

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**KA-VIT[®] Tropfen**

20 mg/ml, Emulsion zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Phytomenadion (Vitamin K₁)

1 ml Emulsion zum Einnehmen (20 Tropfen) enthält 20 mg Phytomenadion (Vitamin K₁).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare oder schwach trübe, gelbe Emulsion zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Gesichertes Anwendungsgebiet für KA-VIT Tropfen ist ausschließlich die Therapie von Vitamin-K-Mangelzuständen sowie die Prävention von Vitamin-K-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

Dazu gehören:

- Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt,
- Vitamin-K-Prophylaxe für das Neugeborene durch Vitamin-K-Gabe an Schwangere vor der Entbindung, die Antikonvulsiva und Tuberkulostatika oder Cumarinderivate eingenommen hatten,
- Vitamin-K-Prophylaxe bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vitamin-K-Mangels, sobald der Quick-Wert unter die Normgrenze abfällt,
- Vitamin-K-Therapie bei Patienten mit Vitamin-K-Mangelblutungen, die zumeist mit einem Quick-Wert unter 10% einhergehen. Die Vitamin-K-Mangelblutung kann durch einen echten Vitamin-K-Mangel oder durch eine zu hohe Dosierung von Cumarinderivaten verursacht sein.

Hinweise auf Risikofaktoren

Risikofaktoren sind bei Neugeborenen und Säuglingen:

- Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (Antikonvulsiva, Tuberkulostatika und Cumarinderivate) während der Schwangerschaft und Stillzeit,
- Früh- und Mangelgeburt, komplizierte Geburt, später Fütterungsbeginn, ausschließliche Muttermilchernährung und unzureichende Fütterung.

Risikofaktoren sind beim Säugling, älteren Kind und beim Erwachsenen:

- Malabsorptionssyndrome, parenterale Ernährung, Cholestase (Gallengangsatresie, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose, Cytomegalie-Virus-Infektion, Verschlussikterus),

- Pankreaserkrankungen, A-β-Lipoproteinämie, Therapie mit Antibiotika (insbesondere Cephalosporine), Sulfonamiden oder Salicylaten.

Hinweise auf Mangelerscheinungen:

Vitamin-K-Mangelerscheinungen können entweder durch einen echten Mangel an Vitamin K (z. B. alimentär oder resorptiv) oder bei therapeutischer Anwendung von Cumarinderivaten oder durch verschiedene Inhibitoren der Vitamin-K₁-Epoxidreduktase hervorgerufen werden. Sie äußern sich klinisch in Form von Blutungssymptomen wie Hämatomen, Melaena (Teerstuhl), Hämaturie und Blutungen des ZNS.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungProphylaktische Anwendung:

Gesunde Neugeborene ab der 36. Schwangerschaftswoche

Neugeborene dieser Altersklasse erhalten 2 mg oral (entspr. 2 Tropfen KA-VIT) bei oder kurz nach der Geburt (U1). Danach sollte eine weitere Dosis von 2 mg an einem Tag im Zeitraum vom 3. bis 10. Lebenstag (U2) folgen. Eine dritte Dosis von 2 mg sollte in der 4. bis 5. Lebenswoche (U3) verabreicht werden. Bei ausschließlich mit Formulanahrung ernährten Säuglingen kann die dritte Dosis entfallen.

Frühgeborene vor der 36. Schwangerschaftswoche und Reifgeborene mit Risikofaktoren

(z. B. Frühgeborene, Asphyxie bei der Geburt, cholestatischer Ikterus, Schluckstörungen, Neugeborene von Müttern, die mit Antikoagulantien oder Antiepileptika behandelt werden)

Diese Kinder sollten kurz nach der Geburt eine Dosis Vitamin K intramuskulär oder intravenös erhalten. Dafür stehen andere Vitamin-K-Darreichungsformen zur Verfügung; KA-VIT ist für die i.m. bzw. i.v. Gabe nicht geeignet.

