

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4.8.*

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Канеовит, 10 мг/мл, эмульсия для внутривенного и внутримышечного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фитоменадион.

Каждый мл эмульсии содержит 10 мг фитоменадиона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий 0,180 мг/мл (эквивалентно 0,0078 ммоль/мл) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Эмульсия для внутривенного и внутримышечного введения

Опалесцирующая или слабо мутная эмульсия зеленовато-желтого или желтого цвета без признаков фазового разделения.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

- Профилактика и лечение кровотечений, обусловленных пониженной свертываемостью крови, вызванной гиповитаминозом или авитаминозом витамина К.
- Лечение геморрагических осложнений после терапии непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином).
- Пониженная коагуляция крови (гипокоагуляция) после длительной обструкции желчных путей, при наличии кишечных заболеваний, связанных с нарушением всасывания, после длительного лечения антибиотиками, сульфаниламидами и салицилатами.
- Гипокоагуляция на ранних стадиях цирроза печени.
- Перед родами, в качестве меры профилактики кровотечений и геморрагических явлений у матери и новорожденного ребенка.
- Терапия геморрагических явлений в неонатальном периоде.
- В хирургии при длительных желчных дренажах и при предоперационной подготовке пациентов с пониженной свертываемостью крови.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**Взрослые пациенты

Кровотечения после терапии непрямыми антикоагулянтами:

В тяжелых случаях 10 – 20 мг (1 – 2 ампулы) препарата Канеовит, разведенного в 5 – 10 мл воды для инъекций или 5 % раствора декстрозы (глюкозы). Разведенный препарат вводят медленно внутривенно. Если кровотечение не останавливается, то через 3 – 4 часа допускается повторное введение препарата. В неотложных ситуациях, выполняют обязательное вливание цельной свежей крови или замороженной плазмы. В более легких случаях, препарат Канеовит вводят внутримышечно. Необходимо помнить, что действие витамина К1 является долговременным, особенно при применении больших

доз, и при одновременном прекращении терапии антикоагулянтами может достигаться максимум за 24 часа, когда возможно нежелательное увеличение свертываемости крови. По этой причине рекомендуется действовать осторожно, если это возможно, применять препарат перорально или вводить внутримышечно и в низких дозах, чтобы избежать у пациента новых тромбоэмболических осложнений в связи с быстрым увеличением концентрации факторов свертывания крови.

Профилактика и лечение кровотечений при болезнях желчных путей и печени:

При умеренном снижении факторов свертывания, применяют 5 – 10 мг препарата Канеовит внутримышечно, 3 раза в неделю. При более тяжелом снижении свертываемости крови, а также при открытых кровотечениях, применяют 1 – 2 ампулы внутримышечно, 1 – 2 раза в сутки до нормализации уровня протромбинового комплекса. При менее развитых стадиях цирроза печени, вводят внутримышечно 20 – 30 мг препарата Канеовит, 3 раза в неделю.

Профилактика кровотечений перед хирургическими вмешательствами у пациентов с пониженной концентрацией коагуляционных факторов:

Перед ургентными хирургическими вмешательствами, применяют внутривенно от 5 мг до 20 мг (0,5 – 2 ампулы) препарата Канеовит; в менее экстренных случаях, используют внутримышечно 10 – 20 мг в сутки.

Другие кровотечения:

При пониженной концентрации факторов II, VII и X, и при кровотечениях различного происхождения применяют 1 – 2 ампулы внутримышечно до нормализации параметров коагуляции и полного прекращения кровотечения. Максимальная разовая доза составляет 20 мг, максимальная суточная доза препарата Канеовит составляет 40 мг (независимо от способа применения!).

Примечание:

При выполнении внутривенного введения, эмульсию перед инъекцией необходимо развести в пропорции 1:5 (используя воду для инъекций или 5% раствор декстрозы (глюкозы)). Разведенную эмульсию следует вводить медленно, в объеме примерно 1 мл в течение 20 секунд.

Дети и подростки (до 18 лет):

Новорожденные (при внутриутробном возрасте плода не менее 36 недель):

Вводят 1 мг внутримышечно, при рождении или сразу после рождения.

Недоношенные (внутриутробный возраст плода менее 36 недель, масса тела не менее 2,5 кг) и новорожденным из группы повышенного риска развития кровотечений (недоразвитость плода, асфиксия плода при рождении, застойная желтуха, расстройство глотания, введение матери антикоагулянтов или противосудорожных препаратов):

Однократно вводят 1 мг при рождении или сразу после рождения, внутримышечно или внутривенно. Количество последующих доз и периодичность дозирования зависят от статуса коагуляции.

