

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Konakion 10 mg/ml solución oral/solución inyectable

Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico solución oral/solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Konakion 10mg/ml: Cada ampolla contiene 10 mg de fitomenadiona (vitamina K₁) en 1 ml (volumen de llenado: 1,15 ml).

Konakion 2mg/0,2ml pediátrico: Cada ampolla contiene 2 mg de fitomenadiona (vitamina K₁) en 0,2 ml (volumen de llenado: 0,3 ml).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

Hidróxido sódico, *Konakion 10 mg/ml*, 4,588 mg en 1 ml y *Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico*, 0,92 mg por 0,2 ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral e inyectable.

Líquido claro a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención y tratamiento de hipoprotrombinemia causada por deficiencia de vitamina K, por tanto en: Hemorragias o peligro de hemorragias por hipoprotrombinemia grave debida a:

- sobredosificación de anticoagulantes (del tipo de derivados de cumarina) empleados solos o en combinación.
- hipovitaminosis K causada por factores limitantes de la absorción o síntesis de vitamina K, tales como ictericia obstructiva, alteraciones intestinales o hepáticas y tras tratamiento prolongado con antibióticos, sulfonamidas o salicilatos.

Prevención y tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral o parenteral. La vía de administración de fitomenadiona depende de la gravedad de la deficiencia de protrombina y de los riesgos asociados con la administración por cada vía.

La vía intravenosa está indicada cuando son inevitables u otras vías no son factibles o útiles.

Konakion 10 mg/ml: se puede administrar por vía oral o intravenosa.

Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico: se puede administrar por vía oral, intravenosa o intramuscular. Debido a la pequeña dosis requerida, Konakion 2 mg/0,2 ml es el medicamento que debe ser usado en neonatos y niños menores de un año.

Dosis habitual para adultos

Hemorragia grave o potencialmente mortal, p. ej. durante la terapia anticoagulante:

Previa retirada del tratamiento con el anticoagulante cumarínico, se administrará lentamente (al menos durante 30 segundos) por vía intravenosa una dosis de 5-10 mg de Konakion junto con plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de complejo de protrombina (CCP). Se puede repetir la dosis de vitamina K₁ las veces que sea necesario.

Dosis recomendadas de vitamina K₁ para el tratamiento de pacientes con una elevación asintomática del Índice Internacional Normalizado (INR) con o sin hemorragia leve:

Anticoagulante	INR	Vitamina K ₁ por vía oral	Vitamina K ₁ por vía intravenosa
Warfarina	5-9	1 a 2,5 mg para la reversión inicial 2 a 5 mg para una neutralización rápida (dosis adicional de 1 a 2 mg si el INR continua elevado después de 24 horas)	0,5 a 1 mg 0,5 a 1 mg
	>9	2,5 a 5 mg (hasta 10 mg)	1 mg
Acenocumarol	5-8	1 a 2 mg	1 a 2 mg
	>8	3 a 5 mg	1 a 2 mg
Fenprocumona	5-9	2 a 5 mg	2 a 5 mg
	>9	2 a 5 mg	2 a 5 mg
	>10	No recomendado	Dosis individualizada para cada paciente

Para dosis pequeñas se puede utilizar una o más ampollas de Konakion pediátrico (2 mg/0,2 ml; misma composición).

Dosis recomendadas de vitamina K₁ para el tratamiento de pacientes con hemorragia grave o potencialmente mortal:

Anticoagulante	Situación	Vitamina K ₁ por vía intravenosa	Tratamiento concomitante
Warfarina	Hemorragia grave	5 a 10 mg	PFC o CCP
	Hemorragia potencialmente mortal	10 mg	PFC, CCP, o factor VIIa recombinante
Acenocumarol	Hemorragia grave	5 mg	PFC, CCP, o concentrados de protrombina y factor VII
Fenprocumona	Hemorragia grave con INR <5,0	5 mg	CCP
	Hemorragia grave con INR >5,0	10 mg	CCP

PFC, plasma fresco congelado

CCP, concentrado de complejo de protrombina

Posología en casos especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a ser más sensibles a la reversión de la anticoagulación provocada por el Konakion. En consecuencia, la dosificación en este grupo de pacientes debe situarse en los límites inferiores de los rangos recomendados. Se ha demostrado que las dosis pequeñas de 0,5 a 1 mg de vitamina K₁ por vía intravenosa u oral reducen eficazmente el INR a <5 dentro de las 24 horas siguientes a la administración (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Niños mayores de un año

El médico decidirá la dosis adecuada en función de la indicación y peso del paciente. Se ha notificado que una dosis única correspondiente a un décimo de la dosis total intravenosa de vitamina K₁ en adultos es efectiva para revertir elevaciones asintomáticas del INR (>8) en niños clínicamente bien.

