

L06ZS08Z



28052907

# Konaktion® MM

## Paediatric

### Phytomenadione

#### Composition

**Active substance:** phytomenadione (synthetic vitamin K<sub>1</sub>)

**Excipients:** glycocholic acid, sodium hydroxide, lecithin (produced from genetically modified soya oil), hydrochloric acid, water for injection

#### Galenic Form and Amount of Active Ingredient per Unit

*MM paediatric ampoules* (0.2 ml) containing 2 mg

Each amber glass ampoule contains 0.2 ml of a clear mixed micelle solution with 2 mg vitamin K<sub>1</sub> (filling volume 0.3 ml) for oral or parenteral administration.

#### Indications and Potential Uses

Prophylaxis and treatment of hemorrhagic disease of the newborn.

#### Dosage and Administration

##### Prophylaxis

*For all healthy neonates with a gestational age of at least 36 weeks:*

2 mg orally at birth or shortly after birth, followed by 2 mg four to seven days after birth.

Breast-fed infants should be given an additional 2 mg dose orally after four to six weeks. In exclusively formula-fed infants, the third oral dose can be omitted.

If the product cannot be given orally, neonates should receive 1 mg i.m. or i.v. at birth or shortly after birth.

Where a second oral dose after four to seven days (and, in breast-fed children, an additional oral dose after four to six weeks) cannot be guaranteed, a single intramuscular dose of 1 mg (0.1 ml) is recommended at birth or shortly after birth.

*In premature infants with gestational age below 36 weeks and weighing 2.5 kg or more, and in neonates at special risk (e.g. premature infants, birth asphyxia, obstructive jaundice, inability to swallow, maternal use of anticoagulants or anticonvulsants):* 1 mg intramuscularly or intravenously at birth or shortly afterwards. The level and frequency of further doses should be based on coagulation status.

*In premature infants with a gestational age below 36 weeks and weighing under 2.5 kg:*

0.4 mg/kg (equivalent to 0.04 ml/kg) intramuscularly or intravenously at birth or shortly afterwards. This parenteral dose should not be exceeded. The level and frequency of further doses should be based on coagulation status.

#### Table 1 Weight-based dose calculation for healthy neonates and premature infants

It is essential to check dose calculations and measurements in relation to the baby's weight (a dose 10 times too high is often erroneously calculated).

Body weight	Vitamin K dose (i.m. or i.v.)	Injection volume
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
over 2.5 kg	1 mg	0.1 ml

There is evidence that oral prophylaxis is insufficient in patients with underlying cholestatic liver disease and malabsorption. Oral administration of vitamin K<sub>1</sub> is therefore not recommended in such patients (see *Pharmacokinetics*).

#### Treatment

Initial dose: 1 mg i.v.; further doses as required, depending on clinical picture and coagulation status. Treatment with Konaktion MM paediatric may need to be accompanied by more immediate effective therapy such as transfusion of whole blood or blood clotting factors in order to compensate for severe blood loss and delayed response to vitamin K<sub>1</sub>.

*Children over one year of age:* The optimal dose should be decided by the treating physician according to the indication and weight of the patient. A single dose of one tenth of the full i.v. adult dose of vitamin K<sub>1</sub> has been reported to be effective in reversing asymptomatic high (>8) INR in clinically well children.

#### Contraindications

Hypersensitivity to phytomenadione or any of the excipients listed under "Composition".

#### Warnings and Precautions

The mixed micelle solution in the ampoule must be clear at the time of administration.

Parenteral administration, particularly if rapid, is associated with a risk of kernicterus in premature infants weighing less than 2.5 kg and especially in acidotic premature infants.

#### Interactions

Dicoumarol and its derivatives antagonise the effect of vitamin K<sub>1</sub> on postribosomal carboxylation of certain clotting factors and inhibitors. Coadministration of anticonvulsants can impair the action of phytomenadione.

#### Undesirable Effects

There are reports of anaphylactic-type reactions after intravenous injection of Konaktion MM. Local irritation may occur at the injection site, but is unlikely in view of the small injection volume. In rare cases, potentially severe reactions such as inflammation, atrophy and necrosis may occur at the injection site.

#### Overdosage

Hypervitaminosis K<sub>1</sub> is unknown. The following undesirable effects have been reported in connection with overdose during use of Konaktion in neonates and infants: jaundice, hyperbilirubinemia, increased AST (GOT) and GGT, abdominal pain, constipation, soft stools, malaise, motor restlessness and skin rash. Causality has not been established. The majority of these undesirable effects were considered non-serious and resolved without any treatment.

Treatment should be aimed at alleviating symptoms.

