Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neokay 1mg Weichkapseln

Zur Anwendung bei Säuglingen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 1mg Phytomenadion (Vitamin K1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln

Die dunkelbraunen Weichkapseln enthalten eine klare, geruchlose, blassgelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel wird zur Prophylaxe der Vitamin K-Mangelblutung bei gesunden Neugeborenen ab der 36. Gestationswoche angewendet.

4.2 Dosierung~~,~~ und Art der Anwendung

Dosierung

Gesunde Neugeborene ab der 36. Gestationswoche
2 mg (2 Weichkapseln) oral bei der Geburt oder kurz nach der Geburt. Der oralen Dosis soll im Alter von 4-7 Tagen eine weitere Dosis von 2 mg folgen. 1 Monat nach der Geburt soll eine weitere orale Dosis von 2 mg gegeben werden. Bei Säuglingen, die ausschließlich mit künstlicher Säuglingsnahrung ernährt werden, kann die dritte Dosis weggelassen werden.

Weitere orale Dosen wurden bei gestillten Säuglingen empfohlen, jedoch sind die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für diese zusätzlichen Dosen begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Für Frühgeborene vor der 36. Gestationswoche und Neugeborene mit speziellen Risiken (z.B. Prämaturität, Geburtsasphyxie, obstruktive Gelbsucht, Schluckstörung, Anwendung von Antikoagulanzien oder Antiepileptika mütterlicherseits) oder für die Therapie einer Vitamin-K-Mangelblutung wird Vitamin K intramuskulär oder intravenös verabreicht. Für die parenterale Anwendung stehen andere Präparate zur Verfügung.

Es gibt Hinweise dafür, dass eine orale Prophylaxe bei Patienten mit zugrunde liegender cholestatischer Lebererkrankung und Malabsorption nicht ausreicht (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Eine Neokay Weichkapsel wird am schmalen Kapselende aufgeschnitten und der Inhalt wird durch Ausdrücken der Flüssigkeit in den Mund appliziert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ärztlicher Rat ist einzuholen, bevor Neokay an Neugeborene verabreicht werden soll, bei denen ein Protein C oder Protein S Mangel aufgrund einer derzeitigen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon oder Warfarin) vorliegt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cumarinderivate hemmen, ebenso wie Cephalosporine mit einer N-Methyl-Thiotetrazolgruppe, die Epoxidreduktase im Vitamin-K-Zyklus und damit die Kofaktorfunktion des Vitamin K1 bei der Carboxylierungsreaktion.

Acetylsalicylsäure und andere Salizylate reduzieren ebenfalls die Vitamin-K1-Wirkung durch Hemmung des Carboxylase-Reduktase-Systems.

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

Bei Antikoagulanzienbehandlung mit Cumarinderivaten verhindert Vitamin K1 deren therapeutische Wirkung und bedingt somit eine Thrombosegefahr.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In extrem seltenen Fällen ist eine Überempfindlichkeit (anaphylaktoide Reaktion) gegen Vitamin K1 beobachtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine klinischen Symptome einer Vitamin-K1-Hypervitaminose bekannt. Folgende Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einer Überdosis Konakion MM 2 mg bei Neugeborenen und Säuglingen beobachtet: Gelbsucht, Hyperbilirubinämie, erhöhte GOT- und GPT-Werte, Bauchschmerzen, Verstopfung, weicher Stuhl, Unwohlsein, Agitation und Hautexanthem. Die Kausalität konnte nicht festgestellt werden. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen wurde als nicht schwerwiegend eingestuft und verschwand ohne weitere Behandlung. Die Behandlung einer vermuteten Überdosierung sollte auf die Erleichterung der Symptome abzielen.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vitamin K, ATC Code: B02 BA01
Vitamin K ist ein essentieller Kofaktor bei der hepatischen Synthese des Prothrombin (Faktor II) und mehrerer anderen Blutgerinnungsfaktoren (Faktor VII, IX, X und der Gerinnungshemmer Protein C und Protein S). Geringe Spiegel bei der Geburt können zur Entwicklung einer generalisierten Blutungstendenz führen (haemorrhagische Erkrankung bei Neugeborenen).

Kinder und Jugendliche
In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 44 Säugling im Alter von 1-26 Wochen mit konjugierter Hyperbilirubinämie eingeschlossen (idiopathische Frühgeborenen-Hepatitis – 17 Patienten, biliäre Atresie – 13 Patienten, Cholestase bei totaler parenteraler Ernährung – 3 Patienten, Alagille-Syndrom – 2 Patienten, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – 2 Patienten, Gallenpfropf-Syndrom – 2 Patienten und 5 sonstige Diagnosen [Fructosämie, Galaktosämie, Choledochuszyste, nekrotisierende Enterokolitits, Cytomegalie-Virus-Hepatitis]). Die Pharmakokinetik und Wirksamkeit einer oralen vs. einer intravenösen Mischmizellen-Vitamin-K-Prophylaxe wurde bei Kindern mit cholestatischer Lebererkrankung verglichen. Die wesentlichen Ergebnis-Parameter waren die Serumkonzentrationen von Vitamin K1 und untercarboxyliertem Prothrombin (PIVKA-II), vor und bis zu 4 Tage nach einer Einzeldosis von Vitamin-K1-Mischmizellenlösung 1 mg intravenös oder 2 mg oral. Außerdem wurden die Vitamin-K1-Spiegel von Kindern mit cholestatischer Lebererkrankung 24 Stunden nach oraler Gabe von Vitamin K1 mit den Spiegeln 14 gesunder Neugeborener, denen dieselbe Dosis verabreicht worden war, verglichen.
Ergebnisse: Bei Aufnahme hatten 18 Kinder (41 %) erhöhte Serum-PIVKA-II-Spiegel und 8 Kinder (18 %) niedrige Vitamin-K1-Konzentrationen, die auf einen subklinischen Vitamin-K-Mangel hinwiesen. Die medianen Vitamin-K1-Ausgangskonzentrationen im Serum waren in den Gruppen mit oraler und intravenöser Anwendung vergleichbar (0,92 vs. 1,15 ng/ml) und stiegen 6 Stunden nach intravenöser Gabe von Vitamin-K1 auf 139 ng/ml, jedoch auf nur 1,4 ng/ml nach oraler Gabe an. In letzterer Gruppe deuteten der niedrige mediane Wert (0,95 ng/ml) und die große Spanne der Vitamin-K1-Werte im Serum (<0,15 – 111 ng/ml) im Vergleich zu den viel höheren Werten bei gesunden Säuglingen, die dieselbe orale Dosis erhalten hatten (median 77, Spanne 11-263 ng/ml), auf eine eingeschränkte und fehlerhafte intestinale Resorption bei cholestatischen Säuglingen hin. Die Malabsorption war so schwer, dass nur 4/24 (17 %) Säuglingen einen wachsenden Anstieg der Vitamin-K1-Werte im Serum

auf > 10 ng/ml erreichten. Die Daten einer retrospektiven Studie weisen darauf hin, dass eine wöchentliche orale Prophylaxe zur Prävention einer VKMB wirksam war. Während der Studienperiode von November 1992 bis Juni 2000 wurden insgesamt 507.850 Kinder lebend geboren. Von diesen Säuglingen erhielten 78 % eine orale und 22 % eine intramuskuläre Prophylaxe, d.h. 396.000 Neugeborene erhielten eine orale Prophylaxe bei der Geburt. Eine wöchentliche orale Prophylaxe wurde für alle Säuglinge, unter der Voraussetzung, dass sie hauptsächlich gestillt wurden, empfohlen. Die orale Vitamin-K-Prophylaxe bei Geburt betrug 2 mg Phytomenadion, gefolgt von einer oralen, wöchentlichen Vitamin-K-Prophylaxe von 1 mg, die bis zum Alter von 3 Monaten von den Eltern verabreicht wurde. Es wurden keine Fälle von VKMB erkannt, d.h. die Inzidenz lag bei 0-0,9 : 100.000 (95 % K.I.).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption
Vitamin K1 wird aus dem Dünndarm resorbiert. Die Resorption ist sehr variable. Bei Fehlen von Galle ist die Absorption eingeschränkt. Bei Erwachsenen wurde nach oraler Applikation von 20 mg Vitamin K1 der Plasmaspitzenwert nach 6 Stunden gemessen. Entsprechende Daten (wie t_{max} und C_{max}) bei Säuglingen liegen für die Mischmizellenlösung nicht vor.

Verteilung
Vitamin K1 wird vorwiegend in der Leber angereichert, in geringerem Maße auch in Nebennieren, Lunge, Knochenmark, Nieren und Lymphknoten. Im Blut wird Vitamin K1 bis zu 90 % an Lipoproteine im Plasma, besonders an die “very low density lipoproteins” (VLDL), gebunden.

Passage der Plazentaschranke
Vitamin K1 tritt nicht ohne Weiteres durch die Plazentaschranke von der Mutter zum Kind über und gelangt nur in geringen Mengen in die Muttermilch.

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

Elimination
Gemäß Literaturangaben beträgt die Halbwertszeit von Vitamin K1 bei Erwachsenen im Plasma ca. 14 ± 6 Stunden. Neuere Erkenntnisse geben jedoch Hinweise auf eine wesentlich längere Halbwertszeit bei Säuglingen in der Größenordnung von 75 Stunden. Vitamin K1 wird in Form von Glukuronid- und Sulfatkonjugaten in die Galle und den Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge
Klinische Untersuchungsergebnisse geben Hinweise auf vergleichbare Vitamin-K1-Konzentrationen für Konakion MM 2 mg in der Dosierung 2 mg oral und in der Dosierung 1 mg i.m. 24 Stunden nach der Verabreichung. Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit der Mischmizellenformulierung (p.o.- vs. i.v.-Applikation) liegen für Säuglinge nicht vor.

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

Weichkapselfüllung: Mittelkettige Triglyceride (enthält mindestens 95 % gesättigte Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8 und 10 C-Atomen).
Die Hülle der Weichkapsel besteht aus Gelatine, Glycerol, Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid schwarz (E172) und gereinigtem Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch: 12 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. Im Originalbehältnis aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen Plastikdosen mit LDP/HDP Verschlusskappen.

Die Plastikdosen enthalten 12 oder 100 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Germany

8 Zulassungsnummer

88999.00.00

9 Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

14.10.2015

10 Stand der Information

Januar 2019

11 Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig