

**Kavit
fitomenadiona**

**Solução Injetável
10 mg/mL**

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

**MODELO DE BULA PARA
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KAVIT

fitomenadiona

APRESENTAÇÃO

Caixa contendo 50 ampolas de 1mL.

FORMA FARMACÊUTICA

Solução Injetável 10 mg/mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada ampola de 1 mL contém:

fitomenadiona 10 mg

veículo estéril q.s.p. 1mL

(Veículo: propilenoglicol, acetato de sódio, ácido acético, polissorbato 80, fenol, água para injetáveis).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para hemorragias e hipovitaminose da vitamina K₁.

A fitomenadiona é indicada após distúrbios de coagulação que são devidos à malformação dos fatores II, VII, IX e X, quando causados pela deficiência de vitamina K₁ ou interferência na sua atividade.

Está indicada nos casos de:

- Anticoagulação induzida pela deficiência de protrombina causada por superdosagem de anticoagulantes por cumarínicos ou derivados de indandiona.
- Profilaxia e terapia de doenças hemorrágicas do recém-nascido.
- Hipoprotróbrinemia devido à terapia prolongada com antibióticos.
- Hipotróbrinemia secundária para fatores limitando a absorção ou síntese de vitamina K₁, como por exemplo, icterícia obstrutiva, fistula biliar, colite ulcerativa, doença celíaca, ressecamento intestinal, fibrose cística do pâncreas e enterite regional.
- Hipovitaminose K resultante da administração prolongada de sulfonamidas ou preparados salicílicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Reversão da anticoagulação medicamentosa

Os *guidelines* vigentes e consagrados inferem à fitomenadiona a qualidade de reversão dos efeitos cumarínicos, em especial em situações de INR acima de 20.¹

¹ Maher Jr RL, Simonelli RJ. Vitamin K dosing guidelines: Reversing the warfarin effects 1999.

Em metanálise de 2006, foi avaliada a efetividade do tratamento de hemorragia por anticoagulação excessiva, com a fitomenadiona comparando três vias de administração: oral, subcutânea e intravenosa. A pesquisa foi feita em 21 estudos desde 1985 a 2004. Os autores notaram semelhança quanto à efetividade das vias oral e intravenosa, superior à simples retirada do anticoagulante, apesar da evidência limitada. A via subcutânea não foi recomendada.²

² Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. Arch Intern Med. 2006 Feb 27;166(4): 391-7.

Protocolos para reversão da anticoagulação com dicumarínicos mencionam a utilização da vitamina K nas situações emergenciais, de INR alto, sangramento ativo, juntamente com as outras medidas, para a correção do sangramento.³

³ Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Protocolo para reversão da anticoagulação com dicumarínicos, 2011. Informativo da Comissão de Hemoterapia. Disponível em:

http://www.santacasasp.org.br/upSrv01/up_publicacoes/5245/5162_2011-informativo-comissao-hemoterapia.pdf. Acessado em: 05/11/2013.

Hipoprotróbinemia secundária a fatores que limitam absorção de vitamina K

Em relato de caso de 2004, foi descrito caso de paciente com doença celíaca em vigência de hemorragia severa por deficiência de vitamina K, apresentava anemia profunda, dor abdominal e múltiplos hematomas sem trauma significativo. Ausência de fenômenos hemorrágicos prévios. À admissão, em exame de coagulograma, todos os índices encontravam-se alterados. A infusão de 10mg de vitamina K foi feita, assim como outras medidas. Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada retornaram aos níveis normais, assim permanecendo até a alta, com estabilidade, inclusive, para os procedimentos diagnósticos da doença.⁴

⁴ Vaynshtein G, Rosembaum H, Groisman GM et cols. Celiac Sprue Presenting as Severe Hemorrhagic Diathesis Due to Vitamin K Deficiency. IMAJ 2004; 6: 781-83.

Recomenda-se nos casos de hemorragia digestiva durante tratamento com anticoagulantes, a correção do índice de INR supraterapêutico com a infusão de plasma fresco e vitamina K (5-10mg), com reversão em 6 horas da administração.⁵

⁵ Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Projeto Diretrizes. Conduta em Procedimentos Endoscópicos Digestivos na Vigência Terapêutica com Anticoagulantes e/ou Agentes Antiplaquetários 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

A vitamina K possui o mesmo tipo e grau de atividade da vitamina K de ocorrência natural. É um cofator essencial para uma enzima microssomal que catalisa a carboxilação pós-translacional de múltiplos, específicos, resíduos peptídios-ligados de ácido glutâmico em precursores hepáticos inativos dos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos resultantes do ácido gama-carboxiglutâmico convertem os precursores em fatores de coagulação ativos que são subsequentemente secretados pelas células do fígado no sangue.

A fitomenadiona é prontamente absorvida após administração intramuscular, e sua disponibilidade sistêmica aproximadamente 50%. O primeiro compartimento de distribuição corresponde ao volume plasmático. Após a absorção, inicialmente concentra-se no fígado, mas a concentração diminui rapidamente. Muito pouca vitamina K acumula nos tecidos. Pouco se sabe sobre o destino metabólico da vitamina K. Quase nenhuma vitamina K livre não-metabolizada aparece na bile ou na urina. Em animais e seres humanos normais, a fitomenadiona é praticamente desprovida de atividade farmacodinâmica. No entanto, em animais e seres humanos com deficiência de vitamina K, a ação farmacológica da vitamina K está relacionada à sua função fisiológica normal, ou seja, promover a síntese hepática de vitamina K dependente de fatores de coagulação.

A fitomenadiona está 90% ligada às proteínas plasmáticas (fração VLDL). A concentração plasmática da fitomenadiona varia normalmente entre 0,4 e 1,2 mg/litro. A meia-vida de eliminação plasmática é de 1,5 a 3 horas.

Após a absorção, fitomenadiona é inicialmente concentrada no fígado, mas a concentração diminui rapidamente. Pouca vitamina K se acumula nos tecidos. A vitamina K possui dificuldade de atravessar a placenta e é pouco distribuída no leite materno.

Em animais e seres humanos normais, fitomenadiona é praticamente desprovida de atividade farmacodinâmica. No entanto, em animais e humanos com deficiência de vitamina K, a ação farmacológica de vitamina K está relacionada com a sua função fisiológica normal, isto é, para promover a biossíntese de vitamina K hepática e fatores de coagulação dependentes.

A ação da fitomenadiona, quando administrado intravenosamente, é geralmente detectável dentro de uma hora ou duas, e em casos de hemorragia a mesma é normalmente controlada dentro de 3 a 6 horas. Um nível de protrombina normal pode muitas vezes ser obtido em 12 a 14 horas.

A fitomenadiona precisa da presença de bile para sua absorção pelo trato gastrointestinal, análogos da vitamina K solúveis em água podem ser absorvidos sem a presença da bile. Fitomenadiona é rapidamente metabolizada no fígado para metabolitos mais polares e, após a degradação metabólica, a fitomenadiona une-se ao ácido glicurônico, sendo depois excretada através da bile e da urina como conjugados sulfonados e glicurônicos. Menos de 10% da droga inalterada são excretados pela urina.

O único metabólito ativo da fitomenadiona é a fitomenadiona-2,3-epóxido, que se transforma em fitomenadiona.

Após a administração de fitomenadiona, não deve ser esperado um efeito coagulante imediato. O efeito ocorre no mínimo de 1 a 2 horas após a aplicação.

Não é eficaz como um antídoto da heparina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à fitomenadiona ou a qualquer outro componente da fórmula.

Em estudos em animais, não foram observados efeitos teratogênicos, mas a segurança do uso da fitomenadiona durante a gravidez não foi ainda estabelecida.

É absolutamente contraindicada a administração da fitomenadiona pela via intravenosa devido à possibilidade de ocorrer choque anafilático.

Uso na gravidez e amamentação: Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Após a administração de fitomenadiona, não deve ser esperado um efeito coagulante imediato. O efeito ocorre no mínimo de 1 a 2 horas após a aplicação.

A administração de sangue total ou componentes terapêuticos podem também serem necessários se a hemorragia for grave.

A fitomenadiona não age contra a ação anticoagulante da heparina.

Quando a vitamina K₁ é usada para corrigir excessiva hipoprotribinemia anticoagulante-induzida, com a terapia anticoagulante ainda indicada, o paciente novamente se depara com os perigos de coagulação existentes antes do início da terapia anticoagulante.

A fitomenadiona não é um agente coagulante, mas uma cuidadosa terapia com vitamina K₁ pode restaurar condições que originalmente permitiram o fenômeno tromboembólico.

