

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

VITAMINE K₁

(PHYTONADIONE INJECTION USP)

10 mg / ml
1 mg / 0,5 ml

Stérile

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de Révision: 16 février 2024
Numéro de contrôle de la présentation: 278964

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

VITAMINE K₁
(Phytonadione Injection USP)
10 mg / ml
1 mg / 0,5 ml
Stérile

CHIMIE

La phytonadione est un dérivé synthétique liposoluble de la naphtoquinone identique à la vitamine K endogène. La vitamine K₁ diffère de ses congénères endogènes par le degré de saturation et la longueur de sa chaîne latérale polyisoprénoïde à 20 carbones. De fait, la phytonadione se compose d'un mélange des isomères cis et trans, ce premier n'excédant pas 20 %. La phytonadione se présente sous la forme d'un liquide transparent, de couleur jaune à ambré, très visqueux, inodore ou presque et dont la densité se situe aux environs de 0,967. La molécule est stable à l'air mais se décompose sous l'influence de la lumière solaire. La phytonadione est soluble dans l'éthanol déshydraté, le chloroforme, l'éther et les huiles végétales. Le produit est légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La phytonadione possède le même type et le même degré d'activité que la vitamine K₁ d'origine naturelle. Cette dernière est essentielle à la formation hépatique des facteurs de coagulation suivants : la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), la thromboplastine plasmatique (facteur IX) et le facteur de Stuart (facteur X). Des études suggèrent que la vitamine K est impliquée au niveau de la carboxylation des précurseurs inactifs de ces facteurs de coagulation. Les résidus gamma-carboxyglutamyles résultants sont requis pour la réaction calcium-dépendante de liaison aux phospholipides caractéristique des facteurs de coagulation actifs qui dépendent de la vitamine K. En dose appropriée, la phytonadione antagonise l'effet inhibiteur des dérivés coumariniques et indanediones sur la synthèse de ces facteurs. Une mutation d'origine génétique des sites récepteurs de la vitamine K a été rarement observée chez l'homme. Cette mutation des sites récepteurs est associée à une résistance aux anticoagulants inhibiteurs de la prothrombine et à une sensibilité accrue à de faibles quantités de vitamine K exogène.

PHARMACOCINÉTIQUE

Par voie parentérale, la phytonadione induit une augmentation des facteurs de coagulation sanguins. Cette augmentation se manifeste 1 à 2 heures après l'administration du médicament. Le contrôle des pertes sanguines survient, en général, après 3 à 8 heures et un temps de prothrombine normal peut, dans bien des cas, être obtenu 12 à 14 heures après l'administration parentérale de la phytonadione. L'accumulation tissulaire de phytonadione est très faible et le produit traverse d'une façon très limitée la

barrière placentaire. La phytonadione se distribue au niveau du lait maternel. Les caractéristiques d'élimination de la vitamine K sont mal connues. Les fortes concentrations fécales du produit résultent de la synthèse de la vitamine K par la flore bactérienne intestinale.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypoprothrombinémie (prophylaxie et traitement) :

La vitamine K₁ est indiquée dans le traitement et la prévention de divers désordres de la coagulation caractérisés par une formation inadéquate des facteurs II, VII, IX et X, résultant d'une carence en vitamine K ou d'une activité déficiente de cette dernière incluant l'hypoprothrombinémie qui peut être induite par les anticoagulants oraux, les salicylates et certains antibiotiques. La vitamine K₁ est inefficace pour rétablir une fonction plaquettaire anormale et n'antagonise pas les effets anticoagulants de l'héparine. De plus, étant donné que la synthèse de la prothrombine se fait au niveau du foie, la vitamine K₁ peut s'avérer inefficace lorsque la fonction hépatique du patient est déficiente.

Une carence en vitamine K peut se produire dans les cas suivants : les patients sous nutrition parentérale totale; les patients souffrant d'un syndrome de malabsorption associé à une insuffisance pancréatique (incluant la fibrose kystique); les patients atteints de maladies du petit intestin (maladie iliaque, la sprue tropicale, l'entérite régionale, la colite ulcéreuse, la diarrhée ou la dysenterie persistante ainsi qu'à la suite d'une résection intestinale importante); dans les cas de drainage prolongé à l'aide de tubes en T; dans les cas d'abêtalipo-protéïnémie; chez des enfants recevant l'allaitement maternel ou des substituts lactés.

