

KLONAZOLAM MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable IM - IV
Venta bajo receta archivada (PSICO IV)

Industria Argentina

FÓRMULA:

Cada ampolla de 3 ml contiene:

Midazolam (como clorhidrato).....15,00 mg

Excipientes autorizados:

Cloruro de sodio 15 mg, ácido clorhídrico 10% p/v 5,61 mg, agua para inyectables c.s.p. 3 ml.

Cada ampolla de 10 ml contiene:

Midazolam (como clorhidrato).....50,00 mg

Excipientes autorizados:

Cloruro de sodio 50 mg, ácido clorhídrico 10% p/v 18,7 mg, agua para inyectables c.s.p. 10 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: N05CD08

Derivado benzodiazepínico. Acción sedante e hipnoinductora muy rápida, intensa y breve.

Además ansiolítico y miorrelajante.

INDICACIONES:

Tratamiento de corta duración del insomnio primario.

Sedación en la premedicación antes de las intervenciones quirúrgicas o los procedimientos de diagnóstico.

Propiedades Farmacológicas:

Midazolam el principio activo de Klonazolam, es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas.

La base libre es una sustancia lipofílica poco soluble en agua.

El nitrógeno básico en posición 2 del anillo imidazobenzodiazepínico transforma la sustancia activa del midazolam en la forma de sal hidrosoluble con ácidos. Este hecho determina una solución estable y bien tolerada.

La actividad farmacológica del midazolam se caracteriza por su rápido comienzo de acción y de corta duración como consecuencia de su acelerada transformación metabólica. Debido a su escasa toxicidad posee un amplio espectro terapéutico.

Midazolam es un sedante de acción muy rápida e hipnoinductor de pronunciada intensidad. Ejerce también efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorrelajante.

Agente amnésico potente.

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción después de la inyección intramuscular: La absorción del midazolam del tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el lapso de 30 minutos. La biodisponibilidad es superior a 90%.

Absorción después de la administración rectal: Midazolam se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se alcanza en el lapso de 30 minutos. La biodisponibilidad es de aproximadamente del 50%.

Distribución: Cuando Klonazolam es inyectado por vía I.V., la curva de concentración plasmática en función del tiempo muestra dos fases diferentes de distribución. El volumen de distribución calculado en estado de equilibrio es de 0,7 a 1,2 l/kg de peso corporal. Los estudios registran una ligadura proteica del 96 al 98%. El midazolam atraviesa la barrera placentaria y penetra en la circulación fetal.

Pequeñas cantidades de midazolam se hallaron en la leche materna.

Metabolismo: Midazolam se metaboliza rápida y completamente. El metabolismo primario es el Alfa-hidroxi-midazolam.

La fracción de la dosis extraída del hígado ha sido estimada en 40-50%. Se han hallado muchos medicamentos para inhibir la producción de este metabolito in vitro.

Eliminación: En voluntarios sanos la vida media de eliminación es de 1,5 a 2,5 horas. El clearance plasmático oscila entre 300 y 400 ml/min. Cuando midazolam se administra por

perfusión IV, su eliminación cinética no difiere de la que sigue a la administración en bolo. La vida media del principal metabolito alfa-hidroxi-midazolam es más breve que la de la sustancia madre.

Este metabolito es conjugado por ácido glucurónico (inactivación). Los metabolitos se excretan por vía renal.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales: En los adultos mayores de 60 años de edad, la vida media de eliminación puede prolongarse hasta tres veces y en algunos pacientes internados en unidades de terapia intensiva, donde se le administra el midazolam por perfusión IV para sedación, la vida media de eliminación puede aumentar hasta un lapso de seis veces.

La vida media de eliminación puede prolongarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y con función hepática alterada.

En los niños (3-10 años), la vida media de eliminación es de alrededor de 1-1,5 horas.

En neonatos la vida media de eliminación es prolongada con un promedio de 6 horas (3-12 horas) debido a la inmadurez del hígado.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Midazolam es un agente sedativo potente que requiere una administración lenta, y una dosificación ajustada a cada paciente.