Es gibt Hinweise, dass eine orale Prophylaxe bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen und Malabsorptions-Syndrom nicht ausreichend ist (s. Abschnitt 5.1)

Therapeutische Anwendung:

Bei Patienten mit Vitamin-K-Mangelblutungen soll nach Wirkung dosiert werden:

- Bei leichteren Blutungen genügt eine Dosis von 1 bis 5 mg Phytomenadion (entspr. 1 bis 5 Tropfen KA-VIT) für Säuglinge und Erwachsene.
- Bei Patienten mit Vitamin-K-Mangelblutungen infolge Überdosierung von Cumarinderivaten, die leichtere Blutungen aufweisen, genügt meist das Absetzen des Antikoagulans.
- Bei mittelschweren Blutungen wird die Gabe von 5 bis 10 mg Phytomenadion (entspr. 5 bis 10 Tropfen KA-VIT) einen ausreichenden Anstieg des Prothrombin-komplexes herbeiführen.

Die Einnahme von KA-VIT Tropfen sollte zusammen mit etwas Flüssigkeit erfolgen.

Hinweis zur Labordiagnostik eines Vitamin-K-Mangels:

Labordiagnostisch ist ein Vitamin-K-Mangel anzunehmen, wenn der Quick-Wert deutlich erniedrigt ist. Er ist wahrscheinlich existent, wenn die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erniedrigt sind oder deren inaktive acarboxylierte Vorstufen (PIVKA) nachweisbar sind. Ein Vitamin-K-Mangel ist bewiesen, wenn diese abnormalen Laborwerte sich nach Vitamin-K-Gabe normalisieren (Koller-Test).

Hinweise zum Vorkommen natürlicher Vitamin-K-Quellen:

Vitamin K₁ findet sich vorwiegend in grünen Blättern verschiedener Kohlarten, Brennnesseln, Luzerne und Spinat, ebenso in Früchten (z. B. Tomaten, Erdbeeren, Hagebutten) sowie in Muskelfleisch, Leber, Milch und Eiern. Der Tagesbedarf liegt bei mindestens 1 bis 2 µg/kg Körpergewicht beim Erwachsenen und älteren Kind, beim Säugling bei etwa 10 bis 20 µg/kg KG. Der Bedarf wird durch die tägliche Nahrung gedeckt, z. B. enthalten jeweils 100 g Tomaten bis zu 400 µg, Kopfsalat 700 µg und Leber 600 µg Vitamin K₁. Marginal ist die exogene Vitamin-K-Zufuhr bei vollgestillten Säuglingen.

4.3 Gegenanzeigen

KA-VIT Tropfen dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Phytomenadion oder einem der sonstigen Bestandteile.

Bei auf Cumarinderivate eingestellten Patienten, die zur Aufhebung der Wirkung dieser Verbindungen KA-VIT Tropfen erhalten, ist zu bedenken, dass sich die Gerinnungseigenschaften des Blutes ändern und damit die Gefahr einer Thrombose entstehen kann, weil die gerinnungsfördernden Faktoren schneller durch Vitamin K₁ aktiviert werden als die gerinnungshemmenden Faktoren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine besonderen Hinweise oder Maßnahmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

KA-VIT Tropfen heben die Wirkung von oralen Antikoagulantien auf.

Cumarinderivate hemmen im Vitamin-K-Zyklus die Epoxidreduktase und damit die Cofaktorfunktion des Vitamin K bei der Carboxylierungsreaktion.

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

Cephalosporine mit der N-Methylthio-tetrazolgruppe inhibieren die Vitamin-K-Epoxidreduktase und somit die Vitamin-K-Wirkung.

Antikonvulsiva wie Phenobarbital und Diphenylhydantoin (Phenytoin) sowie die Tuberkulostatika Isoniazid (INH) und Rifampicin können bei Neugeborenen, deren Mütter diese Arzneimittel während der Schwangerschaft eingenommen haben, am ersten Lebenstag Vitamin-K-Mangelblutungen verursachen.

Chronischer Gebrauch von Mineralölen (z.B. Paraffinum liquidum) sowie die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin oder Azathioprin erschweren die Resorption von Vitamin K₁.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Vitamin K₁ passiert die Plazenta nur in geringem Maße und geht in die Muttermilch über.

Bisherige Erfahrungen bei der Anwendung von Vitamin K₁ bei schwangeren und stillenden Frauen in therapeutischer Dosierung haben keine den Feten bzw. das Kind schädigende Wirkung gezeigt.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In sehr seltenen Fällen wurden gegenüber dem Wirkstoff Phytomenadion allergische Reaktionen beobachtet.