Недоношенные (внутриутробный возраст плода менее 36 недель, масса тела менее 2,5 кг):

Однократно вводят 0,4 мг/кг (эквивалентно 0,04 мл/кг) при рождении или сразу после рождения, внутримышечно или внутривенно.

Не следует превышать указанный размер парентеральных доз. Количество последующих доз и периодичность дозирования зависят от статуса коагуляции.

Существуют данные, подтверждающие недостаточную эффективность пероральной профилактики у пациентов с холестатическим заболеванием печени и нарушением всасывания (мальабсорбция), установленными в качестве основных заболеваний (подробная информация изложена в пункте 5.1.).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

При расчетах и определении размера педиатрической дозы на основании массы тела ребенка, необходимо проявлять предельную аккуратность и точность (достаточно часто допускаются ошибки порядка, т.е. расчетная доза отличается от предписанной в 10 раз).

В следующей таблице указаны рекомендованные дозы для недоношенных детей, которым введение препарата Канеовит показано для профилактики кровотечений, обусловленных дефицитом витамина К (при рождении или сразу после рождения).

Масса тела ребенка	Доза витамина К при рождении	Объем введения
1 кг	0,4 мг	0,04 мл
1,5 кг	0,6 мг	0,06 мл
2 кг	0,8 мг	0,08 мл
2,5 кг	1,0 мг	0,1 мл
более 2,5 кг	1,0 мг	0,1 мл

Для новорожденных детей на грудном вскармливании рекомендуется пероральное введение дополнительных доз лекарственного препарата; вместе с тем, необходимо учитывать ограниченный объем данных по безопасности и эффективности применения таких последующих доз (подробная информация изложена в пункте 5.1.).

Способ применения

Внутримышечно или внутривенно.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к фитоменадиону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Канеовит следует назначать с осторожностью пациентам с поздними стадиями заболеваний печени.

Перед назначением, следует всесторонне оценить отношение потенциальных рисков и ожидаемой пользы применения препарата Канеовит у пациентов с установленным дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, учитывая тот факт, что витамин К способен вызывать разрушение эритроцитов.

При выполнении биохимических анализов крови, необходимо учитывать, что фитоменадион повышает уровень сывороточного билирубина.

Препарат Канеовит не является универсальным антикоагулянтом, и с этой точки зрения, его применение при кровотечениях, вызванных другими факторами, отличными от указанных в настоящем документе (например, при терапии кровотечений гинекологической природы), может оказаться нецелесообразным или неуместным.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл раствора, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Витамин K1 (фитоменадион) противодействует эффекту пероральных антикоагулянтов – антагонистов витамина K (таких как варфарин, аценокумарол, фениндион).

Препараты группы сульфонамидов, хинин: при совместном приеме с препаратом Канеовит возможно усиление гемолитического эффекта.

При одновременном приеме препарата Канеовит и сульфонамидов у новорожденных увеличивается риск кумуляции билирубина в структурах головного мозга (повышается вероятность развития так называемой ядерной желтухи).

При одновременном приеме колестирамина с препаратом Канеовит возможно снижение показателей всасывания витамина K1 из желудочно-кишечного тракта.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Фитоменадион проникает через плаценту.

Данные о применении фитоменадиона у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Применение фитоменадиона во время беременности возможно только если потенциальная польза превышает возможный риск для плода.

Лактация

Фитоменадион в незначительных количествах проникает в грудное молоко.

У недоношенных и новорожденных ферментативная система печени недостаточно развита и, следовательно, могут возникнуть ядерная желтуха, желтуха и гемолитическая анемия в следствии биотрансформации фитоменадиона в печени.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии препарата Канеовит на фертильность у людей.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Канеовит не оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не часто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Побочные действия указаны ниже, в зависимости от классов систем органов и частоты.

Классы систем органов (Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности)	Частота	Побочные действия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Неизвестно	Гемолитическая анемия*
Нарушения со стороны сердца	Неизвестно	Цианоз
Нарушения со стороны сосудов	Неизвестно	Циркуляторный коллапс
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов	Неизвестно	Бронхоспазм

грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Не часто	Кожная сыпь
	Неизвестно	Гипергидроз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Не часто	Реакция в месте введения, воспаление в месте введения, боль в месте введения
	Неизвестно	Желтуха новорожденных

* недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Адрес: 109012, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30 pharm@roszdravnadzor.ru http://www.roszdravnadzor.ru/
Республика Армения «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна» АОЗТ Адрес: Армения, Ереван, 0051, пр. Комитаса, 49/4 Тел.: (+37460) 830073, (+37410) 230896 http://www.pharm.am
Республика Казахстан РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20 Тел.: 8 (7172) 78-99-11 farm@dari.kz http://dari.kz
Республика Беларусь Министерство здравоохранения Республики Беларусь «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Адрес: 220037 г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а Тел.: +375-17-299-55-14 (приемная) rceth@rceth.by http://www.rceth.by
Кыргызская Республика Департамент лечебного обеспечения и медицинской техники

Адрес: г. Бишкек, ул. 3-я лин., д. 25
www.pharm.kg/
kg.pharmacovigilance@gmail.com

4.9. Передозировка

Симптомы

Токсичность фитоменадиона низкая и при передозировке, как правило, никаких серьезных симптомов не возникает. Внутривенное введение фитоменадиона может вызвать развитие острой реакции гиперчувствительности или анафилактическую реакцию, которая проявляется приливами, потливостью, болью в груди, затрудненным дыханием, цианозом, бронхоспазмом и сердечно-сосудистым коллапсом. Эти реакции вероятно вызваны высвобождением гистамина вспомогательными веществами, т.к. действующее вещество не вызывает его.

У новорожденных, особенно недоношенных детей, высокая доза может привести к развитию анемии. Также существует риск возникновения ядерной желтухи, вызванной высвобождением билирубина из связанного альбумина.

Лечение

При передозировке лечение не требуется, потому что период полувыведения фитоменадиона короткий (1,2-3,5 часа).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; витамин К и другие гемостатические средства; витамин К.

Код АТХ: B02BA01.

Механизм действия

Витамин К1 (фитоменадион) является прокоагулянтным фактором. Являясь компонентом карбоксилазной системы печени витамин К1 участвует в посттрансляционном карбоксилировании факторов свертывания крови II (протромбин), VII (проконвертин), IX (тромбопластиновый компонент плазмы) и X (фактора Стюарта-Прауэра).

Фармакодинамические эффекты

Профилактическое и терапевтическое использование витамина К1 основано на его важной роли в выработке факторов свертывания в печени и на благоприятном воздействии при авитаминозе витамина К1 после нарушения кишечной флоры антибиотиками и химиотерапевтическими средствами. Основная функция витамина К заключается в его участии в биосинтезе протромбина (фактор II), проконвертина (фактор VII), тромбопластинового компонента плазмы (кристмас-фактор или фактор IX) и фактора Стюарта-Прауэра (фактор X).

Введение витамина К1, который способствует синтезу вышеуказанных факторов свертывания в печени, может реверсировать аномальный статус коагуляции и кровотечение из-за дефицита витамина К1.

Витамин К1 является антагонистом антикоагулянтов кумаринового типа, т.е. фенпрокумона. Однако он не нейтрализует активность гепарина.

Витамин К1 неэффективен при наследственной гипопротромбинемии или гипопротромбинемии, вызванной тяжелой печеночной недостаточностью.

Клиническая эффективность и безопасность

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование включало 44 новорожденных (в возрасте 1-26 недель) с конъюгированной гипербилирубинемией (идиопатический неонатальный гепатит - 17 пациентов, атрезия желчевыводящих путей - 13, холестаз полного парентерального питания - 3, синдром Алажиля - 2, дефицит альфа-1-антитрипсина - 2, синдром застойной желчи - 2 и 5 прочих диагнозов

(фруктоземия, галактоземия, киста холедоха, некротизирующий энтероколит, цитомегаловирусный гепатит).