La dosificación debe ser individual y titulada para lograr el estado de sedación deseado, según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad, y la medicación concomitante.

En adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados y con enfermedades crónicas, la dosis debe ser determinada con precaución, teniendo en cuenta los factores especiales relacionados con cada caso.

Como premedicación previa a una operación:

Adultos: 0,07 a 0,08 mg/kg por IM una hora antes de la cirugía. Dosis habitual es de 5 mg.

Niños: proporcionalmente se requieren dosis superiores a las del adulto 0,1 a 0,15 mg/kg en pacientes muy ansiosos.

Ancianos: Dosis 0,025 - 0,05 mg/kg por día IM

Como sedación durante procedimientos quirúrgicos:

La dosis es de 2,5 mg. IV 5 a 10 minutos antes de iniciarse la operación.

En pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años las dosis son de 0,05 a 0,1 mg/kg, de 6 a 12 años es de 0,025 - 0,05 mg/kg. Los mayores de 12 años recibirán la dosis del adulto.

En menores de 6 meses no intubados, el uso del midazolam es limitado debido a la posibilidad de la obstrucción de la vía aérea.

Sedación intravenosa en UCI:

En estos casos la dosificación es individual dependiendo de la sedación buscada y la necesidad clínica, estado físico, edad y medicación agregada. Dosis inicial 0,01 - 0,05 mg/kg.

Administración rectal en niños:

Mediante un aplicador plástico acoplado al extremo de la jeringa se puede aplicar intrarrectal con dosis de 0,35 - 0,45 mg/kg, 20 o 30 minutos antes de la inducción a la anestesia general; la absorción es rápida, la biodisponibilidad absoluta es del 50%.

INSTRUCCIONES POSOLÓGICAS ESPECIALES:

Compatibilidad con soluciones para infusión: Klonazolam ampollas puede ser diluida en las siguientes soluciones: Cloruro de sodio 0,9 %, glucosa al 5%, Ringer y Hartmann, en proporción de 15 mg de midazolam por cada 100 - 1000 ml de solución a perfundir. Estas soluciones ya preparadas se mantienen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente o durante 3 días a 5°C.

No diluir la ampolla con soluciones de dextrosa al 6%. No mezclar con inyecciones alcalinas.

El midazolam precipita con bicarbonato de sodio.

Las ampollas de Klonazolam **no deben congelarse** porque pueden estallar. Además puede ocurrir precipitación cuando las ampollas se disuelven o agitan a temperatura ambiente.

CONTRAINDICACIONES:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa o insuficiencia pulmonar aguda. Falla renal crónica. Sensibilidad al Midazolam o a otras benzodiazepinas. Pacientes con

glaucoma del ángulo estrecho. Miastenia gravis. Hipersensibilidad a la droga. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus excipientes ó a otras benzodiazepinas. Primer trimestre del embarazo.

ADVERTENCIAS:

No administrar durante el embarazo y lactancia.

Solamente debe usarse Midazolam IV en aquellos lugares provistos de monitoreo continuo de la función respiratoria y cardíaca y que también poseen equipos, drogas y personal entrenado para reanimación, que deben estar disponibles inmediatamente. El Midazolam administrado por vía IV ha sido asociado con depresión respiratoria, paro respiratorio, especialmente cuando se usa en forma concomitante con analgésicos opiáceos para sedación consciente o cuando se administra rápidamente, en algunos casos se ha producido muerte o encefalopatía hipóxica.

También han sido reportados casos raros de episodios de hipotensión, que han requerido tratamiento durante o después del diagnóstico o cirugía en pacientes que han recibido Midazolam. La hipotensión se produjo más frecuentemente en estudios de sedación consciente en pacientes premedicados con un narcótico.

Se han informado reacciones como agitación, movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular), hiperactividad y combatividad. Estas reacciones se pueden deber a la dosificación inadecuada o excesiva, o la incorrecta administración del Midazolam. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de hipoxia cerebral o verdaderas reacciones paradójicas.