A dose deve ser mantida a mais baixa possível e o tempo de protrombina deve ser averiguado regularmente, assim como as condições clínicas do paciente.

Altas doses repetidas de vitamina K₁ não são garantidas em pacientes com doença hepática se a resposta da dose inicial não for satisfatória.

A deficiência da resposta da vitamina K₁ pode indicar que estão sendo tratadas condições inerentes não responsáveis pela vitamina K₁.

Dose única superior a 20 mg e dose total acima de 40 mg dificultam o reinício da terapêutica anticoagulante, sem oferecer qualquer vantagem.

Não são recomendáveis doses elevadas de vitamina K₁ quando não se obtém o efeito terapêutico desejado com doses usuais.

Devido a imaturidade dos sistemas enzimáticos hepáticos, a posologia em recém-nascidos não deve exceder a 5 mg nos primeiros dias de vida.

Caso haja necessidade de intervenção cirúrgica em paciente medicado com anticoagulantes cumarínicos, esta ação anticoagulante pode ser neutralizada pela fitomenadiona, pois não é deseável a proteção anticoagulante.

Recomenda-se administrar heparina por via intravenosa se ocorrer recorrência de trombose durante a administração da fitomenadiona.

Testes laboratoriais

O tempo de protrombina deve ser averiguado regularmente, assim como as condições clínicas do pacientes.

Uso na gravidez e amamentação

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estudos de reprodução animal ainda não foram conduzidos com o uso de fitomenadiona. Também não é conhecido se pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Portanto, a fitomenadiona só deve ser administrada em mulheres grávidas se for evidentemente necessária.

Amamentação

Não se sabe se a fitomenadiona é excretada no leite materno. Pelo fato de que muitas drogas são excretadas no leite materno, não se recomenda a administração da fitomenadiona em mulheres que estejam amamentando.

Uso em pediatria

Hemólise, icterícia e hiperbilirrubinemia em recém-nascidos, particularmente em crianças prematuras, podem estar relacionados com a dose de fitomenadiona. Entretanto a dose recomendada não deve ser excedida.

Carcinogenicidade, mutagenicidade, fertilidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade ou fertilidade com fitomenadiona.

Não existem dados disponíveis na literatura médica científica sobre o potencial de carcinogenicidade, mutagênese e diminuição da fertilidade, ou seja, não é conhecido se pode causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Sendo assim, a segurança do uso de fitomenadiona em mulheres grávidas ou em período de amamentação não foi estabelecida e devido a isso só deve ser administrada em mulheres grávidas se for evidentemente necessária.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O dicumarol e seus derivados antagonizam a ação da vitamina K₁ na síntese dos fatores da coagulação.

Quando pacientes fazem uso de antibióticos de amplo espectro como quinina, quinidina, salicilatos ou sulfonamidas podem necessitar de doses maiores de vitamina K₁.

Substâncias como óleo mineral e colestiramina podem diminuir a absorção de vitamina K₁.

O uso concomitante com anticoagulantes orais pode diminuir o efeito desses anticoagulantes. Um ajuste nas doses pode ser necessário, principalmente quando a vitamina K₁ for usada para combater o efeito excessivo dos anticoagulantes orais.

O risco de doença hemorrágica no recém-nascido é maior em mães sob tratamento com anticonvulsivante.

Pode ocorrer resistência temporária da diminuição da protrombina, especialmente quando altas doses de fitomenadiona são utilizadas.

Pode ser necessário o emprego de altas doses de fitomenadiona quando a terapia com anticoagulantes for reconstituída com o uso de altas doses de protrombina ou outra droga que tenha um diferente princípio de ação como a heparina sódica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em sua embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegido da luz.

A fitomenadiona é altamente fotossensível. A exposição à luz causa degradação da substância e perda do efeito. Este produto só deve ser retirado da embalagem no momento do uso.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos e organolépticos: Solução amarela, essencialmente livre de partículas visíveis, límpida ou levemente opalescente em temperaturas abaixo de 25°C.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Padrão

No perigo de hemorragia devido ao uso de anticoagulantes tipo cumarínicos, índice de Quick abaixo de 15% ou tromboteste com valores abaixo de 5%, mesmo sem hemorragia evidente: 1-3 mg, via intramuscular, para restabelecer os níveis desejados (índice de Quick de 15 a 25% como regra e tromboteste de 5 a 10%). Em alguns casos, esta atitude é preferível, no sentido de restabelecer a situação do que a simples redução posológica dos anticoagulantes utilizados.

