

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, fístula 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. Thromb Haemost. 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.

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 hipoprotrombinemia 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.

Hipoprotrrombinemia 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:

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA (VIBRAC)



Deixar ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento.

Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafilatóides e mortes têm sido descritas após administração parenteral. A possibilidade de sensibilidade alérgica, incluindo reação anafilatóide, 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.11

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	NA – Objeto de pleito desta notificação eletrônica	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