenös in einer Dosierung von 5 bis 10 mg (1 Ampulle Konaktion MM 10 mg enthält 10 mg Vitamin K₁) zusammen mit Gefrierfrischplasma oder einem Prothrombin-komplexpräparat (30 E/kg) verabreicht werden. Die Vitamin-K₁-Dosis kann nach Bedarf wiederholt werden. Bei schwerer Überdosierung oder Vergiftung mit Vitamin-K-Antagonisten (Antikoagulanzen) sind wegen der hohen Eiweißbindung dieser Arzneimittel und der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit der Prothrombin-komplexfaktoren unter Umständen wiederholte Vitamin-K-Gaben und INR-Kontrollen über einen längeren

Dosierungsempfehlungen zur Vitamin-K₁-Therapie bei Patienten mit asymptomatisch hohem INR mit oder ohne leichte Blutungen

Antikoagulanz	INR	Vitamin K ₁ , oral	Vitamin K ₁ , intravenös
Phenprocoumon	5–9	2,0 bis 5,0 mg	2,0 bis 5,0 mg
	>9	2,0 bis 5,0 mg	2,0 bis 5,0 mg
	>10	nicht empfohlen	Individuelle Dosisanpassung
Warfarin	5–9	1,0 bis 2,5 mg zur initialen Aufhebung 2,0 bis 5,0 mg zur schnellen Aufhebung (zusätzlich 1,0 bis 2,0 mg, wenn der INR nach 24 Std. noch erhöht ist)	0,5 bis 1,0 mg 0,5 bis 1,0 mg
	>9	2,5 bis 5,0 mg (bis zu 10,0 mg)	1,0 mg
Acenocoumarol	5–8	1,0 bis 2,0 mg	1,0 bis 2,0 mg
	>8	3,0 bis 5,0 mg	1,0 bis 2,0 mg

Für niedrige Dosen können eine oder mehrere Ampullen Konaktion MM 2 mg (2 mg/0,2 ml, gleiche Lösung) verwendet werden.

Dosierungsempfehlungen zur Vitamin-K₁-Therapie bei Patienten mit schweren und lebensbedrohlichen Blutungen

Antikoagulanz	Kondition	Vitamin K ₁ , intravenös	Begleittherapie
Warfarin	schwere Blutung	5,0 bis 10,0 mg	FFP oder PCC
	lebensbedrohliche Blutung	10,0 mg	FFP, PCC oder rekombinanter Faktor VIIa
Acenocoumarol	schwere Blutung	5,0 mg	FFP, PCC oder Prothrombin-konzentrate und Faktor VII
Phenprocoumon	schwere Blutung, INR <5,0	5,0 mg	PCC
	schwere Blutung, INR >5,0	10,0 mg	PCC

FFP: Gefrierfrischplasma

PCC: Prothrombin-komplexkonzentrat

Zeitraum erforderlich, um einen Rebound-Effekt zu vermeiden.

Siehe Tabellen

Patienten mit Resorptionsstörungen

Patienten mit Resorptionsstörungen (z. B. Malabsorption, Pankreas-erkrankung, biliäre Atresie) ist eine parenterale Applikation zu empfehlen, wobei die Dosierung für diese Patienten im unteren Bereich der Empfehlungen liegen sollte.

Ältere Patienten

Ältere Patienten neigen dazu, auf die Aufhebung der Antikoagulation mit Konaktion empfindlicher zu reagieren. Für diese Patienten sollte die Dosierung im unteren Bereich der Empfehlungen liegen. Kleine Dosen von 0,5 bis 1,0 mg Vitamin K₁, intravenös oder oral verabreicht, zeigten eine wirksame Abnahme des INR bis <5,0 innerhalb von 24 Stunden.

Kinder über 1 Jahr

Die optimale Dosierung sollte vom behandelnden Arzt aufgrund der Indikation und des Gewichtes des Kindes festgelegt werden. Eine Einzeldosis von 1/10 der intravenösen Vitamin-K₁-Dosis eines Erwachsenen führte zu einer wirksamen Aufhebung des asymptomatisch hohen (>8) INR bei klinisch gesunden Kindern.

Art der Anwendung

Konaktion MM 10 mg kann oral, intramuskulär und intravenös appliziert werden.