Neonatos y niños menores de un año

Para este grupo de pacientes debido a la pequeña dosis requerida debe usarse Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico.

Prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido

Neonatos sanos de 36 semanas de gestación o mayores:

Se administrará cualquiera de las siguientes dosis:

- 1 mg por vía intramuscular al nacer o poco después, o
- 2 mg por vía oral al nacer o poco después. Después de la dosis oral se debe administrar una dosis oral adicional de 2 mg a los 4-7 días de edad. Se debe administrar una dosis adicional de 2 mg por vía oral un mes después de nacer. En niños alimentados exclusivamente con leche de fórmula, se puede omitir la tercera dosis oral.

Neonatos prematuros o de menos de 36 semanas de gestación y con un peso de 2,5 kg o mayor, y neonatos a término con riesgo especial (p. ej.: prematuros, asfixia durante el parto, ictericia obstructiva, incapacidad para tragar, madre en tratamiento con anticoagulantes o antiépilépticos):

1 mg i.m. o i.v. al nacer o poco después. La cantidad y frecuencia de dosis adicionales deben administrarse con arreglo al estado de coagulación del niño.

Neonatos prematuros o de menos de 36 semanas de gestación y con un peso inferior a 2,5 kg:

0,4 mg/kg (equivalente a 0,04 ml/kg) por vía i.m. o i.v. al nacer o poco después. Esta dosis parenteral no debe excederse. La cantidad y frecuencia de dosis adicionales deben administrarse con arreglo al estado de coagulación del niño.

Existe evidencia de que la profilaxis oral es insuficiente en pacientes con enfermedad colestásica hepática subyacente y malabsorción (ver sección 5.1), por lo tanto la administración oral de vitamina K no está recomendada en este tipo de pacientes.

PRECAUCIONES: Se debe tener cuidado al calcular y medir la dosis de acuerdo al peso del niño (son comunes los errores de dosificar 10 veces más).

Información posológica para la prevención de hemorragia por deficiencia de Vitamina K en niños prematuros al nacer

Peso del niño	Dosis de Vitamina K al nacer	Volumen de inyección
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
Superior a 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Se han recomendado dosis orales adicionales en niños amamantados, pero los datos de seguridad o eficacia para estas dosis adicionales son limitados (ver sección 5.1).

Tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido

Inicialmente, 1 mg i.v.; la continuación del tratamiento dependerá del cuadro clínico y del estado de la coagulación. Es posible que la terapia con Konakion pediátrico deba acompañarse de otras medidas que actúen más rápidamente, por ejemplo de la transfusión de sangre completa o factores de la coagulación sanguínea, para compensar la pérdida grave de sangre y la respuesta retardada a la vitamina K₁.

Hipoprotrombinemia por otras causas

En hipoprotrombinemia debida a síntomas de malabsorción o terapia con antibióticos, salicilatos o sulfonamidas, se puede administrar una dosis oral preferiblemente o parenteral en dosis desde 2 mg en adultos de Konakion 10mg/ml. Konakion debe administrarse en la dosis más baja efectiva. La dosis y la vía de administración dependerán de la gravedad de la deficiencia y de la respuesta al medicamento.

INSTRUCCIONES para la administración de Konakion 10 mg/ml

La solución debe estar límpida en el momento del uso. Si las ampollas no han estado correctamente almacenadas, pueden presentar turbiedad o separación de fases. Dado el caso, se desechará la ampolla.