Para o recém-nascido

Hemorragia ou perigo de hemorragia a título profilático: 1 mg por via intramuscular, imediatamente após o nascimento. A título terapêutico 1 mg/kg, por via intramuscular durante 1 a 3 dias.

Em hemorragias graves

De 10 a 20 mg por via intramuscular (1 ou 2 ampolas). Em situações com risco de vida, como medida de emergência é indicado transfusão de sangue ou plasma fresco. As injeções intramusculares devem ser profundas e feitas na região glútea de preferência.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): ocorre em 1% a 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): ocorre em 0,1% a 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reação muito rara (< 1/10.000): ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Sistema	Evento Adverso	Detalhes
Cardiovascular	Anafilaxia levando a parada cardíaca e respiratória	
	Hipotensão	Relato de caso
Dermatológico	Reação na pele em uso Intramuscular Lesões - placas localizadas, vermelhas, quentes, infiltradas	Comum
	Eczema	Relato de caso
	Esclerose subcutânea com fascite e eosinofilia	Relato de caso
	Esclerodermia lombar/nádegas em injeção intramuscular - Pacientes com insuficiência hepática	
Endócrino/Metabólico	Calcinose - Excesso de Vitamina K associado a aumento de Potássio em pacientes em hemodiálise	
Hematológico	Deficiência de Fator II	
	Anemia hemolítica e trombocitopenia	Casos isolados - Ocorrência rara
	Trombose cerebral	2 relatos de casos
Hepático	Achados: hemólise, icterícia, hiperbilirrubinemia - Em recém-nascidos especialmente prematuros	Foi relatado

Imunológico	Anafilaxia em uso Endovenoso e Intramuscular Hipersensibilidade e Reações Anafiláticas	Grave/Sério
	Choque anafilático	Relato de caso - Adulto
Outros	Associação com câncer infantil	Resultados de estudos controversos, porém a maioria e o maior peso dos estudos recai sobre não haver associação

Uso intravenoso

Pode ocorrer morte após administração intravenosa.

Graves reações, incluindo fatalidades, têm ocorrido durante ou logo após a administração por via intravenosa da fitomenadiona, mesmo quando precauções foram tomadas quanto à diluição e a rápida infusão do produto. Estas graves reações parecem ser tipicamente de hipersensibilidade ou anafilaxia, incluindo choque, parada respiratória e/ou cardíaca.

Alguns pacientes têm apresentado estas graves reações após receberem o medicamento pela primeira vez. Entretanto, a via intravenosa deve ser restrita a situações em que outras vias não forem praticáveis e os sérios riscos envolvidos forem considerados justificáveis.

Sensações transitórias de rubor e sensações peculiares de gosto têm sido observadas.

Em raros casos foram observados tontura, pulsação fraca e rápida, suor profuso, breve hipotensão, dispneia e cianose.

Podem ocorrer dor, inchaço e sensibilidade no local da injeção. Também podem ocorrer sensibilidade alérgica, incluindo reações anafiláticas.

Após injeções repetidas, tem ocorrido não com muita frequência, eritema, endurecimento, placas de prurido. Raramente estes sintomas progredem para lesões esclerodermatoides persistindo por longos períodos. Em outros casos estas lesões se parecem com eritema.

Tem sido observado em recém-nascidos, hiperbilirrubinemia seguido da administração de fitomenadiona. Isto tem ocorrido raramente e fundamentalmente com doses acima daquelas recomendadas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária Estadual – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Ainda não foi descrita superdosagem por fitomenadiona.

A DL₅₀ intravenosa em camundongos é de 41,5 e 52 mL/kg em concentrações de 0,2% e 1%, respectivamente.

Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo/caixa

MS N.º 1.0298.0115

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado por:

Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira - Lindóia, Km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo - SP
CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/03/2015.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0501000/14-4	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Solução Injetável - 10 mg /mL com 50 ampolas de 1 mL.
16/03/2015		10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula	13/10/2014	0632643/14-9	Exigência nº 499940/14	09/03/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Solução Injetável - 10 mg /mL com 50 ampolas de 1 mL.