Die parenterale Anwendung gewährleistet sicheren Schutz vor Vitamin-K-Mangelblutung, während bei oraler Anwendung geringere Nebenwirkungen zu verzeichnen sind.

Für die orale Gabe ist die erforderliche Menge (1 mg Vitamin K₁ entspricht 0,1 ml Lösung) mittels einer Spritze mit aufgesetzter Kanüle der Ampulle zu entnehmen, die Kanüle von der Spritze abzunehmen und der Inhalt der Spritze direkt in den Mund des Patienten zu applizieren.

Bei Schwangeren, die Antikonvulsiva oder Tuberkulostatika einnehmen, wird intramuskulär injiziert.

Wegen des Gehalts an Glykocholsäure darf Konaktion MM 10 mg bei cholestatischem Ikterus nicht parenteral angewendet werden. Zur Behandlung der Blutungsgefahr infolge Vitamin-K-Mangels bei schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen sollte Konaktion MM 10 mg oral verabreicht werden (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Konaktion MM 10 mg darf Patienten mit vermehrter Blutungsneigung nicht intramuskulär injiziert werden (siehe 4.4 „Besondere

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Phytomenadion, Soja, Erdnuss oder einem der sonstigen Bestandteile

Konaktion MM 10 mg darf Neugeborenen nicht verabreicht werden. Zur Prophylaxe des Morbus haemorrhagicus neonatorum steht Konaktion MM 2 mg zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen des Gehalts an Glykocholsäure darf Konaktion MM 10 mg bei cholestatischem Ikterus nicht parenteral angewendet werden. Zur Behandlung der Blutungsgefahr infolge Vitamin-K-Mangels bei schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen sollte Konaktion MM 10 mg oral verabreicht werden. Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Überwachung des INR-Wertes notwendig.

Konaktion MM 10 mg darf Patienten mit erhöhtem INR-Wert wegen der Gefahr ausgehörter Hämatoeme nicht intramuskulär gespritzt werden.

Bei Patienten, die unter einer gerinnungshemmenden Behandlung mit Cumarinderivaten stehen und bei denen eine Aufhebung dieser Wirkung durch Konaktion MM 10 mg angestrebt wird, muss bedacht werden, dass die wieder einsetzende Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Thrombosegefahr, also die Gefahr eines Gefäßverschlusses, erneut und eventuell sogar verstärkt aufkommen lässt. Daher ist eine Selbstbehandlung des Patienten mit Konaktion MM 10 mg sehr gefährlich und zu unterlassen. Patienten, die ihre Gerinnung im Selbstmanagement (z. B. mit CoaguChek®) kontrollieren, sollten bei einem erhöhten INR-Wert von ≥ 5 immer den behandelnden Arzt konsultieren.

Konaktion MM 10 mg enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Lösung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Cumarinderivate hemmen die Epoxidreduktase im Vitamin-K-Zyklus und damit die Kofaktorfunktion des Vitamin K bei der Carboxylierungsreaktion.

Acetylsalicylsäure und andere Salizylate reduzieren ebenfalls die Vitamin-K-Wirkung durch Hemmung des Carboxylase-Reduktase-Systems.

Cephalosporine mit der N-Methyl-Thiotetrazolgruppe inhibieren die Vitamin-K-Epoxidreduktase und somit die Vitamin-K-Wirkung.

Antikonvulsiva wie Phenobarbital und Diphenylhydantoin sowie die Tuberkulostatika INH und Rifampicin können bei Neugeborenen, deren Mütter diese Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen haben, am ersten Lebenstag Vitamin-K-Mangelblutungen verursachen. Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt.

Bei Antikoagulationenbehandlung mit Cumarinderivaten verhindert Vitamin K deren therapeutische Wirkung und bedingt somit eine Thrombosegefahr.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Vitamin K₁ passiert die Plazenta nur in geringem Maße und geht in die Muttermilch über. Bisherige Erfahrungen bei der Anwendung von Vitamin K₁ bei schwangeren und stillenden Frauen in therapeutischer Dosierung haben keine den Feten bzw. das Kind schädigende Wirkung gezeigt.