Vía oral:

Konakion se puede administrar por vía oral con una jeringa de la siguiente manera: extraer de la ampolla la cantidad necesaria utilizando una jeringa con una aguja. Retirar la aguja de la jeringa y administrar el contenido de la jeringa directamente en la boca del paciente. Lavar la jeringa con agua.

Vía intravenosa:

La solución de Konakion contenida en las ampollas no debe diluirse o mezclarse con otros medicamentos de administración parenteral, pero puede inyectarse en la parte inferior de un equipo de infusión, durante la infusión continua de cloruro sódico 0,9% o dextrosa al 5%.

INSTRUCCIONES para la administración de Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico solución oral

La solución debe estar límpida en el momento del uso. Si las ampollas no han estado correctamente almacenadas, pueden presentar turbiedad o separación de fases. Dado el caso, se desechará la ampolla.

Vía oral:

Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico contiene un dispensador oral para facilitar la administración.

- Tras romper la ampolla, colocar el dispensador verticalmente dentro de la misma.
- extraer la solución de la ampolla con el dispensador hasta que la solución alcance la marca del mismo
- administrar el contenido del dispensador directamente en la boca del niño.

Si no se dispone de dispensador se puede emplear una jeringa como método alternativo. Para ello:

- extraer de la ampolla el volumen requerido con una jeringa y una aguja
- después de quitar la aguja, administrar el contenido de la jeringa directamente en la boca del niño.

Vía parenteral:

Konakion pediátrico no debe diluirse o mezclarse con otros medicamentos de administración parenteral, pero puede inyectarse en la parte inferior de un equipo de infusión.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Konakion 10 mg/ml no debe ser administrado intramuscularmente a pacientes bajo tratamiento anticoagulante dado que esta vía tiene características *depot*, por lo que la liberación continua de vitamina K₁ puede dificultar la reinstitución de la terapia anticoagulante. Adicionalmente, las inyecciones intramusculares, administradas a pacientes con tratamiento anticoagulante, tienen riesgo de provocar hematomas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con alteraciones hepáticas graves es necesaria una monitorización cuidadosa del INR después de la administración de Konakion. La administración parenteral de Konakion se asocia a un posible riesgo de kernicterus en niños prematuros con un peso inferior a 2,5 kg.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La vitamina K₁ antagoniza el efecto de los anticoagulantes derivados de la cumarina (como acenocumarol y warfarina). La coadministración de anticonvulsivantes puede afectar la acción de la vitamina K₁.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios controlados con Konakion en animales en gestación o con mujeres embarazadas. En base a la amplia experiencia clínica con esta especialidad, se puede afirmar que ni la vitamina K₁ ni los excipientes que forman parte de la formulación tienen efecto tóxico sobre la reproducción, al ser administrados a las dosis recomendadas. Sin embargo, como cualquier medicamento, Konakion debe ser administrado a mujeres embarazadas siempre que el beneficio para la madre supere al riesgo para el feto.

Dado que la vitamina K₁ no atraviesa fácilmente la barrera placentaria, no se recomienda administrar Konakion a mujeres en avanzado estado de gestación, como profilaxis de la enfermedad hemorrágica en el recién nacido.

Lactancia

Únicamente una pequeña fracción de la vitamina K₁ pasa a la leche materna. A dosis terapéuticas, la administración de Konakion a madres en periodo de lactancia no supone un riesgo para el recién nacido.

No se recomienda administrar Konakion a madres en periodo de lactancia como profilaxis de la enfermedad hemorrágica en el recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Konakion sobre la capacidad para conducir o sobre el manejo de máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se incluyen están clasificadas por órganos y sistemas e intervalo de frecuencia, según la convención MeDRA. Las categorías de frecuencias son las siguientes: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa de Konakion 10 mg/ml.

Raras: reacciones anafilactoides después de la administración parenteral de Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: irritación venosa o flebitis relacionadas con la administración intravenosa de Konakion 10mg/ml.

Raras: Irritación local por ejemplo dolor o inflamación en el lugar de administración parenteral de Konakion 2mg/0,2ml pediátrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se conoce síndrome clínico atribuible a la hipervitaminosis por vitamina K₁. Podría verse afectada la reanudación del tratamiento anticoagulación.