Des déficiences en vitamine K peuvent aussi survenir lorsque cette dernière est affectée par les salicylates, les sulfamidés, la quinine, la quinidine, la moxalactame, la dactinomycine, les antibiotiques à large spectre ou lorsque l'absorption du produit est réduite par l'administration de cholestyramine, de colestipol, d'huile minérale ou de sucralfate.

Maladie hémorragique du nouveau-né (prophylaxie et traitement): L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande l'administration routinière de phytonadione à la naissance dans le but de prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né. Cette recommandation est basée sur le pauvre passage de la vitamine K maternelle au niveau de la barrière placentaire et sur le fait que les bactéries intestinales responsables de la synthèse de la vitamine K sont absentes durant les 5 à 8 premiers jours de vie. De plus, les risques de maladie hémorragique chez le nouveau-né sont augmentés lorsque la mère a reçu des anticonvulsivants (e.g. phénobarbital, phénytoïne) durant la grossesse. Chez le nouveau-né, la phytonadione est préférable, comparativement aux autres formes de vitamine K disponibles, étant donné les risques plus faibles d'induire l'hyperbilirubinémie et l'anémie hémolytique, et ce, particulièrement chez les enfants prématurés.

CONTRE-INDICATIONS

L'hypersensibilité au médicament ou à l'un des autres ingrédients de la formulation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La phytonadione est relativement peu toxique. Toutefois, des réactions sévères, incluant des cas mortels, ont été rapportées. Ce type de réaction est très rare et a été observé uniquement durant ou immédiatement après l'administration du médicament par la voie intraveineuse. Ces réactions sévères, qui peuvent se produire chez des patients recevant la phytonadione pour la première fois sont des réactions qui ressemblent à l'hypersensibilité ou à l'anaphylaxie (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est donc recommandé que la voie intraveineuse soit restreinte aux situations où l'administration par une autre route est impossible et lorsque les risques sont considérés justifiés. Bien qu'aucun cas n'ait été rapporté à ce jour, la possibilité d'une réaction allergique, incluant l'anaphylaxie, doit être considérée lorsque la phytonadione est administrée en injection IM ou SC.

Suite à l'administration de la vitamine K₁, l'effet coagulant n'est pas immédiat. Étant donné qu'un délai de 3 heures ou plus peut être requis avant l'arrêt de l'hémorragie, l'administration de sang total ou de plasma peut s'avérer nécessaire si l'hémorragie est sévère.

La vitamine K₁ n'est pas un antagoniste des effets anticoagulants de l'héparine et est inefficace pour le rétablissement d'une fonction plaquettaire anormale.

Lorsque la vitamine K₁ est utilisée pour le traitement de l'hypoprothrombinémie induite par une administration excessive d'anticoagulants chez des patients pour qui le maintien d'une thérapie anticoagulante est indiqué, l'administration de doses excessives de phytonadione peut induire les conditions qui ont à l'origine rendu l'anticoagulation nécessaire. Dans de tels cas, des doses élevées d'anticoagulants de type coumarinique ou indanediones peuvent être requises pour réinstaurer le traitement anticoagulant. Chez de tels patients, la dose de vitamine K₁ doit être aussi faible que possible et le temps de prothrombine doit être mesuré régulièrement. Si une thérapie anticoagulante s'avérait nécessaire suite à une surdose de phytonadione, l'héparine peut être utilisée.

Chez les patients atteints de maladies hépatiques, de fortes doses répétées de vitamine K₁ ne sont pas souhaitables si la réponse à l'utilisation initiale du produit s'est avérée insatisfaisante. Le fait qu'un patient ne réponde pas à la phytonadione peut indiquer une anomalie congénitale ou que la condition traitée ne dépende pas de la vitamine K et, dans de tels cas, l'administration de fortes doses du médicament est contre-indiquée.

Grossesse et allaitement : aucune étude de reproduction n'a été effectuée chez l'animal. De plus, les effets tératogènes ou autres effets indésirables potentiels sur le fœtus ainsi que les effets potentiels de la phytonadione sur la fertilité chez l'homme ou la femme ne sont pas connus. Chez les femmes qui allaitent, le passage de la vitamine K₁ au niveau du lait maternel est possible.

Une résistance temporaire aux anticoagulants dépresseurs de la prothrombine peut résulter de l'administration de la vitamine K₁, surtout lorsque de fortes doses sont utilisées. Lorsque de fortes doses du médicament sont administrées, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des doses relativement plus élevées d'anticoagulants dépresseurs de la prothrombine ou d'utiliser un médicament agissant par un mécanisme différent, l'héparine par exemple, pour réinstaurer le traitement anticoagulant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Malgré la toxicité relativement faible de la phytonadione, de rares cas de réactions sévères ont été rapportés durant ou immédiatement après l'administration du produit par la voie intraveineuse. Ce type de réaction, susceptible de se produire chez des patients recevant la phytonadione pour la première fois, ressemble à l'hypersensibilité ou l'anaphylaxie. Les symptômes comprennent des douleurs similaires à des crampes, des mouvements convulsifs, des irrégularités cardiaques, des douleurs à la poitrine, de la cyanose, un état de conscience altéré, une hyperhémie du visage, une sensation de constriction de la poitrine, un collapse respiratoire, un bronchospasme, l'hyperhydrose, la dyspnée, une altération du goût, des étourdissements, un pouls rapide et faible, de l'hypotension brève, choc, arrêt respiratoire et/ou cardiaque et la mort. On ne sait pas si ces réactions sont causées par le médicament lui-même ou par un des autres ingrédients de la formulation. La dilution de la préparation et l'injection lente du médicament sont souhaitables mais ne semblent pas avoir d'effet préventif de ces réactions sévères. La voie intraveineuse devrait donc être restreinte à des cas d'urgence extrême. On devrait être conscient d'une réaction allergique, incluant l'anaphylaxie, lorsque la phytonadione est injectée par voie IM ou SC.

Des douleurs, de la sensibilité et des enflures au niveau du site d'injection, bien que rares, peuvent survenir lors de l'injection de la phytonadione. Des réactions similaires à l'érythème ont été rarement rapportées à la suite d'injections multiples.

L'hyperbilirubinémie ainsi que l'anémie hémolytique sévère, bien que rares, ont été rapportées chez le nouveau-né, surtout chez des enfants prématurés, suite à l'administration de fortes doses de phytonadione (10 à 20 mg). Toutefois, l'incidence de ce type d'effets secondaires est beaucoup plus faible avec la phytonadione, comparativement à d'autres formes de vitamine K (e.g. le ménadiol).

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La vitamine K₁ étant un antagoniste pharmacologique des anticoagulants inhibiteurs de la prothrombine, le médicament ne devrait pas être administré chez des patients recevant ce type d'anticoagulants, sauf pour le traitement d'une déficience sévère en prothrombine.

ADMINISTRATION

La vitamine K₁ est administrée par la voie intramusculaire ou sous-cutanée. Lorsque l'administration intraveineuse ne peut être évitée, elle doit être injectée très lentement, à une vitesse ne dépassant pas 1 mg/minute (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Elle peut être diluée pour perfusion dans du dextrose 5 % ou du chlorure de sodium 0,9 %. La vitamine K₁ doit être administrée immédiatement après dilution et toute portion inutilisée doit être jetée.

POSOLOGIE

Hypoprothrombinémie suite à l'administration d'anticoagulants :

Pour corriger une déficience en prothrombine induite par l'administration d'anticoagulants, si aucun saignement n'est présent ou le danger de saignement n'est pas immédiat, une dose initiale de 2,5 à 10 mg de phytonadione peut être administrée en injection IM ou SC. Dans de rares cas, des doses plus élevées (20 à 50 mg) peuvent s'avérer nécessaires. La dose initiale pourra être répétée après 6 à 8 heures si la réponse initiale est insatisfaisante. Lorsque des saignements sont présents ou que le danger de développer des saignements est immédiat, une dose initiale de 10 à 50 mg de phytonadione pourra être administrée par la voie IV lente et répétée toutes les 4 heures si nécessaire. Dans l'éventualité d'un choc ou de perte sanguine excessive, une transfusion sanguine, l'administration de plasma ou d'autres composants sanguins est indiquée.

Les doses plus faibles sont recommandées chez les patients traités avec des anticoagulants de courte durée d'action ou chez lesquels la thérapie anticoagulante doit être maintenue. La dose efficace minimale devrait être utilisée afin d'éviter une résistance temporaire au traitement anticoagulant et pour éviter de diminuer le temps de prothrombine à une valeur inférieure à celle consistante avec une thérapie anticoagulante adéquate.

Maladie hémorragique du nouveau-né :

Pour la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né et pour le traitement du nouveau-né dont la mère a reçu des anticonvulsivants durant sa grossesse, la phytonadione est recommandée à une dose de 0,5 à 1 mg par voie IM ou SC et devrait être administrée à l'enfant immédiatement après l'accouchement. Cette dose pourra être répétée après 6 à 8 heures si nécessaire. Rarement, il pourra s'avérer nécessaire de répéter l'administration 4 à 7 jours plus tard. Si la mère a reçu des anticoagulants oraux durant la grossesse, des doses plus élevées de phytonadione pourraient être requises. De fortes doses du médicament ne doivent pas être administrées dans le but d'augmenter les taux de prothrombine du nouveau-né jusqu'aux taux de l'adulte. La plupart des spécialistes ne recommandent pas l'administration de phytonadione chez la mère avant l'accouchement pour prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né.

L'administration empirique de vitamine K₁ chez le nouveau-né ne doit pas remplacer une évaluation adéquate du mécanisme de coagulation à l'aide des tests de laboratoire. Lorsque la phytonadione est administrée chez le nouveau-né, une réponse rapide (diminution du temps de prothrombine dans un délai de 2 à 4 heures) confirme habituellement le diagnostic de maladie hémorragique du nouveau-né alors qu'une absence de réponse chez le patient suggère un diagnostic différent.

L'administration de sang total ou d'un de ses composants peut s'avérer nécessaire lorsque l'hémorragie est sévère. Par contre, ce type de traitement est palliatif et ne corrige pas le problème de base. La phytonadione devra donc être administrée de façon concomitante.

Hypoprothrombinémie d'étiologie différente :

Pour le traitement de la déficience en prothrombine causée par un syndrome de malabsorption ou par l'administration d'antibiotiques à large spectre, de salicylates, de sulfamidés, de quinine, de quinidine, de moxalactame ou de dactinomycine, une dose initiale de l'ordre de 2 à 25 mg est recommandée chez l'adulte. Cette dose pourra être répétée, si nécessaire, selon la sévérité de la déficience et la réponse thérapeutique. Une dose maximale de 50 mg peut être administrée, mais des doses supérieures à 25 mg sont rarement requises. Pour le traitement de la déficience en prothrombine chez les enfants, une dose de 2 mg est recommandée pour les jeunes enfants et pourra atteindre 5 à 10 mg IM ou SC chez les patients plus âgés.

Pour la prévention de l'hypoprothrombinémie associée à une déficience en vitamine K chez des patients sous nutrition parentérale totale ou recevant une hyperalimentation prolongée les doses recommandées sont de 5 à 10 mg de phytonadione IM une fois par semaine chez l'adulte et de 2 à 5 mg IM une fois par semaine chez l'enfant.

Chez les nourrissons qui reçoivent l'allaitement maternel ou des substituts lactés, ou dont l'apport en vitamine K dans la diète est inférieur à 100 mcg/L, 1 mg de phytonadione devrait être administré une fois par mois en injection IM ou SC. Pour prévenir une déficience en prothrombine chez les nourrissons recevant l'allaitement maternel et souffrant de diarrhée prolongée, on recommande l'administration d'une dose unique de 1 mg de vitamine K₁ par la voie IM.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

La vitamine K₁ est une solution stérile jaune claire, sans agent de conservation, pour injection IM, IV ou SC.