Проведено сравнение фармакокинетики и эффективности пероральной и внутривенной профилактики смешанным мицеллярным витамином К у детей с холестатическим заболеванием печени. Основными показателями были сывороточные концентрации витамина К1 и недокарбоксилированного протромбина (PIVKA-II) до и в течение 4 дней после однократного введения смешанного мицеллярного К1 1 мг внутривенно или 2 мг перорально. Было также проведено сравнение между уровнями К1 через 24 ч после перорального введения и уровнями 14 здоровых новорожденных, получавших ту же дозу. Результаты: при поступлении 18 детей (41%) имели повышенный уровень сывороточного PIVKA-II, а 8 (18%) имели низкие концентрации К1, что свидетельствует о недостаточности витамина К в субклинических условиях. Средние концентрации К1 в сыворотке крови были одинаковыми в пероральной и внутривенной группах на исходном уровне (0,92 против 1,15 нг/мл), повышаясь до 139 нг/мл через 6 ч после внутривенного введения К1, но только до 1,4 нг/мл после перорального приема. В последней группе низкое медианное значение (0,95 нг/мл) и широкий диапазон (<0,15–111 нг/мл) сывороточного К1 отрицательно сравнивались с гораздо более высокими уровнями (медиана 77, диапазон 11–263 нг/мл), наблюдаемыми у здоровых детей, получавших такую же пероральную дозу, с предполагаемым нарушением и неустойчивой кишечной абсорбцией у детей с холестазом. Тяжесть мальабсорбции была такой, что только у 4/24 (17%) наблюдалось повышение уровня К1 в сыворотке >10 нг/мл. Данные ретроспективного исследования показывают, что еженедельная пероральная профилактика была эффективной в профилактике кровотечений вследствие дефицита витамина К. Всего родилось 507 850 живых детей в течение периода исследования, с ноября 1992 года по июнь 2000 года. Из них 78% и 22% получали пероральную и внутримышечную профилактику соответственно; около 396 000 новорожденных получили пероральную профилактику при рождении. Еженедельная пероральная профилактика была рекомендована для всех детей, если они были преимущественно на грудном вскармливании. Пероральная профилактика витамином К при рождении 2 мг фитоменадиона с последующей еженедельной пероральной профилактикой витамином К; 1 мг детям вводили родители в возрасте до 3 месяцев. Случаев кровотечений вследствие дефицита витамина К выявлено не было, т.е. частота составляла 0–0,9:100000 (95% ДИ).

Во время реакции гамма-карбоксилирования витамин К1 превращается в биологически неактивный метаболит витамин К1 2,3-эпоксид. Эпоксид восстанавливается обратно в витамин при помощи микросомального эпоксид редуктазом и циклическое взаимопревращение витамина и эпоксида считается за цикл витамина К-эпоксид.

Считается, что варфарин действует путем ингибирования эпоксид редуктазы, приводя к ингибированию синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X.

Предрасположенность и фармакологический ответ, к одной внутривенной дозе витамина К1 (10 мг) были изучены на примере 11 пациентов на исследовании ежедневной терапии варфарином. Фармакокинетика витамина К1 в случае с пациентами была похожа на ту, о которых сообщалось ранее у здоровых добровольцев, с конечным периодом полувыведения 1,7 час. Все пациенты принимали варфарин не менее 3 месяцев. Концентрация Варфарина в плазме в спокойном состоянии варьировала от 0.5 до 1.4 мкг/мл. Активность протромбинового комплекса варьировала от 15 до 28.5%. Наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность фармакодинамического ответа, выражалась она активностью протромбинового комплекса и фактора VII. Максимальные значения для активности протромбинового комплекса и фактора VII были достигнуты через 24-96 ч и 24-48 ч соответственно после введения витамина К1. Витамин К1 (10 мг) обладает длительным действием (> 168 ч) с точки зрения синтеза фактора свертывания крови у пациентов принимающих

варфарин в устойчивом состоянии. Все пациенты, принимающие варфарин, имели измеримые уровни (С_{ртаХ} 0,3-1,2 мкг/мл) витамина К1 2,3-эпоксида. Была выявлена значимая корреляция между фармакодинамическим ответом, выраженным изменением в % активности протромбинового комплекса и площади под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" для 2,3-эпоксида витамина К1 ($P < 0.05$)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

При внутримышечном введении витамин К полностью всасывается. Он концентрируется в печени, но не накапливается, его концентрация быстро уменьшается. В тканях содержится очень небольшое количество витамина К, но он также медленно разлагается.

Биотрансформация

Фитоменадион быстро трансформируется до более полярных метаболитов.

Элиминация

Фитоменадион выводится с мочой в виде карбоновых кислот, конъюгированных с глюкуронидами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 80

Натрия ацетат

Динатрия эдетата дигидрат

Хлористоводородная кислота

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Канеовит в растворе несовместим с декстраном, витамином В12, гидантоинами и барбитуратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке (пачка).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы из темного стекла (I гидролитический класс) с точкой излома.

По 5 ампул в ПВХ ячейки. 1 ячейку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата, или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Препарат должен быть введен немедленно после вскрытия упаковки.

Перед введением препарат необходимо проверить визуально на наличие частиц, изменение цвета и целостность упаковки.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ОДА Фарма», 123112, Россия, Москва, Пресненская набережная, д. 12, помещ.
10/45, офис 347.
Тел.: +7 (495) 222-01-30
Адрес электронной почты: support@odapharma.com

7.1. Представитель Держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОДА Фарма»

123112, Россия, Москва, Пресненская набережная, д. 12, помещ. 10/45, офис 347.

Тел.: +7 (495) 222-01-30

Адрес электронной почты: fn@odapharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Канеовит доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://ees.eaeunion.org/>.