En neonatos y lactantes se han notificado los siguientes acontecimientos adversos relacionados con la sobredosis de Konakion: ictericia, hiperbilirrubinemia, aumento de los niveles de GOT y GGT, dolor abdominal, estreñimiento, heces blandas, malestar, agitación y erupciones cutáneas. La causa de estos acontecimientos no ha sido establecida. La mayoría de estos acontecimientos adversos no se consideraron graves y remitieron sin ningún tratamiento.

En caso de que sospeche una sobredosis, el tratamiento debería estar dirigido a aliviar los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fitomenadiona, código ATC: B02B A01

La fitomenadiona (vitamina K₁) es un derivado liposoluble de la naftoquinona y es idéntica a la vitamina K natural; es un factor procoagulante. Es necesaria para la síntesis de varios factores de la coagulación. Como componente del sistema carboxilasa hepático, la vitamina K₁ está relacionada con la carboxilación postranslacional de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, así como de los inhibidores de la coagulación proteína C y proteína S. Las cumarinas inhiben la reducción de vitamina K₁ (forma quinona) a vitamina K₁ hidroquinona y previenen la formación del epóxido de vitamina K₁ tras la carboxilación, mediante la reducción a la forma quinona.

La vitamina K₁ es un antagonista de los anticoagulantes cumarínicos. Sin embargo, no neutraliza la actividad de heparina (el antagonista de heparina es la protamina).

La vitamina K₁ no es efectiva en hipoprotrombinemia hereditaria o en hipoprotrombinemia inducida por fallo hepático grave.

Ante un déficit de vitamina K₁ se incrementa la tendencia a las hemorragias en el recién nacido. Los trastornos de la coagulación y las hemorragias por carencia de vitamina K₁ pueden corregirse administrando esta vitamina, la cual promueve la síntesis hepática de los factores de la coagulación anteriormente citados.

La vitamina K₁ se solubiliza en las ampollas de Konakion mediante un sistema coloidal fisiológico de micelas de lecitina/ácido biliar, un medio de transporte que también se presenta en el organismo.

Población pediátrica

En un estudio controlado randomizado prospectivo que incluyó 44 niños (entre 1 y 26 semanas de edad) con hiperbilirrubinemia conjugada (hepatitis neonatal idiopática - 17 pacientes, atresia biliar - 13, colestasis asociada a la nutrición parenteral total - 3, síndrome de Alagille -2, deficiencia de alfa 1 antitripsina - 2, síndrome de bilis espesa - 2 y 5 diagnósticos diversos (fructosemia, galactosemia, quiste de colédoco, enterocolitis necrotizante, hepatitis por citomegalovirus), se comparó la farmacocinética y la eficacia de la profilaxis de la vitamina K micelar mixta oral frente a la intravenosa, en niños con enfermedad hepática colestásica.

Las principales medidas de resultado fueron las concentraciones séricas de vitamina K₁ y los precursores carboxilados de la protrombina (PIVKA-II) antes y hasta 4 días después de una dosis única de 1 mg de K₁ micelar mixta por vía intravenosa o de 2 mg por vía oral. También se hizo una comparación entre los niveles de K₁ 24 horas después de la administración de la dosis oral de K₁, con aquellos niveles de 14 recién nacidos sanos que recibieron la misma dosis.

Resultados: Al ingreso, 18 niños (41%) tenían altos niveles de PIVKA-II en suero y ocho (18%) concentraciones bajas de K₁, indicativos de deficiencia subclínica de vitamina K. En la visita basal, la mediana de las concentraciones séricas de K₁ fueron similares en los grupos con dosis oral e intravenosa (0,92 frente a 1,15 ng/ml), elevándose hasta 139 ng/ml seis horas después de la dosis intravenosa de K₁, pero hasta sólo 1,4 ng/ml después de la administración oral. En este último grupo, el bajo valor de la mediana (0,95 ng/ml) y el amplio rango (<0.15-111 ng/ml) de suero de K₁ comparado desfavorablemente con los niveles mucho más altos (mediana 77, rango entre 11-263 ng/ml) observado en niños sanos que recibieron la misma dosis oral, sugiere absorción intestinal alterada y errática en niños con colestasis. La gravedad de la malabsorción fue tal que sólo 4/24 (17%) obtuvo un aumento incremental en suero de K₁ > 10 ng/ml.