#### Properties/Effects

ATC code: B02BA01

#### Mechanism of action

Vitamin K<sub>1</sub> is a procoagulant factor. As a cocarboxylase, phytomenadione is involved in the formation of prothrombin, factor VII, factor IX and factor X, and of the clotting inhibitors protein C and protein S.

Vitamin K<sub>1</sub> does not readily cross the placental barrier from mother to child and is excreted only in small amounts in breast milk. Vitamin K<sub>1</sub> deficiency leads to an increased tendency to hemorrhagic disease of the newborn. Administration of vitamin K<sub>1</sub>, which promotes synthesis of the above-mentioned clotting factors in the liver, can reverse an abnormal coagulation status and bleeding due to vitamin K<sub>1</sub> deficiency.

#### Pharmacokinetics

In the mixed micelle solution, vitamin K<sub>1</sub> is solubilised by means of a physiological colloidal system consisting of lecithin and bile acid.

#### Absorption

Bioavailability is approximately 50%.

#### Distribution

Phytomenadione accumulates mainly in the liver, is up to 90% bound to lipoproteins in the plasma and is stored in the body only for short periods of time. It crosses the placenta only in small amounts.

#### Metabolism

Vitamin K<sub>1</sub> is converted to more polar metabolites such as phytomenadione-2,3-epoxide.

#### Elimination

The elimination half-life of vitamin K<sub>1</sub> in plasma is approximately 70 hours. Vitamin K<sub>1</sub> is excreted in bile and urine as glucuronide and sulphate conjugates.

#### Pharmacokinetics of oral vs intravenous vitamin K<sub>1</sub> prophylaxis with a mixed micelle solution in special patient populations

*Infants with cholestatic liver disease*

In a randomised study in 44 cholestatic infants aged up to 26 weeks, the pharmacokinetics of oral prophylaxis with a mixed micelle solution of 2 mg vitamin K<sub>1</sub> were compared with those of intravenous prophylaxis with a mixed micelle solution of 1 mg vitamin K<sub>1</sub>.

Main outcome measures were serum concentrations of vitamin K<sub>1</sub> and undercarboxylated prothrombin (PIVKA-II) before and for up to 4 days after a single dose of the mixed micelle solution of 1 mg vitamin K<sub>1</sub> intravenously or 2 mg vitamin K<sub>1</sub> orally. Vitamin K<sub>1</sub> levels 24 hours after oral administration of vitamin K<sub>1</sub> to the infants mentioned above were also compared with those in 14 healthy neonates given the same dose.

Median serum vitamin K<sub>1</sub> levels were similar in the oral and intravenous groups at baseline (0.92 vs 1.15 ng/ml), and had risen approximately 100-fold six hours after intravenous K<sub>1</sub> compared to oral administration (139 vs 1.4 ng/ml). The median value in the oral dosing group was low with wide variation of serum K<sub>1</sub> levels, and thus compared unfavourably with the much higher levels in healthy infants given the same oral dose.

The study suggests impaired and erratic intestinal absorption in cholestatic infants. The malabsorption was so severe that only 17% achieved an incremental rise in serum vitamin K<sub>1</sub> to >10 ng/ml.

#### Preclinical Data

No mutagenic or carcinogenic effects have been reported to date.

Injection of vitamin K<sub>1</sub> from day 6 to day 11 of gestation produced teratogenic effects in mice.

#### Special Remarks

##### Stability

This medicinal product must not be used after the expiry date (EXP) shown on the container.

##### Special precautions for storage

Konaktion ampoule solution should be protected from light and not stored above 25°C.

Keep out of the reach of children.

The ampoule solution must be clear at the time of use. Incorrect storage can result in turbidity or phase separation. In such cases the ampoule must not be used.

##### Instructions for handling

###### Oral administration

With the dispensers included in the pack: after breaking the ampoule, place the dispenser vertically into the ampoule; withdraw the solution until it reaches the mark (= 2 mg vitamin K<sub>1</sub>);

inject the contents of the dispenser directly into the neonate's mouth.

###### Parenteral administration

Konaktion MM paediatric should not be diluted or mixed with other parenteral medications. It may, however, be injected into the lower part of an infusion set.

#### Packs

MM paediatric ampoules (0.2 ml) containing 2 mg:

Dispenser for oral administration: 5

#### This is a medication

A medication is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.

Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medication.

The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.

Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.

Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

Medicine: keep out of reach of children	Council of Arab Health Ministers Union of Arab Pharmacists
---	---

Current at August 2018

Made for CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany

by CENEXI SAS, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

# Konaktion® MM

## paediatric

### Phytoméнадione

#### COMPOSITION

**Principe actif:** phytomenadionum (vitamine K<sub>1</sub>, obtenue par voie de synthèse).

**Excipients:** acidum glycocholicum, natrii hydroxidum, lecithinum (produit à partir d'huile de soja génétiquement modifié), acidum hydrochloricum, aqua ad injectabilia.