4.9 Überdosierung

Auch nach massiver Überdosierung sind bisher keine toxischen Erscheinungen bekannt geworden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Vitamin K
ATC-Code: B02BA01

Phytomenadion ist ein fettlösliches Vitamin.

Vitamin K wirkt in den Mikrosomen der Hepatozyten als Cofaktor der mikrosomalen Glutamylcarboxylase. Dazu muss Vitamin K in seiner reduzierten Form als Hydrochinon vorliegen und NADPH in den Lebermikrosomen als Reduktionsmittel vorhanden sein. Zur Carboxylierungsreaktion der Vitamin-K-abhängigen Proteine wird Hydrochinon mit Hilfe des mikrosomalen Carboxylasesystems und unter Anwesenheit von O₂ und CO₂ in das 2,3-Epoxid umgewandelt, das wiederum durch eine Epoxidreduktase zu nativem Vitamin K reduziert wird. Vitamin-K-Antagonisten der Cumarin-Reihe können diese Epoxidreduktase hemmen.

Durch die Carboxylierung können die Vitamin-K-abhängigen Proteine Calcium-Ionen binden. Zu den relevanten Vitamin-K-abhängigen Proteinen gehören die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Die gerinnungshemmenden Faktoren Protein C, S und Z sind ebenfalls Vitamin-K-abhängig.

Weitere Vitamin-K-abhängige, aber gerinnungsneutrale Proteine wurden u.a. aus Knochen (Osteocalcin), Zähnen, Nieren, Leber, Placenta und Pankreas isoliert. Ohne Vitamin K liegen diese Proteine als unwirksame Acarboxy-Vorstufen, früher PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonist) genannt, vor. Der Nachweis solcher Acarboxy-Vorstufen (z.B. von PIVKA-II = Acarboxyform von Prothrombin) gilt als wichtiger Hinweis für einen Vitamin-K-Mangel.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

In eine prospektive, kontrollierte und randomisierte Studie wurden 44 Kinder im Alter von 1 bis 26 Wochen mit konjugierter Hyperbilirubinämie eingeschlossen (17 Patienten mit idiopathischer Neugeborenenhepatitis, 13 Patienten mit biliärer Atresie, 3 Patienten mit Cholestase bei total-parenteraler Ernährung, 2 Patienten mit Alagille-Syndrom, 2 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, 2 Patienten mit Gallenpfropfsyndrom, 5 Patienten mit verschiedenen weiteren Diagnosen (Fructosämie, Galactosämie, Choledochuszyste, nekrotisierende Enterokolitis, Cytomegalie-Virushepatitis)). In dieser Studie wurde die Pharmakokinetik sowie die Wirksamkeit der oralen im Vergleich zur intravenösen Prophylaxe von Vitamin K (Mischmizellen) bei Kindern mit cholestatischen Lebererkrankungen untersucht.

Als Haupt-Zielparame-ter wurden die Serumkonzentrationen von Vitamin K₁ und der Acarboxy-Vorstufe PIVKA-II vor und bis zu 4 Tage nach einer Einzelgabe von Vitamin K₁ (Mischmizellen), 1 mg intravenös bzw. 2 mg oral, bestimmt. Daneben wurden die Vitamin K₁-Serumspiegel der eingeschlossenen Patienten 24 Stunden nach der Einnahme von Vitamin K₁ mit denen von 14 gesunden Neugeborenen verglichen, die die gleiche Dosis erhielten.

Ergebnis: Zu Studienbeginn hatten 18 Kinder (41 %) erhöhte PIVKA-II- und 8 Kinder (18 %)