Die Gabe von Vitamin K₃ kurz vor der Geburt kann, besonders bei Kindern mit Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Mangel und Frühgeborenen, zu hämolytischer Anämie, Hyperbilirubinämie und Kernikterus des Neugeborenen führen. Für Vitamin K₁ liegen bisher keine Hinweise für derartige Risiken vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Konaktion hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 10\%$)
- Häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)
- Gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
- Selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
- Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen nach intravenöser Verabreichung von Konaktion MM 10 mg.
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Venöse Irritation oder Phlebitis in Verbindung mit intravenöser Verabreichung von Konaktion MM 10 mg.
In Einzelfällen, insbesondere bei Lebererkrankungen, ist es nach intramuskulärer Injektion zu sklerodermiformen Infiltrationen und Pigmentierungen im Injektionsbereich sowie zu lokalisierten und generalisierten Erythemen, Purpura und Urtikaria 4 bis 16 Tage nach der Injektion gekommen.

4.9 Überdosierung

Es sind bisher keine Effekte einer Überdosierung bekannt. Die Wiederaufnahme der Antikoagulation kann beeinträchtigt sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika (Vitamine)

ATC-Code: B02BA01

Phytomenadion (Vitamin K₁) wirkt in den Mikrosomen der Hepatozyten als Kofaktor der mikrosomalen Glutamylcarboxylase. Dazu muss Vitamin K in seiner reduzierten Form als Hydrochinon vorliegen und NADPH in den Lebermikrosomen als Reduktionsmittel vorhanden sein. Zur Carboxylierungsreaktion der Vitamin-K-abhängigen Proteine wird Hydrochinon mit Hilfe des

mikrosomalen Carboxylasesystems und unter Anwesenheit von O₂ und CO₂ in das 2,3-Epoxid umgewandelt, das wiederum durch eine Epoxidreduktase zu nativem Vitamin K reduziert wird. Vitamin-K-Antagonisten der Cumarinderivat-Reihe können diese Epoxidreduktase hemmen. Durch die Carboxylierung können die Vitamin-K-abhängigen Proteine Calcium-Ionen binden. Zu den relevanten Vitamin-K-abhängigen Proteinen gehören die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Die gerinnungshemmenden Faktoren Protein C, S und Z sind ebenfalls Vitamin-K-abhängig. Weitere Vitamin-K-abhängige, aber gerinnungsneutrale Proteine wurden u.a. aus Knochen (Osteokalzin), Zähnen, Nieren, Leber, Plazenta und Pankreas isoliert. Ohne Vitamin K liegen diese Proteine als unwirksame Acarboxy-Vorstufen, früher PIVKA (Protein induced by Vitamin-K-absence or antagonist) genannt, vor.

Vorkommen und Bedarfsdeckung:

Vitamin K₁ findet sich vorwiegend in grünen Blättern verschiedener Kohlrarten, Brennnesseln, Luzerne und Spinat, ebenso in Früchten wie Tomaten, Erdbeeren und Hagebutten, in Muskelfleisch und Leber, Milch und Eiern.

Der tägliche Mindestbedarf liegt bei etwa 1 bis 2 µg/kg Körpergewicht beim Erwachsenen und älteren Kind, beim Säugling bei etwa 10 bis 20 µg. Er wird durch die tägliche Nahrung reichlich gedeckt. Beispielsweise enthalten jeweils pro 100 g Tomaten bis zu 400 µg, Kopfsalat 700 µg, Leber 600 µg Vitamin K₁. Marginal ist die exogene Vitamin-K-Zufuhr bei vollgestillten Säuglingen.

Mangelerscheinungen:

Vitamin-K-Mangelerscheinungen können entweder durch einen echten Mangel an Vitamin K (z. B. alimentär oder resorptiv) oder bei der therapeutischen Anwendung von Cumarinderivaten oder durch verschiedene Inhibitoren der Vitamin-K-Epoxidreduktase hervorgerufen werden. Sie äußern sich klinisch durch Blutungssymptome, wie Hämatoeme, Melaena, Hämaturie und Blutungen in das ZNS.

Laboranalytisch ist ein Vitamin-K-Mangel anzunehmen, wenn der INR-Wert deutlich erhöht (INR $> 1,5$) ist und gleichzeitig Antithrombin oder Gerinnungsfaktor V oder andere Vitamin-K-unabhängige Lebersyntheseparameter (z. B. CHE) im Normbereich liegen. Er ist bewiesen, wenn sich die bei einem Vitamin-K-Mangel abnormal erniedrigten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X bzw. Protein C, S und Z nach Vitamin-K-Gabe normalisieren (Koller-Test).

