



Hyvit K

fitomenadiona

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

10 mg/mL

Hyvit K
fitomenadiona 10 mg/mL



APRESENTAÇÃO

Solução injetável 10mg/mL.

Caixa com 50 ou 100 ampolas de vidro âmbar de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

fitomenadiona 10 mg
excipientes: (hidroxiestearato de macrogol 15, glicose, álcool benzílico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis) q.s.p. 1 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hyvit K (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.

Hyvit K (fitomenadiona) é indicado:

- Na deficiência de protrombina (proteína importante para coagulação) induzida por cumarina ou derivados da indanadiona;
- Como tratamento profilático (prevenção) e terapias de doenças hemorrágicas em recém-nascidos;

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- Deficiência de protrombina induzida por anticoagulante:

Foi avaliada a efetividade da fitomenadiona via oral versus a via intravenosa em pacientes com anticoagulação excessiva. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos utilizando o anticoagulante varfarina e com INR maior que 6,0, sem presença de sangramento. Os mesmos foram hospitalizados por 72 h e aleatorizados para receber 0,5 mg de fitomenadiona IV (n=23, idade média de 66,6 anos) ou 2,5 mg VO (n=21, idade média de 61,4 anos) se o valor de INR estivesse entre 6 a 10. Caso o valor de INR fosse maior que 10, eram administrados 1,0 mg de fitomenadiona IV (n=32, idade

média de 64,3 anos) ou 5,0 mg VO (n=29, idade média de 60,5 anos). A formulação injetável utilizada continha 10 mg/mL de fitomenadiona e foi diluída em solução salina e infundida por 30 minutos. A formulação oral administrada era na forma de comprimido. O tratamento foi considerado efetivo quando o INR atingisse a faixa de 2 a 4. Ambas as vias de administração foram eficazes na diminuição do INR.¹

- Doença hemorrágica do recém nascido:

A eficácia da fitomenadiona (vitamina K1) foi comparada com a da menadiona (vitamina K3) na prevenção da deficiência de vitamina K em neonatos de ambos os sexos. Os mesmos foram aleatorizados para receber 1 mg de fitomenadiona (grupo 1, n=85, peso corporal médio de 2914 g) ou menadiona (grupo 2, n=85, peso corporal médio de 2958 g) após 2 horas do parto, via intramuscular, na lateral da coxa. O PIVKA-II, um marcador específico e sensível para a deficiência de vitamina K foi medido pelo método ELISA, sendo valores acima de 2 ng/mL considerados como sinal positivo de deficiência desta vitamina. Foi possível detectar este marcador em 48,2% e em 44,7% dos recém-nascidos dos grupos 1 e 2, respectivamente, antes da suplementação com a vitamina K. Após 72 h da suplementação, a concentração média de PIVKA-II foi de 1,99 ng/mL no grupo 1 e de 1,97 ng/mL no grupo 2, menores que o valor indicado para a confirmação de deficiência (>2 ng/mL). Desta forma, tanto a fitomenadiona como a menadiona foram eficazes em corrigir a deficiência de vitamina K em neonatos.²

Referências bibliográficas:

- 1- LUBETSKY A.; YONATH H.; OLCHOVSKY D.; LOEBSTEIN R.; HALKIN H.; EZRA D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation – a prospective randomized controlled study. Arch. Intern. Med., v.163, p.2469-2473, 2003.
- 2- CHAWLA D.; DEORARI A. K.; SAXENA R.; PAUL V. K.; AGARWAL R.; BISWAS A.; MEENA A. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. Indian Pediatrics, v. 44, p, 817-822, November 2007.

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 gama

carboxiglutâmico 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. Pouca vitamina K acumula-se nos tecidos.

Após a administração intramuscular a fitomenadiona concentra-se inicialmente no fígado e sua disponibilidade sistêmica é de cerca de 50%. O primeiro compartimento de distribuição corresponde ao volume plasmático. A fitomenadiona está 90% ligada às proteínas plasmáticas (fração VLDL). A concentração plasmática da fitomenadiona está normalmente entre 0,4 e 1,2 mg/litro. Uma dose de 10 mg de fitomenadiona por via intramuscular produz concentrações plasmáticas de 10 a 20 mg/litro. A meia-vida de eliminação plasmática é de 1,5 a 3 horas.

Após a degradação metabólica a fitomenadiona une-se ao ácido glicurônico, sendo depois excretada pela urina e pela bile. 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Reações severas, incluindo mortes, ocorreram durante e imediatamente após a administração parenteral de fitomenadiona. Normalmente essas reações severas assemelham-se à hipersensibilidade e anafilaxia (alergia), incluindo choque e parada cardíaca e/ou respiratória. Alguns pacientes apresentaram essas reações severas quando receberam a fitomenadiona pela primeira vez. A maioria desses eventos ocorreram após administração endovenosa, mesmo quando tomada a devida precaução de diluir a fitomenadiona e evitar a infusão rápida. Portanto, a via endovenosa deve ser restrita a situações onde outra via não é possível e o alto risco envolvido é justificável.

O álcool benzílico como conservante do cloreto de sódio tem sido associado com intoxicação em recém-nascidos. Não existe evidência sugerindo que a pequena quantidade de álcool benzílico presente no Hyvit K seja associada à toxicidade, quando usado como recomendado.

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

A fitomenadiona não neutraliza a ação anticoagulante da heparina.