Si se producen estas reacciones, antes de proceder debe evaluarse la respuesta a cada dosis de Midazolam y otras drogas, incluyendo anestésicos locales.

Cuando se use Midazolam por vía IV no deberá administrarse rápidamente ni en bolo único.

Hay que advertir a los pacientes que se abstengan de conducir vehículos u operar maquinarias durante doce horas, por lo menos.

Intoxicación alcohólica aguda con depresión de los signos vitales: Coma o shock; Falla cardíaca congestiva. Daño en la función hepática, falla renal crónica.

Deben tomarse precauciones en pacientes oftalmológicos durante la cirugía porque algunos pacientes pueden estar confusos y desorientados si se despiertan durante el procedimiento. Esto es especialmente importante en pacientes con un globo abierto para cirugía por cataratas o en pacientes donde el movimiento puede ser crítico.

Dependencia:

El consumo de benzodiazepinas puede producir dependencia. Este riesgo es mayor con el uso prolongado, las dosis altas y en los pacientes predispuestos, a saber, con antecedentes de alcoholismo, abuso de fármacos, trastornos graves de personalidad u otro tipo de trastornos psiquiátricos. Con el objeto de reducir a un mínimo el riesgo de dependencia, sólo se deberían prescribir benzodiazepinas tras un minucioso examen de la indicación y para un período lo más corto posible.

La necesidad de proseguir el tratamiento ha de revisarse periódicamente. Una administración prolongada sólo está indicada luego de una cuidadosa evaluación de la relación entre beneficios y riesgos.

Hasta la manifestación de los síntomas de abstinencia y después de la suspensión del tratamiento transcurren entre unas horas y una semana o incluso más.

En los casos menos graves, los síntomas de abstinencia suelen limitarse a temblor, inquietud, insomnio, ansiedad, cefaleas y dificultades para concentrarse. Sin embargo, también pueden aparecer síntomas como sudoración, espasmos musculares o abdominales, alteración de la percepción sensorial o, en raras ocasiones, delirios y convulsiones. Si se presentan tales síntomas, se precisa una estrecha vigilancia médica y la prestación de apoyo al paciente.

PRECAUCIONES:

Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados:

Los pacientes sensibles a otras benzodiazepinas pueden ser sensibles también a esta medicación.

TINTA AZUL
NO VA
IMPRESA

Color:	Verde Pantone 341	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Resolución:
Medida:	160x270 mm					
Formato:	5	Fecha:/....../....	Fecha:/....../....	Fecha:/....../....	Fecha:/....../....	

Carcinogénesis, mutagénesis:

El midazolam cruza la placenta. Como se ha informado que el clordiazepóxido y el diazepam aumentan el riesgo de malformaciones congénitas cuando se usan durante el primer trimestre del embarazo, el midazolam puede estar asociado también con este aumento en el riesgo. En humanos, se han encontrado concentraciones medibles de midazolam en el suero venoso materno, suero venoso umbilical y arterial y líquido amniótico, lo que indica la transferencia placentaria del medicamento. Luego de la administración intramuscular de 0,05 mg/kg de midazolam, las concentraciones en suero umbilical arterial y venoso fueron menores que las concentraciones maternas; debe considerarse la relación riesgo-beneficio.

Trabajo de parto y alumbramiento:

No se han efectuado estudios clínicos sobre el uso del midazolam en obstetricia. Sin embargo, usualmente no se recomienda para inducción de la anestesia antes de la cesárea debido a los efectos depresores secundarios del SNC en neonatos. La administración de otras benzodiazepinas durante las últimas semanas del embarazo ha causado depresión del SNC en el neonato. El uso de benzodiazepinas justo antes o durante el parto puede causar flaccidez neonatal.

Embarazo y lactancia:

Este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo y la lactancia, el médico evaluará la relación riesgo beneficio para su utilización. No se indicará Klonazepam durante el primer trimestre del embarazo.

Pediatría:

No se han efectuado estudios apropiados sobre los efectos del midazolam en niños de hasta 18 años.

