

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

Фитоменадион, 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 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Эмульсия для внутривенного и внутримышечного введения.

Эмульсия зеленовато-жёлтого или жёлтого цвета.

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

Препарат Фитоменадион показан к применению у взрослых, подростков и детей с момента рождения (в том числе и недоношенных).

- Профилактика и лечение кровотечений, обусловленных пониженной свёртываемостью 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 ребёнка.
- Терапия геморрагических явлений в неонатальном периоде.
- В хирургии при длительных желчных дренажах и при предоперационной подготовке пациентов с пониженной свёртываемостью крови.

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

Кровотечения после терапии непрямыми антикоагулянтами:

В тяжёлых случаях вводят внутривенно 10–20 мг (1–2 ампулы) препарата Фитоменадион.

Эмульсию перед внутривенным введением необходимо развести в пропорции 1:5 (используя воду для инъекций или 5% раствор декстрозы (глюкозы)). Разведённую эмульсию следует вводить медленно, со скоростью примерно 1 мл в течение 20 секунд.

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 лёгких случаях, препарат Фитоменадион 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 свёртываемости крови. По этой причине рекомендуется действовать осторожно и, если это возможно, применять препарат перорально или вводить внутримышечно в низких дозах, чтобы избежать у пациента новых тромбоэмболических осложнений в связи с быстрым увеличением концентрации факторов свёртывания крови.

Профилактика и лечение кровотечений при болезнях желчных путей и печени:

При умеренном снижении факторов свёртывания применяют 5–10 мг (0,5–1 ампулы) препарата Фитоменадион внутримышечно 3 раза в неделю. При более тяжёлом снижении свёртываемости крови, а также при открытых кровотечениях, применяют 10–20 мг (1–2 ампулы) внутримышечно, 1–2 раза в сутки до нормализации уровня протромбинового комплекса. При менее тяжёлых стадиях цирроза печени вводят внутримышечно 20–30 мг препарата Фитоменадион 3 раза в неделю.

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

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

Другие кровотечения:

При пониженной концентрации факторов II, VII и X, и при кровотечениях различного происхождения применяют 10–20 мг (1–2 ампулы) внутримышечно до нормализации параметров коагуляции и полного прекращения кровотечения. Максимальная разовая доза составляет 20 мг, максимальная суточная доза препарата Фитоменадион составляет 40 мг (независимо от способа введения!).

Дети

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/мг) при рождении или сразу после рождения, внутримышечно или внутривенно.

Не следует превышать указанный размер парентеральных доз. Количество последующих доз и периодичность их 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 (см. раздел 5.1.).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

При расчётах 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 Фитоменадион 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 (см. раздел 5.1.).

Способ применения

Внутримышечно или после разведения (в пропорции 1:5, используя воду для инъекций или 5% раствор декстрозы (глюкозы)) внутривенно медленно, со скоростью примерно 1 мл в течение 20 секунд.

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 Фитоменадион следует назначать с осторожностью пациентам с поздними стадиями заболеваний печени.

Перед назначением, следует всесторонне оценить отношение потенциальных рисков и ожидаемой пользы применения препарата Фитоменадион 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 Фитоменадион 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 эмульсии, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Витамин К₁ (фитоменадион) противодействует эффекту пероральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К (таких как варфарин, аценокумарол и фениндион).

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

При одновременном приеме препарата Фитоменадион 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 Фитоменадион возможно снижение всасывания витамина К₁ 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.

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, могут возникнуть ядерная желтуха, желтуха и гемолитическая анемия в следствии биотрансформации фитоменадиона в печени.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не часто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (невозможно

оценить по имеющимся данным).

Классы системно-органной классификации	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 грудной клетки и средостения	Неизвестно	Бронхоспазм
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь
	Неизвестно	Гипергидроз
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Реакция в месте введения, воспаление в месте введения, боль в месте введения, флебит 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Токсичность фитоменадиона низкая и при передозировке, как правило, никаких серьезных симптомов не возникает. Случаи гипervитаминоза К₁ не известны. Внутривенное введение фитоменадиона может вызвать развитие острой реакции, 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.