niedrige Vitamin K₁-Serumkonzentrationen als Anzeichen für einen subklinischen Vitamin K-Mangel. Der mediane Ausgangsspiegel von Vitamin K₁ war in der oral behandelten und der intravenös behandelten Gruppe vergleichbar (0,92 bzw. 1,15 ng/ml). Sechs Stunden nach der intravenösen Vitamin K₁-Gabe stieg die Serumkonzentration auf 139 ng/ml an, nach oraler Gabe dagegen nur auf 1,4 ng/ml. In der oral behandelten Studien-Gruppe wurden niedrige mediane Vitamin K₁-Serumspiegel (0,95 ng/ml) mit einer breiten Streuung (< 0,15-111 ng/ml) festgestellt, während gesunde Säuglinge, die die gleiche orale Dosis erhielten, wesentlich höhere Spiegel aufwiesen (Median 77, Bereich 11-263 ng/ml). Dies weist auf eine verringerte und variable enterale Resorption bei cholestatischen Neugeborenen bzw. Säuglingen hin. Das Ausmaß der Malabsorption zeigte sich darin, dass es nur bei 4 von 24 Patienten (17 %) zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Vitamin K₁ um > 10 ng/ml kam.

Die Daten einer retrospektiven Studie weisen darauf hin, dass einer Vitamin K-Mangelblutung durch eine wöchentliche orale Prophylaxe wirksam vorgebeugt wird. Von den insgesamt 507.850 während der Studienphase von November 1992 bis Juni 2000 lebend geborenen Kindern erhielten 78 % eine orale und 22 % eine intramuskuläre Prophylaxe; d.h. etwa 396.000 Neugeborene erhielten postnatal eine orale Prophylaxe. Für alle Kinder wurde eine wöchentliche orale Prophylaxe empfohlen, so lange diese hauptsächlich gestillt wurden. Nach der Geburt wurden 2 mg Vitamin K oral verabreicht, gefolgt von einer wöchentlichen oralen Vitamin K Prophylaxe (1 mg) bis zu einem Alter von 3 Monaten. Es trat kein Fall einer Vitamin K-Mangelblutung auf, d.h. die Inzidenz lag bei 0-0,9 pro 100.000 (95 % Konfidenzintervall).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung

Vitamin K₁ wird aus dem Darm resorbiert. Zur Resorption sind wegen der Fettlöslichkeit Gallensäuren und Pankreaslipase erforderlich. Im Blut wird Vitamin K₁ an Lipoproteine, vorwiegend an die "very low density lipoproteins" (VLDL), gebunden transportiert.

Bei Neugeborenen wurde nach oraler Applikation von 1 mg Vitamin K₁ der Plasma-Spitzenwert nach 4 Stunden mit 73 ng/ml gemessen. Der Normwert bei Erwachsenen liegt bei etwa 1 ng/ml.

Vitamin K₁ wird vor allem in der Leber, in geringerem Maße in den Nebennieren, in der Lunge, im Knochenmark, in den Nieren und Lymphknoten angereichert.

Vitamin K₁ passiert die Placenta nur in geringem Umfang.

Vitamin K₁ wird hauptsächlich über die Galle mit den Fäzes, z.T. auch über den Urin, ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den üblichen Studien zur akuten Toxizität, chronischen Toxizität und Genotoxizität deuten auf kein Gefährdungspotential für den Menschen hin.

Langzeitstudien zur Untersuchung eines kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

Im Tierversuch wurde Vitamin K₁ nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat
Polysorbat 80
Sorbinsäure
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre (im unversehrten Behältnis).

Haltbarkeit nach Anbruch der Tropfflasche:
3 Monate bei Raumtemperatur.

Hinweis:

Eine eventuelle leichte Trübung (Opaleszenz) ist durch den Emulsionscharakter der Zubereitung bedingt und beeinträchtigt nicht die Wirksamkeit von KA-VIT Tropfen.

Das Arzneimittel ist nicht mehr zu verwenden, wenn es eine starke Trübung und/oder Farbänderung der Emulsion nach orangebraun zeigt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht gekühlt und nicht über 30 °C lagern.
Vor Licht geschützt im Umkarton aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 1 Tropfflasche zu 5 ml Emulsion
Originalpackung mit 1 Tropfflasche zu 10 ml Emulsion
Original-Bündelpackung zu 3x10ml Emulsion

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden.

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

Zur Entnahme der Tropfen muss der Verschluss der Tropfflasche kräftig nach unten gedrückt und dann nach links gedreht werden. Durch Halten der Flasche senkrecht nach unten kann die Emulsion tropfenweise dosiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 06252/95-7000
Fax: 06252/95-8844
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

3001904.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig