

Eskavit
(fitomenadiona)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

10 mg/mL

Eskavit

fitomenadiona

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

10 mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 1 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • INTRAMUSCULAR / SUBCUTÂNEO**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução injetável contém:

fitomenadiona.....10 mg
Veículo q.s.p.....1 mL
(solutol, glicose anidra, álcool benzílico, ácido clorídrico e água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Eskavit (fitomenadiona) é indicado nos distúrbios de coagulação descritos abaixo por falha na formação dos fatores II, VII, IX e X provocada pela deficiência da vitamina K ou quando há interferência na atividade dessa vitamina.

Eskavit (fitomenadiona) injetável é indicado para:

- Profilaxia e tratamento da Doença hemorrágica do recém-nascido;
- Hipoprotrombinemia induzida por anticoagulantes (cumarina ou derivados da indanadiona);
- Hipoprotrombinemia induzida por outras drogas (terapia antibacteriana);
- Outras causas de hipoprotrombinemia, demonstrando que o resultado é devido a interferência com o metabolismo da vitamina K (por exemplo: salicilatos);
- Deficiência de Vitamina K (fatores limitantes da absorção ou síntese da vitamina K, por exemplo, icterícia obstrutiva, fistula biliar, caquexia, colite ulcerativa, doença celíaca, ressecção intestinal, fibrose cística do pâncreas e enterite regional);

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Sutoretal⁽¹⁾ publicaram na Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia que o Sangramento por Deficiência de Vitamina K (também conhecido como Doença Hemorrágica do Recém-Nascido) é um sangramento devido a atividade inadequada dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X), corrigíveis por substituição de vitamina K. Em uma criança com sangramento, um tempo de protrombina prolongado com um nível de fibrinogênio normal e contagem de plaquetas é praticamente diagnóstico de Sangramento por Deficiência de Vitamina K; a rápida correção do tempo de protrombina e/ou a cessação do sangramento após a administração de vitamina K são confirmativos.

A anticoagulação com antivitaminicos K é muito eficaz para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos. Entretanto, questões ainda persistem sobre os riscos e gerenciamento de uma anticoagulação exagerada. Para a reversão da anticoagulação excessiva por varfarina, a retirada dos antivitaminicos K, a administração parenteral de vitamina K, complexo de protrombina ou plasma congelado fresco podem ser utilizados, dependendo do excesso da anticoagulação, a existência de sítios ativos de sangramentos, as características dos pacientes e a indicação dos antivitaminicos K. Em pacientes com excesso de anticoagulação, a vitamina K objetiva uma redução rápida da Razão Normalizada Internacional (INR) para uma faixa segura para reduzir o risco de sangramento maior e conseqüentemente não expor o paciente ao risco de tromboembolismo devido à correção excessiva, resistência aos antivitaminicos K ou uma reação alérgica a medicação. O risco de sangramento aumenta drasticamente quando a INR ultrapassa 4.0-6.0, apesar do risco absoluto de sangramento permanecer razoavelmente baixo, menor que 5.5/1000 por dia. As características dos pacientes, incluindo idade avançada, hipertensão tratada, histórico de infarto e uso concomitante de várias drogas, afetam o risco de sangramento. O risco absoluto de tromboembolismo associado à correção excessiva parece estar na mesma faixa do risco de sangramento devido à anticoagulação excessiva. O uso de vitamina K em pacientes com anticoagulação excessiva por varfarina reduz excessivamente a INR elevada mais rapidamente do que apenas retirar a varfarina⁽²⁾.

De acordo com Yvonne *et al*⁽³⁾, o status de vitamina K de um indivíduo e concomitantemente os fatores de risco relacionados a doenças subjacentes determinam a probabilidade de hipoprotrombinemia e sangramento em pacientes que necessitam de antibióticos. Pacientes com alto risco devem ser identificados e monitorados mais agressivamente ou então a eles deve ser administrada profilaxia com vitamina K. A propensão de diversos antibióticos causarem hipoprotrombinemia e sangramento difere substancialmente. Quando os regimes de antimicrobianos são comparados em estudos clínicos, hipoprotrombinemia e sangramentos são potenciais eventos adversos e o monitoramento prospectivo apropriado deve ser realizado.