Эффективность повторного введения антикоагулянтов может быть нарушено после передозировки фитоменадиона.

Лечение

При передозировке лечение не требуется, в виду достаточно короткого периода полувыведения (T_{1/2}) фитоменадиона.

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 свёртывания 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 свёртывания в печени и на благоприятном воздействии при авитаминозе 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 свёртывания 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.

Начало действия наступает примерно через 1-3 часа после внутривенного введения и через 4-6 часов после приема внутрь.

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 K_1 , 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) сыровоточного K_1 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 K_1 в сыворотке >10 нг/мл. Данные ретроспективного исследования показывают, что еженедельная пероральная профилактика была эффективной в профилактике VKDB (кровотечение вследствие дефицита витамина K). 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 396000 новорожденных получили пероральную профилактику при рождении. Еженедельная пероральная профилактика была рекомендована для всех детей, если они были преимущественно на грудном вскармливании. Пероральная профилактика витамином K при рождении 2 мг фитоменадиона с последующей еженедельной пероральной профилактикой витамином K; 1 мг детям вводили родители в возрасте до 3 месяцев. Случаев VKDB выявлено не было, т.е. частота составляла 0–0,9:100000 (95% ДИ).

Во время реакции гамма-карбоксилирования витамин K_1 превращается в биологически неактивный метаболит витамин K_1 2,3-эпоксид. Эпоксид восстанавливается обратно в витамин при помощи микросомальной эпоксид редуктазы и циклическое взаимопревращение витамина и эпоксида считается за цикл витамина K-эпоксид.

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

Предрасположенность и фармакологический ответ, к одной внутривенной дозе витамина K_1 (10 мг) были изучены на примере 11 пациентов на исследовании ежедневной терапии варфарином. Фармакокинетика витамина K_1 в случае с пациентами была похожа на ту, о которых сообщалось ранее у здоровых добровольцев, с конечным $T_{1/2}$ 1,7 часа. 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 K_1 . Витамин K_1 (10 мг) обладает длительным действием (> 168 ч) с точки зрения синтеза фактора свёртывания крови у пациентов принимающих варфарин в устойчивом состоянии. Все пациенты, принимающие варфарин, имели измеримые уровни витамина K_1 2,3-эпоксида. Была выявлена значимая корреляция между фармакодинамическим ответом, выраженным изменением активности протромбинового комплекса и площади под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость "концентрация — время" для 2,3-эпоксида витамина K_1 ($P < 0.05$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутримышечном введении витамин К полностью всасывается.

Распределение

Витамин К концентрируется в печени, но не накапливается, поскольку 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 (фитоменадион-2,3-эпоксид).

Элиминация

Фитоменадион выводится с мочой в виде карбоновых кислот, конъюгированных с глюкуро-нидами. $T_{1/2}$ фитоменадиона — 1,2–3,5 часа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 80

Натрия ацетат безводный

Динатрия эдетата дигидрат

Хлористоводородная кислота

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Фитоменадион в виде эмульсии несовместим с декстраном, витамином В₁₂, гидантоинами и барбитуратами.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препара-тами, за исключением упомянутых в подразделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Лекарственный препарат после разведения не подлежит хранению и должен быть введен не-медленно после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (ампулы в пачке) для того, чтобы защитить от света. Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в подразделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы из темного стекла (I гидролитический класс) с кольцом излома и/или точкой надлома. На каждую ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной (ПВХ) или по-лиэтилентерефталатной (ПЭТ).

1 контурную ячейковую упаковку по 5 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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.

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

Препарат должен быть введен немедленно после вскрытия упаковки.

Эмульсию перед внутривенным введением необходимо развести в пропорции 1:5, используя воду для инъекций или 5% раствор декстрозы (глюкозы).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: +7 (495) 984-28-40, +7 (495) 984-28-41.

Адрес электронной почты: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел./факс: +7 (495) 984-28-40 / +7 (495) 984-28-41.

Адрес электронной почты: info@mirpharm.ru

Контакты для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47

Адрес электронной почты: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фитоменадион доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>. Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза (<https://eec.eaeunion.org>).