Los datos de un estudio retrospectivo muestran que la profilaxis oral semanal fue efectiva en la prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K. Durante el periodo de estudio nacieron un total de 507.850 niños vivos, entre noviembre de 1992 y junio de 2000. De estos niños, un 78% y 22% recibieron profilaxis oral e intramuscular, respectivamente, es decir, alrededor de 396.000 recién nacidos recibieron profilaxis oral al nacer. Se recomendó en todos los niños profilaxis oral semanal, siempre que fueran niños principalmente amamantados. Los padres administraron como profilaxis 2 mg de fitomenadiona, vitamina K oral al nacer, seguido por 1 mg de vitamina K oral semanal como profilaxis

hasta los 3 meses de edad No hubo ningún caso de enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K, es decir, la incidencia fue 0 - 0,9:100000 (95% CI).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales del principio activo

Absorción

Un estudio de farmacocinética demostró que la absorción de la solución de vitamina K₁ de Konakion administrada por vía oral es rápida y eficaz.

Las dosis orales de vitamina K₁ se absorben en las porciones medias del intestino delgado. La absorción es limitada en ausencia de bilis. La biodisponibilidad sistémica tras dosis oral es de aproximadamente el 50%, con un amplio rango de variabilidad interindividual. El comienzo de la acción es entre 1-3 horas tras la administración intravenosa y de 4-6 horas tras la administración oral.

Distribución

La vitamina K₁ se acumula principalmente en el hígado. El compartimento principal de distribución corresponde al volumen plasmático. En el plasma, el 90% de la vitamina K₁ está unido a las proteínas (fracción VLDL) y se almacena en el cuerpo por cortos periodos de tiempo. Las concentraciones plasmáticas normales de vitamina K₁ son entre 0,4 a 1,2 ng/ml. Tras la administración intravenosa de 10 mg de vitamina K₁ (1 ampolla de Konakion 10 mg/ml), el nivel plasmático es de 500 ng/ml una hora después de la administración y de 50 ng/ml, a las 12 horas. La vitamina K₁ no atraviesa con facilidad la placenta y se encuentra en pequeñas cantidades en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

La vitamina K₁ se transforma rápidamente en metabolitos más polares, p. ej.: fitomenadiona-2,3-epóxido. Parte de este metabolito es reconvertido a vitamina K₁.

Eliminación

La vitamina K₁ se excreta con la bilis y la orina en forma de glucurónidos y sulfoconjugados. La semivida terminal en adultos es de 14 ± 6 horas después de la administración intravenosa y de 10 ± 6 horas tras la administración oral. Menos del 10% de la dosis se excreta inalterada por la orina.

En neonatos, la semivida de eliminación de la vitamina K₁ es de 70 horas aproximadamente.

b) Características en casos especiales

La absorción intestinal de vitamina K₁ se puede ver afectada por varias alteraciones, incluyendo síndromes de malabsorción, síndrome de intestino corto, atresia biliar e insuficiencia pancreática. La posología en este grupo de pacientes debe estar en los límites inferiores de los rangos recomendados (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios toxicológicos con animales no se han observado efectos adversos clínicamente relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido glicocólico
Hidróxido sódico
Lecitina
Ácido clorhídrico al 25%
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Konakion no debe diluirse o mezclarse con otros inyectables (ver sección 4.2).

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C
Mantener las ampollas en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Konakion 10 mg/ml: 5 ampollas de 1 ml de vidrio ámbar por envase.
Konakion 2 mg/0,2 ml pediátrico: 5 ampollas de 0,2 ml de vidrio ámbar por envase. Se incluyen 5 dispensadores de plástico para administración oral.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Por razones de estabilidad, el contenido no utilizado de las ampollas abiertas no puede utilizarse y se debe desechar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Konakion 10 mg/ml: N° de registro: 27.262
Konakion 2 mg/0,2 ml: N° de registro: 21.610

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Konakion 10 mg/ml:
Primera autorización: 01/03/1957
Última revalidación: 1/11/2009
Konakion 2 mg/0,2 ml:
Primera autorización: 10/06/1954

Última autorización: 1/10/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2015