Formulation adulte : Chaque mL contient 10 mg de phytonadione, 10 % de polyéthylène glycol-15-hydroxystéarate et 2 % de propylène glycol dans de l'eau pour injection. Disponible en ampoules de 1 mL (boîtes de 10 ampoules).

Formulation pédiatrique : Chaque 0,5 mL contient 1 mg de phytonadione, 7 % de polyéthylène glycol-15-hydroxystéarate et 2 % de propylène glycol dans de l'eau pour injection. Disponible en ampoules de 0,5 mL (boîtes de 10 ampoules).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température de la pièce (15 à 30 °C).

Protéger de la lumière.

RÉFÉRENCES

1. Compendium of Pharmaceutical Specialties. 1988
2. United States Pharmacopeia - Drug Information. 1988; 1: 2185.
3. American Hospital formulary. 1988; 2120.
4. Goodman LS and Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Edition. Chapter 65: Anticoagulants, antithrombotic, and thrombolytic drug, pp. 1350-1368.
5. Goodman LS and Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Fifth Edition. Chapter 77: Fat-soluble vitamins, vitamin K, pp. 1591-1595.
6. Katcher BS, Young LY and Koda-Kimble MA. Applied Therapeutics : The clinical use of drugs. Third Edition. Chapter 15: Thrombosis, pp. 333-360.
7. Udall JA. Don't use the wrong vitamin K. Calif Med. 1966; 112: 65.
8. Gamble JR et al. Clinical comparison of vitamin K₁ and water soluble vitamin K. Arch Int Med 1955; 95: 52.
9. Shoshkes M et al. Vitamin K₁ in treatment of bis-hydroxycoumarin-induced hypoprothrombinemia, comparison of intravenous and intramuscular administration. JAMA 1956; 161: 1145.
10. Taberner DA et al. Comparison of prothromin complex concentrate and vitamin K₁ in oral anticoagulant reversal. Br Med J 1976; 1: 83.
11. Wright IS. Anticoagulant therapy - practical management. Am Heart J 1969; 77: 280.
12. Kazmier FJ et al. Effect of oral anticoagulants on factors VII, IX, X and II. Arch Int Med 1965; 115: 667.
13. Lee M et al. Warfarin resistance and vitamin K. Ann Int Med 1981; 94: 140.
14. Jackson M et al. Recent developments in understanding the mechanism of vitamin K and vitamin K-antagonist drug action and the consequences of vitamin K action in blood coagulation. Prog Hematol 1977; 10: 333.
15. Stenflo J. Vitamin K, prothrombin and gamma-carboxy-glutamic acid. N Eng J Med 1977; 296: 624.
16. Pennock JF. Occurrence of vitamin K and related quinones. Vitams Horm 1966; 24: 307.

17. Isler O and Wiss O. Chemistry and biochemistry of K vitamins. *Vitams Horm*; 1959; 17: 54.
18. Ham JM. Hypoprothrombinemia in patients undergoing prolonged intensive care. *Med J Auts* 1971; 2: 716.
19. Aballi AJ and deLamerens S. Coagulation changes in the neonatal period and in early infancy. *Pediat Clin N Am* 1962; 9: 785.
20. Sutherland JM, Glueck HI and Glaser G. Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. *Am J Dis Child* 1967; 113: 524.
21. Keenan WJ, Jewett T and Glueck HI. Role of feeding and vitamin K in hypoprothrombinemia of the newborn. *Am J Dis Child* 1971; 121: 271.
22. Wefring KW. Hemorrhage of the newborn and vitamin K prophylaxis. *J Pediat* 1962; 61: 686.
23. Lukens JH. Vitamin K and the older infant. *Am J dis Child* 1972; 124: 639.
24. Griminger P. Biological activity of the various vitamin K forms. *Vitams Horm* 1966; 24: 605.