Risikofaktoren:

Besondere Risikofaktoren für eine Vitamin-K-Mangelblutung sind:

Beim Neugeborenen und Säugling:

Einnahme von Antikonvulsiva, Tuberkulostatika oder Cumarinderivaten der Mutter während Schwangerschaft und/oder Stillzeit.

Da Konaktion MM 10 mg Neugeborenen nicht verabreicht werden darf, steht zur Prophylaxe des Morbus haemorrhagicus neonatorum Konaktion MM 2 mg zur Verfügung.

Früh- und Mangelgeburt, komplizierte Geburt, später Fütterungsbeginn, ausschließ-



liche Muttermilchernährung und unzureichende Fütterung.

Beim Säugling, älteren Kind und beim Erwachsenen:

Malabsorptions-Syndrome, parenterale Ernährung, Cholestase (Gallengangsatresie, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose, Cytomegalie-Virus-Infektion und andere Leberinfektionen, Verschlussikterus), Pankreaserkrankungen, Abetalipoproteinämie, Therapie mit Antibiotika, insbesondere mit Cephalosporinen, Sulfonamiden oder Salizylaten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Mischmizellenlösung wird Vitamin K₁ mittels eines physiologischen kolloidalen Systems aus Lecithin und Gallensäure solubilisiert.

Resorption:

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die Mischzellenlösung von Vitamin K₁ bei oraler Gabe schnell und wirksam vom Darm resorbiert wird. Die Resorptionsrate ist sehr variabel. Der Wirkungseintritt erfolgt etwa 1 bis 3 Stunden nach intravenöser Verabreichung und 4 bis 6 Stunden nach oraler Gabe.

Distribution:

Im Blut wird Vitamin K₁ an Lipoproteine, besonders an die „very low density lipoproteins“ (VLDL), gekoppelt transportiert. Normale Plasmakonzentrationen von Vitamin K₁ liegen zwischen 0,4 und 1,2 ng/ml. Nach i.v. Anwendung von 10 mg Vitamin K₁ erreicht der Plasmalevel nach einer Stunde einen Wert von 500 ng/ml und ca. 50 ng/ml nach 12 Stunden. Radioaktiv markiertes Vitamin K₁ konnte bereits 30 Minuten nach oraler Applikation im Serum nachgewiesen werden. Vitamin K₁ wird vor allem in der Leber angereichert, in geringerem Maße auch in Nebennieren, Lunge, Knochenmark, Nieren und Lymphknoten.

Passage der Plazentaschranke:

Vitamin K₁ passiert die Plazenta nur in geringem Maße.

Metabolismus:

Vitamin K₁ wird in stärker polare Metaboliten wie Phytomenadion-2,3-Epoxid umgewandelt.

Elimination:

Vitamin K wird in Form von Glukuronid- und Sulfatkonjugaten in die Galle und den Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 14 ± 6 Stunden nach intravenöser Verabreichung und 10 ± 6 Stunden nach oraler Gabe. Weniger als 10 % einer Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit beträgt bei i.v. Gabe 100 %. Die systemische Verfügbarkeit liegt nach oraler und nach i.m. Verabreichung bei etwa 50 %, mit großen interindividuellen Unterschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur akuten Toxizität, chronischen Toxizität und Genotoxizität deuten auf kein Gefährdungspotenzial für den Menschen hin. Langzeitstudien zur Untersuchung eines

kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt. Im Tierversuch wurde Vitamin K₁ nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycocholsäure; (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen); Natriumhydroxid; Salzsäure 37 %; Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Konaktion MM 10 mg darf nicht verdünnt oder mit anderen parenteral zu applizierenden Arzneimitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre (im unversehrten Behältnis)

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Ampullen mit je 1 ml Lösung
Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen zu je 1 ml Lösung
Klinikpackung mit 500 (50 × 10) Ampullen zu je 1 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Ampullenlösung muss bei der Verwendung klar sein. Bei nicht vorschriftsmäßiger Lagerung kann eine Trübung oder Phasentrennung auftreten. In solchen Fällen darf die Ampulle nicht mehr verwendet werden. Nach Anbruch der Ampulle verbleibende Reste an Lösung sind zu werfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6044486.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.07.2004

10. STAND DER INFORMATION

September 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin