

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kanavit 10 mg/ml injekční emulze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekční emulze obsahuje phytomenadionum 10 mg.

Celkový obsah sodíku: 0,180 mg/ml, což odpovídá 0,0078 mmol/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční emulze.

Popis přípravku: zelenožlutá až žlutá, opalizující až slabě zakalená emulze bez náznaku separace fází.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence a terapie krvácení na podkladě snížené srážlivosti vyvolané hypovitaminózou nebo avitaminózou K, hemoragické komplikace léčby nepřímými antikoagulancii (jako je např. warfarin), hypokoagulabilita po dlouhotrvající obstrukci žlučových cest, u střevních nemocí spojených s malabsorpcí, po dlouhodobé léčbě antibiotiky, sulfonamidy a salicyláty, hypokoagulabilita v počátečních stadiích jaterních cirhóz. Preventivně před porodem k zabezpečení rodičky i novorozence před krvácením, léčba novorozeneckých krvácení.

V chirurgii při déletrvajících žlučových drenážích a při předoperační přípravě pacientů se sníženou krevní srážlivostí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a starší pacienti:

*Krvácení po nepřímých antikoagulancích:*

V těžkých případech se podává 10 mg až 20 mg (1 až 2 ampulky) přípravku Kanavit zředěného 5 ml až 10 ml vody pro injekci nebo 5% roztokem glukózy, pomalu intravenózně. Pokud krvácení přetrvává, po třech až čtyřech hodinách je možno dávku opakovat. V naléhavých situacích je nutná transfuze plné krve nebo mražené plazmy. V lehčích případech se podává Kanavit intramuskulárně. Vždy je třeba mít na paměti, že účinek vitaminu K1 je protahovaný a především při vysokých dávkách a současném přerušení antikoagulační léčby může dosáhnout maxima až po 24 hodinách, kdy se může dostavit nežádoucí zvýšení srážlivosti krve. Z tohoto důvodu je třeba postupovat opatrně, využít, pokud je to možné, perorální nebo intramuskulární aplikaci a zvolit raději nižší dávky, aby nebyl pacient ohrožen novou tromboembolickou příhodou po rychlé zvýšení hladin koagulačních faktorů.

*Prevence a léčba krvácení při onemocnění žlučových cest a jater:*

Při mírném poklesu koagulačních faktorů se aplikuje 5 mg až 10 mg intramuskulárně 3krát týdně. Při závažnějším snížení srážlivosti krve a při manifestním krvácení se podává 1 až 2 ampulky

intramuskulárně 1 až 2krát denně až do normalizace hladiny protrombinového komplexu. Při méně pokročilých stádiích jaterní cirhózy se podává intramuskulárně 20 mg až 30 mg přípravku Kanavit 3krát týdně.

*Prevence krvácení před chirurgickými výkony u pacientů se sníženou hladinou koagulačních faktorů:*  
Před urgentními výkony se podává půl až dvě ampulky intravenózně, v méně naléhavých případech 10 až 20 mg intramuskulárně denně.

*Jiné krvácivé stavy:*

Při snížené hladině faktoru II, VII a X, při krvácení různého původu, se podávají 1 až 2 ampulky intramuskulárně až do úpravy koagulačních poměrů a zastavení krvácení.

Nevyšší jednotlivá dávka je 20 mg, nejvyšší denní dávka 40 mg přípravku Kanavit pro oba způsoby aplikace!

*Poznámka:* K intravenózní aplikaci se injekční emulze ředí pětinasobně (vodou pro injekci nebo 5% roztokem glukózy), aplikuje se pomalu, rychlostí asi 1 ml za 20 sekund.

#### Pediatrická populace (<18 let):

Zdraví novorozenci  $\geq 36$  týdnů gestačního věku:

1 mg ve formě intramuskulární injekce při narození nebo brzy po narození.

Předčasně narození novorozenci (< 36 týdnů gestačního věku, s tělesnou hmotností  $\geq 2,5$  kg) a zvláště riziková novorozenci narození v termínu (např. nezralost, porodní asfyxie, obstrukční žloutenka, neschopnost polykat, podání antikoagulancií nebo antiepileptik matce):

Jeden mg intramuskulárně nebo intravenózně při narození nebo brzy po narození. Počet dalších dávek a jejich četnost je třeba stanovit na základě stavu koagulace.

Předčasně narození novorozenci (< 36 týdnů gestačního věku, s tělesnou hmotností < 2,5 kg) :

0,4 mg/kg (ekvivalentní k 0,04 ml/kg) intramuskulárně nebo intravenózně při narození nebo brzy po narození. Tato parenterální dávka nesmí být překročena. Počet dalších dávek a jejich četnost je třeba stanovit na základě stavu koagulace.

Je prokázáno, že u pacientů s cholestatickým onemocněním jater a malabsorpcí jako základním onemocněním je perorální profylaxe nedostačující (viz bod 5.1).

**VAROVÁNÍ:** je třeba věnovat pozornost výpočtu a odměřování dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti dítěte (časté jsou chyby o řád – tj. desetinásobné).

Dávkování u předčasně narozených dětí při narození jako profylaxe krvácení při deficitu vitamínu K podle tabulky:

<b>Tělesná hmotnost dítěte</b>	<b>Dávka vitamínu K při narození</b>	<b>Injikovaný objem</b>
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 kojených dětí se doporučuje podávat další perorální dávky, ale údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti pro tyto následné dávky jsou omezené (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

Dospělí a starší pacienti:  
Intravenózní a intramuskulární podání.

Pediatrická populace:  
Intravenózní a intramuskulární podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při pokročilém jaterním onemocnění je potřebná opatrnost.

U jedinců se známým deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, kde může vitamin K indukovat hemolýzu erytrocytů, je nutno před podáním přípravku zvážit poměr přínosů a rizik.

Při biochemickém vyšetření zvyšuje fytomenadion hodnoty testu na bilirubin v séru.

Kanavit není univerzální protikrvácivý lék a jeho podávání při krvácivých stavech, jež jsou vyvolány jinými příčinami, než byly uvedeny (například k léčbě gynekologických krvácení), je nevhodné.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Fenacetin, sulfonamidy, chinin  
současné podání přípravku Kanavit může zvýšit riziko hemolytických účinků.

Léčivé přípravky vytěsňující bilirubin z vazby na bílkoviny (například sulfonamidy)  
současné podání přípravku Kanavit u novorozenců se zvýšenou hemolýzou může zvýšit riziko vzniku jádrového ikteru.

Kolestyramin  
snižuje vstřebávání vitaminu K1 ze střeva.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Fytomenadion prostupuje placentární bariérou.

Jelikož ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita a nejsou k dispozici studie bezpečnosti během těhotenství u lidí, má být fytomenadion podáván pouze tehdy, pokud přínos léčby převažuje nad rizikem pro plod.

#### Kojení

Fytomenadion je vylučován v malém množství do mateřského mléka.

U nedonošených dětí a novorozenců je nedostatečně vyvinutý jaterní enzymatický systém, a proto může u nich vzniknout jádrový ikterus, žloutenka a hemolytická anémie kvůli pomalé biotransformaci fytomenadionu v játrech.

#### Fertilita

Účinky na fertilitu nejsou známy.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kanavit nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	reakce v místě aplikace, zánět v místě podání, bolest v místě aplikace
Cévní poruchy	není známo	oběhový kolaps
Poruchy kůže a podkožní tkáně	není známo	hyperhidróza
Srdeční poruchy	není známo	cyanóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	bronchospasmus
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	hemolytická anemie*
Poruchy jater a žlučových cest	není známo	novorozenecká žloutenka

\* při deficitu G-6-P dehydrogenázy

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Fytomenadion má nízkou toxicitu a jeho předávkování obvykle nevyvolává klinické problémy. Intravenózní podání přípravku s fytomenadionem může způsobit akutní hypersenzitivní nebo anafylaktickou reakci projevující se návaly horka, pocením, bolestí v hrudníku, dušností, cyanózou, bronchokonstrikcí a kardiovaskulárním kolapsem. Tyto reakce jsou pravděpodobně vyvolané uvolněním histaminu pomocnými látkami, a nikoliv léčivou látkou.

U novorozenců, především nedonošených, může vysoká dávka vyvolat hemolytickou anemii. Hrozí také nebezpečí jádrového ikteru, způsobené vytěsněním bilirubinu z vazby na albumin.

#### Léčba

Při předávkování není potřebná léčba, pokud se neprojeví závažné klinické příznaky, protože biologický poločas fytomenadionu je krátký (1,2 až 3,5 hodiny).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vitamin K a jiná hemostatika, fytomenadion

ATC kód: B02BA01

#### Mechanismus účinku

Preventivní i terapeutické použití vitaminu K1 se zakládá na jeho důležité úloze při tvorbě koagulačních faktorů v játrech a v příznivém ovlivňování avitaminózy K1 po narušení střevní flory antibiotiky a chemoterapeutiky. Vitamin K1 zasahuje do biosyntézy faktoru II (protrombin), faktoru VII (prokonvertin), faktoru IX (Christmas faktor) a faktoru X (faktor Stuart-Prowerové).

#### Pediatrická populace

Do prospektivní randomizované kontrolované studie bylo zařazeno 44 kojenců (věk 1 – 26 týdnů) s konjugovanou hyperbilirubinemií (idiopatická neonatální hepatitida – 17 pacientů, biliární atřezie – 13, cholestáza při totální parenterální výživě – 3, Alagillův syndrom – 2, deficit alfa1-antitrypsinu – 2, syndrom inispisované žluče – 2, různé diagnózy – 5; fruktosemie, galaktosemie, cysty choledochu, nekrotizující enterokolitida, cytomegalovirová hepatitida).