Mesmo quando a vitamina K1 for utilizada para corrigir o excesso de hipoprotrombinemia induzida por anticoagulante (medicamento que previne a formação de coágulos), a terapia com anticoagulante ainda é indicada. O paciente enfrentará novamente o risco de coágulos como anteriormente ao início da terapia com anticoagulantes. A fitomenadiona não é um agente de coagulação, mas uma terapia extremamente cuidadosa com vitamina K1 pode restabelecer condições que originalmente permitam o fenômeno trombolítico (formação de coágulos). Deve ser mantida a menor dosagem possível e o tempo de protrombina deve ser verificado regularmente como indicação das condições clínicas.

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 se a fitomenadiona é excretada no leite materno. Por muitas substâncias serem excretadas no leite materno, deve-se tomar cuidado quando a fitomenadiona é administrada em mulheres na amamentação.

Pediatria

Hemólise (destruição de células (hemácias) do sangue), hiperbilirrubinemia (aumento da quantidade de bilirrubina (pigmento) no sangue) e icterícia (pele amarelada) em recém-nascidos, principalmente crianças prematuras, podem estar relacionadas à 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

Pacientes com idade avançada tendem a ser mais sensíveis a ação do Hyvit K, a dosagem nesses pacientes deve ser a menor possível.

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

"Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes."

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de Hyvit K (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.

Interferência em exames laboratoriais

Podem ocorrer alterações no tempo de protrombina, que deve ser monitorado regularmente.

Ingestão concomitante com outras substâncias

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); protegida da luz. Manter o produto em sua embalagem original até o momento de uso, pois a vitamina K1 é rapidamente degradada pela luz.

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

Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto diluído

O Hyvit K (fitomenadiona) demonstrou ser estável física e quimicamente por, pelo menos, 60 minutos quando armazenado em temperatura ambiente e protegido da luz em qualquer uma das seguintes soluções: cloreto de sódio a 0,9% e dextrose 5%.

A solução após diluição se mantém límpida, amarela e isenta de partículas estranhas visíveis

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

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

Aspectos físicos e organolépticos: Solução límpida, amarela, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Sempre que possível Hyvit K (fitomenadiona) deve ser administrado por via subcutânea (debaixo da pele) ou intramuscular (ver item “5. Advertências e precauções”). Quando a administração endovenosa é inevitável, a droga deve ser injetada vagarosamente, não excedendo 1 mg por minuto. Proteger da luz o tempo todo. Portanto, utilize equipo âmbar ou envolva o em papel alumínio. Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente em relação ao material particulado e descoloração, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Instrução para diluição

Hyvit K (fitomenadiona) contendo 1mL, pode ser diluída em 200 mL de cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% para injeção. Concentração final da solução diluída = 0,05 mg/mL.

O álcool benzílico como conservante têm sido associado à toxicidade em recém-nascidos. Portanto, todos os diluentes devem ser livres de conservantes (ver item “5.

Advertências e precauções”). Outros diluentes não devem ser utilizados. Quando diluições são indicadas, a administração deve começar imediatamente após a mistura com o diluente, e porções não utilizadas da diluição devem ser descartadas, assim como o conteúdo não utilizado da ampola.

Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido

Uma dose única intramuscular (IM) de Hyvit K (fitomenadiona) de 0,5 a 1 mg, é recomendada logo após o nascimento.

Tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido

A dose de 1 mg de Hyvit K (fitomenadiona) deve ser administrada por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). 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 Hyvit K (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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações severas de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides (reações alérgicas) e mortes têm sido descritas após administração parenteral. Sensações transitórias de vermelhidão e sensações características de sabor são observadas, assim como raras tonturas, pulso rápido e fraco, suor profuso, hipotensão (diminuição da pressão arterial) respiratória, dispneia (falta de ar) e cianose (coloração azulada da pele e das mucosas). Dor, inchaço e sensibilidade podem ocorrer no local da injeção. Após repetidas injeções, raramente podem surgir placas eritematosas (manchas descamativas avermelhadas na pele), endurecidas e com prurido; raramente esses sintomas progridem para lesões do tipo esclerodérmicas (caracterizada por alterações degenerativas e endurecimento dos tecidos da pele, articulações e órgãos internos) que podem persistir por períodos longos. Em outros casos, essas lesões assemelham-se ao eritema (vermelhidão mórbida da pele) persistente. Hiperbilirrubinemia (acumulação de bilirrubina no organismo) 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

Ainda não foi descrita superdosagem por fitomenadiona.

Para a via intravenosa a LD50 > 100 mg/kg (correspondente a 50 mL de uma solução que contém 2 mg de fitomenadiona por mL). Em outro estudo foi administrada uma solução contendo 10 mg/mL de vitamina K1 em camundongos e a LD50 encontrada foi de 243 mg/kg.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0387.0075

Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF-MG nº 26.287

Hypofarma- Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – MG

CNPJ: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira

www.hypofarma.com.br

SAC 0800 704 5144

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
09/09/2019	2131995/19-2	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2019	2131995/19-2	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/09/2019	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
03/12/2019	3337781/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração conforme publicação do DOU nº 248 de 28/12/17 devido a inclusão da DCB 11615, referente ao CAS 70142-34-6, do excipiente hidroxiestearato de macrogol 15	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
12/11/2020	3977457/20-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2020	3977457/20-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2020	Alteração no item 9. Reações adversas	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML

										10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML
17/03/2021	*será gerado após peticionamento	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	–	–	–	–	–	Alteração dos dizeres legais.	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 1 ML 10 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD AMB X 1 ML