Adultos:

Cuando se usa midazolam IV para sedación consciente en pacientes de 60 años o más, debilitados y/o crónicamente enfermos, los aumentos en la dosificación deben ser menores y la inyección más lenta que en adultos más jóvenes, porque el riesgo de subventilación o apnea es mayor en ancianos. Además, si se usa premedicación depresora del SNC en forma concomitante, el uso del midazolam debe reducirse por lo menos en un 50%. Cuando el midazolam se usa para inducción de la anestesia, los pacientes de más de 55 años, premedicados o no, usualmente requieren dosis menores. También el tiempo de recuperación después de la anestesia puede ser más prolongado en ancianos. Además, los pacientes ancianos tienen más probabilidad de tener falla renal relacionada con la edad, lo que puede requerir una reducción de la dosificación en pacientes que reciben midazolam.

Insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática funcional e insuficiencia cardíaca congestiva:

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática funcional, e insuficiencia cardíaca congestiva eliminan el midazolam en forma lenta. Klonazepam inyectable debe emplearse únicamente si se dispone de adecuados dispositivos de reanimación. Tras la administración parenteral de Klonazepam inyectable se recomienda no dar de alta a los pacientes hasta transcurridas tres horas, por lo menos, desde la inyección, y además, deben estar acompañados por una persona responsable.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

Klonazepam puede potenciar el efecto depresivo central cuando se administra simultáneamente con antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. El alcohol incrementa el efecto sedante de las benzodiazepinas. La alteración del estado de alerta puede tornar peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de máquinas. Se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol. Existe una interacción potencialmente significativa entre midazolam y los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas (en particular citocromo P450IIIa). Itraconazol, ketoconazol, cimetidina, claritromicina, eritromicina, diltiazem y verapamilo producen un aumento de los niveles plasmáticos de midazolam por disminución de su metabolismo

hepático con importante incremento de la sedación. Se aconseja vigilancia clínica y reducción de la posología durante el tratamiento conjunto con estas drogas. Clozapina: incrementa el riesgo de colapso con paro respiratorio y/o cardíaco. Roxitromicina: aumenta levemente los efectos sedantes del midazolam.

Tiopental: se ha notado una reducción moderada en los requisitos de la dosificación de inducción de Tiopental (aprox. 15%) luego del uso intramuscular de midazolam para premedicación.

Halotano: la administración intravenosa de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano requerido para anestesia general. Esta disminución está relacionada con la dosis administrada de midazolam.

Pancuronio y Succinilcolina: a pesar de que no se ha estudiado en su totalidad la posibilidad de efectos interactivos menores, se ha usado conjuntamente midazolam y pancuronio en pacientes sin que se haya notado cambios clínicamente significativos en la dosificación, inicio o duración. Midazolam no protege contra los cambios circulatorios característicos observados luego de la administración de succinilcolina o pancuronio y no protege contra el aumento de la presión intracraneana observada después de la administración de succinilcolina. Midazolam no provoca un cambio clínicamente significativo en la dosificación, inicio o duración de una sola dosis de entubación de succinilcolina.

No se han observado interacciones adversas significativas con las premedicaciones o drogas usadas durante la anestesia y cirugía (incluyendo atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina, d-tubocurarina, succinilcolina y relajantes musculares no depolarizantes) o anestésicos locales tópicos (incluyendo lidocaína, diclonina HCl y cetacaina).

Incompatibilidades: Midazolam precipita en bicarbonato de sodio.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos psiquiátricos: Confusión, euforia y alucinaciones. Se han reportado reacciones parádóxicas como agitación, movimientos involuntarios (consistentes en movimientos tónico/clónicos y tremor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacciones de violencia, agresividad, excitación parádóxica y crisis de violencia física y verbal, particularmente en los niños y en los ancianos.

La administración de Klonazepam, incluso a dosis terapéuticas, puede conducir al desarrollo de dependencia física. Después de la administración IV prolongada, la suspensión del tratamiento, especialmente en los casos abruptos, puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones por abstinencia.