Byla porovnávána farmakokinetika a účinnost perorálně a intravenózně podávané profylaxe směsným micelárním vitamínem K u kojenců s cholestatickým jaterním onemocněním.

Hlavními měřenými hodnotami byly sérové koncentrace vitamínu K1 a nedekarboxylovaného protrombinu (PIVKA-II) před a až 4 dny po podání jednorázové dávky směsného micelárního vitamínu K1 v dávce 1 mg intravenózně nebo 2 mg perorálně. Porovnávány byly také hladiny vitamínu K1 24 hodin po perorálním podání s hladinami u 14 zdravých novorozenců, kterým byla podána stejná dávka.

Výsledky: na počátku studie mělo 18 kojenců (41 %) zvýšené sérové hladiny PIVKA-II a osm kojenců (18 %) mělo nízkou koncentraci vitamínu K1, ukazující na subklinický deficit vitamínu K. Střední sérové koncentrace vitamínu K1 byly v počátku studie ve skupině s p.o. podáním a i.v. podáním vitamínu K1 podobné (0,92 v.s. 1,15 ng/ml). Po šesti hodinách po intravenózním podání stouply na 139 ng/ml, ale po perorálním podání jen na 1,4 ng/ml.

V poslední jmenované skupině nízká střední hodnota (0,95 ng/ml) a široké rozmezí (<0,15 – 111 ng/ml) sérového vitamínu K1 vyšly ve srovnání s daleko vyššími hladinami (střední hodnota 77, rozmezí 11 – 263 ng/ml) naměřenými u zdravých kojenců, kterým byl podán vitamín K1 ve stejné dávce perorálně, v neprospěch této skupiny, a naznačily nedostatečnou a nepředvídatelnou intestinální absorpci u kojenců s cholestázou.

Závažnost malabsorpce byla taková, že jen 4 z 24 (17 %) kojenců s cholestázou dosáhli postupně se zvyšujícího nárůstu sérového vit. K1 > 10 ng/ml.

Údaje získané z retrospektivní studie naznačují, že je týdenní perorální profylaxe účinná v prevenci VKDB (krvácení z nedostatku vitamínu K). Během časového úseku zavzatého do této studie, od listopadu 1992 do června 2000, se narodilo celkem 507 850 živých dětí. 78 % z nich byla podávána perorální profylaxe a 22 % byla podávána intramuskulární profylaxe; tj. při narození byla perorální profylaxe podána 396 000 novorozencům. Týdenní perorální profylaxe byla doporučena u všech kojenců po tak dlouhou dobu, po jakou byly převážně kojeni. Při narození byly podány 2 mg perorálního vitamínu K ve formě fytomenadionu s následným profylaktickým podáváním vitamínu K jednou týdně; do 3 měsíců věku byl rodiči podáván 1 mg fytomenadionu. Neobjevil se ani jeden případ VKDB, tj. incidence byla 0 – 0,9:100000 (95 % CI).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribuce

Vitamin K se po intramuskulární aplikaci úplně vstřebává. Koncentruje se v játrech, ale neukládá se v nich do zásoby, jeho koncentrace rychle klesá. Velmi malé množství vitamínu K1 se ukládá v tkáních, ale i tam se pomalu rozkládá.

### Biotransformace

Fytomenadion se rychle biotransformuje na polárnější metabolity,

### Eliminace

Fytomenadion se vylučuje do moči ve formě karboxylových kyselin, které jsou konjugovány na glukuronidy. Metabolity vylučované žlučí nebyly identifikovány.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Embryotoxické, cytotoxické, teratogenní a kancerogenní účinky přípravku nejsou známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polysorbát 80

Natrium-acetát

Dihydrát dinatrium-edetátu

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková

## **6.2 Inkompatibility**

V roztoku je přípravek inkompatibilní s dextranem, vitaminem B12, hydantoináty a barbituráty.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti přípravku před otevřením:

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: ampulky z hnědého skla hydrolytické třídy I s etiketou, vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 5 ampulek po 1 ml

10 ampulek po 1 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Likvidace

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení s přípravkem

Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek zlikvidujte.

Před použitím se musí vizuálně zkontrolovat obsah částic, změna zbarvení a nepoškozenost obalu.

Přípravek lze použít pouze tehdy, pokud se jedná o zelenožlutou až hnědožlutou, opalizující až slabě zakalenou tekutinu bez mechanických cizorodých částic.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BB Pharma, Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

86/ 767/ 92-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14.12.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 27.1.2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 7. 2024