#### FORME GALÉNIQUE ET QUANTITÉ DE PRINCIPE ACTIF PAR UNITÉ

*Ampoules MM paediatric* (0.2 ml) à 2 mg

Une ampoule en verre ambré contient 2 mg de vitamine K<sub>1</sub> pour 0.2 ml d'une solution limpide de micelles mixtes (volume de remplissage: 0.3 ml) pour administration orale ou parentérale.

#### INDICATIONS/POSSIBILITÉS D'EMPLOI

Prévention et traitement de la maladie hémorragique du nouveau-né.

#### POSOLOGIE/MODE D'EMPLOI

##### Prévention

*Pour tous les nouveau-nés sains avant un âge gestationnel d'au moins 36 semaines:*

2 mg par voie orale à la naissance ou peu après, suivis d'une dose supplémentaire de 2 mg 4 à 7 jours après la naissance.

Les nouveau-nés nourris au sein devraient recevoir une dose supplémentaire de 2 mg par voie orale après 4 à 6 semaines. Chez les nourrissons nourris exclusivement au lait maternelisé, la troisième dose orale peut être supprimée.

Si le médicament ne peut être administré par voie orale, les nouveau-nés devraient recevoir 1 mg i.m. ou i.v. à la naissance ou peu après celle-ci.

Dans les cas où une deuxième administration orale après 4 à 7 jours (ou une nouvelle administration orale après 4 à 6 semaines chez les nouveau-nés nourris au sein) ne peut être garantie, il est recommandé d'administrer une dose unique de 1 mg (0.1 ml) par voie intramusculaire à la naissance ou peu après celle-ci.

Pour les prématurés ayant un âge gestationnel inférieur à 36 semaines et pesant 2.5 kg ou plus et pour les nouveau-nés présentant un risque particulier (par exemple prématurés, asphyxie néonatale, icterre obstructif, incapacité à avaler, utilisation d'anticoagulants ou d'anticonvulsifs par la mère): 1 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse à la naissance ou peu après celle-ci. L'importance et la fréquence des doses ultérieures doivent être fixées en fonction du statut de la coagulation.

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Les calculs et mesures de la dose doivent impérativement être contrôlés en fonction du poids du nourrisson (des erreurs de posologie de l'ordre de 10 fois la dose sont fréquentes).

Poids corporel	Dose de vitamine K (i.m. ou i.v.)	Volume injecté
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
plus de 2,5 kg	1 mg	0,1 ml

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

##### Traitement

Dose initiale: 1 mg par voie i.v.; doses ultérieures en fonction des besoins, selon le tableau clinique et les valeurs de la coagulation. Le traitement par Konaktion MM paediatric peut devoir être associé à un traitement d'efficacité plus immédiate, telle la transfusion de sang total ou de facteurs de coagulation pour compenser de sévères pertes de sang ou une réponse retardée à la vitamine K<sub>1</sub>.

*Enfants de plus d'un an:* La dose optimale doit être décidée par le médecin traitant en fonction des indications et du poids du patient. Il a été rapporté que l'injection d'une seule dose d'un dixième de la dose entière de vitamine K<sub>1</sub> par voie i.v. pour adulte peut provoquer chez l'enfant cliniquement sain une baisse de l'INR asymptomatique élevé (>8).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

##### Traitement

Dose initiale: 1 mg par voie i.v.; doses ultérieures en fonction des besoins, selon le tableau clinique et les valeurs de la coagulation. Le traitement par Konaktion MM paediatric peut devoir être associé à un traitement d'efficacité plus immédiate, telle la transfusion de sang total ou de facteurs de coagulation pour compenser de sévères pertes de sang ou une réponse retardée à la vitamine K<sub>1</sub>.

*Enfants de plus d'un an:* La dose optimale doit être décidée par le médecin traitant en fonction des indications et du poids du patient. Il a été rapporté que l'injection d'une seule dose d'un dixième de la dose entière de vitamine K<sub>1</sub> par voie i.v. pour adulte peut provoquer chez l'enfant cliniquement sain une baisse de l'INR asymptomatique élevé (>8).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

Certains éléments indiquent qu'une prophylaxie orale est insuffisante chez les patients présentant une maladie hépatique cholestatique sous-jacente et une malabsorption. La prise orale de vitamine K<sub>1</sub> est donc pas recommandée chez de tels patients (voir «Pharmacocinétique»).