Trastornos en el sistema nervioso: Somnolencia y sedación prolongada, disminución del estado de alerta, cefalea, vértigo, ataxia, sedación en el postoperatorio, amnesia anterógrada, la duración de los cuales está directamente relacionada a la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar estando presente al final del procedimiento y en casos aislados se ha reportado amnesia prolongada. Las convulsiones han sido reportadas en recién nacidos a término y en prematuros.

Alteraciones cardíacas: En raras ocasiones se han producido eventos adversos cardiorrespiratorios graves. Estos han consistido en paro cardíaco, hipotensión, bradicardia y efectos de vasodilatación. Dichos incidentes que amenazan la vida son más probables en los adultos mayores de 60 años de edad y en aquellos con insuficiencia respiratoria o alteración cardíaca preexistente, particularmente cuando la inyección es administrada demasiado rápido o cuando se utilizan dosis altas (véase PRECAUCIONES).

Alteraciones respiratorias: En raras ocasiones se han producido eventos adversos cardiorrespiratorios graves. Estos han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea y laringospasmo. Dichos incidentes que amenazan la vida son más probables en los adultos mayores de 60 años y en aquellos con insuficiencia respiratoria o alteración cardíaca preexistente, particularmente cuando la inyección es administrada demasiado rápido o cuando se utilizan dosis altas (véase PRECAUCIONES). Hipo.

Alteraciones en el aparato gastrointestinal: Náuseas, vómito, constipación y boca seca. Trastornos en piel y tejidos blandos: Exantema cutáneo, reacción de urticaria y prurito. Trastornos generales y del sitio de aplicación: Eritema y dolor en el sitio de la inyección,

tromboflebitis y trombosis.

Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento: Se ha reportado un incremento en el riesgo por caídas y fracturas en ancianos que usan benzodiazepinas.

Dependencia:

Cuando se utiliza midazolam para sedación a largo plazo en las UCI puede desarrollarse en el paciente una dependencia a la droga. Con la suspensión brusca de la administración, aparecen síntomas de abstinencia: cefaleas, dolores musculares, ansiedad, tensión, inquietud, cambios del estado de ánimo, alucinaciones; por lo que se recomienda la disminución gradual de la dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

SINTOMAS: los síntomas de sobredosis consisten principalmente en la intensificación de los efectos farmacológicos, depresión central (desde sobredosis hasta coma), la somnolencia, confusión mental, letargia, relajación muscular o excitación parádóxa. En la mayoría de los casos basta con vigilar las funciones vitales.

La sobredosis no representa una amenaza de vida al menos que se combine con otros depresores por ejemplo el alcohol.

Los síntomas más graves pueden ser arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea, y raramente coma, que requerirán medidas adecuadas para contrarrestarlos (ventilación, apoyo cardiovascular). Con el antagonista de las benzodiazepinas, flumazenil, pueden controlarse los efectos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Nacional Alejandro Posadas:

Centro de toxicología: 011-4658-7777/011-4654-6648

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694

Centro de toxicología: 011-4962-6666

Hospital General de Agudos J.A. Fernández: 4808-2606/2646/2604/2121;

Centro de toxicología: 011-4808-2655

PRESENTACIÓN

USO HOSPITALARIO SOLAMENTE

Ampollas de 3 ml en envases por 10, 50 y 100 ampollas.

Ampollas de 10 ml en envases por 5, 25 y 100 ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 15 °C y 30 °C, al abrigo de la luz, en su caja original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 58.278

Elaborado en Planta Quilmes.
Fecha de última revisión: 02/2017



KLONAL S.R.L.
Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV)
Provincia de Bs. As., Argentina. Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955
Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4034 - Barrio San Carlos,
Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina.

TINTA AZUL NO VA IMPRESA	Color:	Verde Pantone 341	Firma y sello	Firma y sello	Firma y sello	Resolución:
	Medida:	160x270 mm				
	Formato:	5	Fecha: .././../..	Fecha: .././../..	Fecha: .././../..	