Referências Bibliográficas:

- 1 - Sutor AH1, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ThrombHaemost. 1999 Mar;81(3):456-61.
- 2 -Hanslik, Thomas ;Prinseau, Jacques. American Journal of Cardiovascular Drugs, Jan-Feb, 2004, Vol.4(1), p.43(13).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A solução aquosa de fitomenadiona (vitamina K1) para injeção parenteral possui o mesmo tipo e grau de atividade da vitamina K natural necessária para a produção no fígado de: protrombina ativa (fator II), proconvertina (fator VII), componente tromboplastina do plasma (fator IX) e fator de Stuart (fator X). O teste de protrombina é sensível aos níveis de 3 desses 4 fatores – II, VII e X. A vitamina K é um cofator essencial para a enzima microsomal que catalisa a carboxilação pós-translacional dos resíduos múltiplos e específicos do ácido glutâmico ligado ao peptídeo nos precursores hepáticos inativos dos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos do ácido gamacarboxiglutâmico resultantes convertem os precursores em fatores de coagulação ativos que são secretados subsequentemente pelas células do fígado no sangue. Em animais e humanos, a fitomenadiona é quase isenta de atividade farmacodinâmica. Porém em animais e humanos com deficiência em vitamina K, a ação farmacológica dessa vitamina está relacionada à função fisiológica normal que promove a biossíntese hepática da vitamina K dependente de fatores de coagulação.

Propriedades Farmacocinéticas

A fitomenadiona é absorvida prontamente após administração intramuscular, e os fatores de coagulação sanguínea aumentam dentro de 1-2 horas, o sangramento é geralmente controlado dentro de 3-6 horas e um tempo de protrombina normal é atingido dentro de 12-14 horas. Após a absorção, a fitomenadiona concentra-se inicialmente no fígado, mas a concentração diminui rapidamente. Pouca vitamina K acumula-se nos tecidos. A biotransformação é hepática. A eliminação é renal/biliar. Quase nenhuma vitamina K livre, não metabolizada aparece na bile ou urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à fitomenadiona ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

O uso da fitomenadiona durante a gravidez ainda não foi estabelecido. A fitomenadiona deve ser administrada em mulheres grávidas somente se realmente necessário.

A administração da fitomenadiona pela via intravenosa é contraindicada devido a possibilidade de ocorrer choque anafilático. Caso o uso intravenoso seja inevitável, o fármaco deve ser injetado de forma lenta e os sinais vitais do paciente devem ser monitorados durante e após a injeção. A escolha desta via de administração deve ser criteriosa, atentando-se para que os benefícios superem os potenciais riscos.

Gravidez – Categoria C

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

O álcool benzílico como conservante na solução bacteriostática de cloreto de sódio tem sido associado com toxicidade em recém-nascidos. Não existe evidência sugerindo que a pequena quantidade de álcool benzílico presente no Eskavit (fitomenadiona) seja associada à toxicidade, quando usado como recomendado.

Após a administração da fitomenadiona, não se deve esperar efeito coagulante imediato. A melhora detectável do tempo de protrombina ocorre, no mínimo, entre 1 e 2 horas. Caso o sangramento seja grave, pode ser também necessário a terapia com sangue total ou seus componentes.

A fitomenadiona não contraria a ação anticoagulante da heparina. Mesmo quando a vitamina K1 for utilizada para corrigir o excesso de hipoprothrombinemia induzida por anticoagulante, a terapia com anticoagulante ainda é indicada. O paciente enfrentará novamente o risco de coágulos como anteriormente ao início da terapia com anticoagulante. A fitomenadiona não é um agente de coagulação, mas uma terapia extremamente cuidadosa com vitamina K1 pode restabelecer condições que originalmente permitam fenômeno trombolítico.

Deve ser mantida a menor dosagem possível e o tempo de protrombina deve ser verificado regularmente como indicação das condições clínicas.

Repetidas doses altas de vitamina K não são garantia de doenças no fígado se a resposta para o uso inicial da vitamina for insatisfatória.

Falha na resposta de vitamina K pode indicar que as condições da doença tratada são inerentemente não responsivas à vitamina K.

Uso intravenoso

Reações graves, incluindo mortes, ocorreram durante e imediatamente após a administração parenteral de fitomenadiona. Normalmente essas reações graves assemelham-se à hipersensibilidade e anafilaxia, incluindo choque e parada cardíaca e/ou respiratória. Alguns pacientes apresentaram essas reações graves quando receberam a fitomenadiona pela primeira vez, mesmo quando as precauções foram tomadas para correta diluição da droga e para evitar infusão rápida. Consequentemente a via de administração intravenosa deve ser restrita às aquelas situações nas quais outras vias de administração não são factíveis e o potencial benefício foi determinado para justificar os sérios riscos. Quando a administração intravenosa é inevitável, o produto deve ser injetado de forma lenta.

Gravidez – Categoria C

Estudos em reprodução animal não foram realizados com a fitomenadiona. Não é conhecido se a fitomenadiona pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. A fitomenadiona deve ser administrada em mulheres grávidas somente se realmente necessário.

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

Amamentação

Não se sabe ao certo se essa droga é excretada no leite materno. Por muitas drogas serem excretadas no leite materno, deve-se tomar cuidado quando a fitomenadiona é administrada em mulheres na amamentação.

Pediatria

Hemólise, hiperbilirrubinemia e icterícia em recém-nascidos, principalmente crianças prematuras, podem estar relacionadas a dose de fitomenadiona. Portanto, a dose recomendada não deve ser excedida (ver itens “9. Reações adversas” e “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes idosos

A resposta em pacientes com mais de 65 anos não parece diferir daquela em jovens adultos; entretanto, a dose deve ser selecionada com cuidado devido à frequência aumentada da reduzida função hepática, renal e/ou cardíaca e de doenças concomitantes e terapias com outras drogas observadas nos idosos.

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com a fitomenadiona.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de Eskavit (fitomenadiona) pode resultar em resistência temporária a anticoagulantes depressores de protrombina, especialmente quando altas doses de fitomenadiona são administradas. Caso doses relativamente altas sejam empregadas, pode ser necessário reinstituir a terapia anticoagulante utilizando algumas doses altas de anticoagulante depressor de protrombina ou utilizar uma terapia que tenha a mesma ação com diferente princípio de funcionamento como a heparina sódica.

Outras interações significativas, as quais requerem monitoria constante, foram descritas com a utilização concomitante de aspirina, eritromicina, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, meloxicam, naproxeno, piroxicam, sulfassalazina, dentre outros.

Interferência em exames laboratoriais

Não se conhecem informações sobre a interferência de fitomenadiona em exames laboratoriais.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante com alimentos e bebidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Eskavit (fitomenadiona) injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz. A solução não deve ser congelada.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1 mL.

Características organolépticas: solução amarela com odor característico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

ATENÇÃO: 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.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Eskavit (fitomenadiona) deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular (ver item “5. Advertências e precauções”).

Proteger da luz o tempo todo.

Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente em relação ao material particulado e descoloração, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido

A Academia Americana de Pediatria recomenda a utilização de vitamina K₁ em recém-nascidos. Uma dose única intramuscular (I.M.) de Eskavit (fitomenadiona) de 0,5 a 1 mg, é recomendada dentro de 1 hora após o nascimento.

Tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido

A administração empírica de vitamina K₁ não deve substituir a avaliação laboratorial apropriada do mecanismo de coagulação. A resposta imediata (diminuição do tempo de protrombina em 2 a 4 horas) após a administração da vitamina K₁ é o diagnóstico usual da doença hemorrágica do recém-nascido e a falha de resposta indica outro diagnóstico ou distúrbio na coagulação. A dose de 1 mg de Eskavit (fitomenadiona) deve ser administrada por via subcutânea (S.C.) ou intramuscular (I.M.). Doses maiores podem ser necessárias, caso a mãe esteja utilizando anticoagulantes orais. Embora a terapia com sangue total ou seus componentes possam ser indicados se o sangramento for excessivo, essa terapia não corrige a causa do distúrbio e Eskavit (fitomenadiona) deve ser administrado concomitantemente.

Deficiência de protrombina induzida por anticoagulante em adultos

Para corrigir o tempo de protrombina prolongado excessivamente pela terapia com anticoagulante oral – inicialmente é recomendado 2,5 a 10 mg ou até 25 mg. Em raros casos podem ser exigidos doses de 50 mg. A frequência e as quantidades das doses subsequentes devem ser determinadas pelo tempo de resposta da protrombina ou da condição clínica. Se em 6 a 8 horas após a administração parenteral o tempo de protrombina não diminuir satisfatoriamente, a dose deve ser repetida. Em caso de choque ou perda excessiva de sangue é indicada a terapia com sangue total ou seus componentes.

Hipoprotrubinemia devido a outras causas em adultos

Recomenda-se a dosagem de 2,5 a 25 mg ou mais (raramente chega a 50 mg); a quantidade e a via de administração depende da gravidade da condição e da resposta obtida (ver item “5. Advertências e precauções”). Quando possível, sugere-se a descontinuação ou a redução da dosagem das drogas que interferem com o mecanismo de coagulação (como salicilatos, antibióticos) como alternativa para a administração concomitante de Eskavit (fitomenadiona). A gravidade

do distúrbio da coagulação determinará se a administração imediata de Eskavit (fitomenadiona) é requerida na descontinuação ou na redução das drogas que interferem.

Tabela: Resumo da posologia recomendada

Recém-Nascidos	Dose
Doença Hemorrágica do Recém-Nascido	
Profilaxia	0.5 - 1 mg I.M. dentro de uma hora apos o nascimento
Tratamento	1 mg S.C. ou I.M. (Doses maiores podem ser necessárias se a mãe estiver utilizando anticoagulantes orais)
Adultos	
Dose Inicial	
Deficiência de Protrombina induzida por anticoagulante (causada por cumarina ou derivados da indanediona)	2.5 mg - 10 mg ou até 25 mg (raramente 50 mg)
Hipoprotrombinemia devido a outras causas (antibióticos, salicilatos ou outras drogas; fatores limitantes da absorção ou síntese da vitamina K)	2.5 mg - 25 mg ou mais (raramente até 50 mg)

Modo de usar:

Orientações para abertura da ampola:

A ampola de Eskavit (fitomenadiona) possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local. No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local.

Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para trás para realizar a abertura da ampola.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides e mortes têm sido descritas após administração parenteral. A possibilidade de sensibilidade alérgica, incluindo reação anafilatoide, deve ser lembrada na administração parenteral.

Sensações transitórias de vermelhidão e sensações características de sabor são observadas, assim como raras vertigens, pulso rápido e fraco, suor profuso, hipotensão respiratória, dispneia e cianose.

Dor, inchaço e sensibilidade podem ocorrer no local da injeção.

Após repetidas injeções, raramente podem surgir placas eritematosas, endurecidas e com prurido; raramente esses sintomas progridem para lesões do tipo esclerodérmicas que podem persistir por períodos longos. Em outros casos, essas lesões assemelham-se ao eritema persistente.

Hiperbilirrubinemia tem sido observada em recém-nascidos após administração de fitomenadiona. Isso ocorre raramente com as doses recomendadas (ver “Pediatria” no item “5. Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Desconhece-se síndrome clínica atribuível à hipervitaminose causada pela vitamina K1.

A DL50 (dose letal média) da fitomenadiona endovenosa, em ratos, é de 41,5 e 52 mL/kg para concentrações de 0,2% e 1% respectivamente.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0129

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará – MG CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133 - CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Rev.12



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/02/2007	071219/07-1	PETIÇÃO MANUAL 1890 – ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Correção na via de administração	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 5, 50 e 100 ampolas de 1mL - Caixa contendo 100 estojos com 1 ampola de 1mL
31/05/2012	0451930/12-2	PETIÇÃO MANUAL 1890 – ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Inclusão de informações nos cuidados de conservação	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
14/12/2012	1009667/12-1	PETIÇÃO MANUAL 1890 – ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Exclusão de informações da diluição na posologia	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
22/10/2015	0932359/15-7	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Atualização do texto de bula conforme os Art. 11 e Art. 41 da RDC 47/2009	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
11/05/2016	1725605/16-4	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Inclusão de informação no item Superdose.	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
07/07/2016	2042028/16-5	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Exclusão de informações da diluição na posologia	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
07/11/2019	3065446/19-7	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Composição; - Advertências e precauções; - Contraindicações; - Posologia e modo de usar.	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
14/04/2021	1428139/21-2	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
10/08/2023	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Posologia e modo de usar.	VPS	10mg/mL sol. inj.: - Caixa contendo 50 ampolas de 1mL