

FICHA TÉCNICA

[NOMBRE]

CUNOX 100 Unidades

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

RELAJANTE MUSCULAR DE ACCIÓN PERIFÉRICA

[INFORMACION CLÍNICA]

1. Indicaciones terapéuticas:

- Blefaroespasmos: CUNOX está indicado para el tratamiento del blefaroespasmos esencial benigno en pacientes de 18 años o más.
- Parálisis cerebral pediátrica: CUNOX está indicado para el tratamiento de la deformidad del pie equino producida por espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 años o más.
- Arrugas glabellares: Mejora temporal de las arrugas glabellares de moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o procer en adultos mayores de 20 años y menores de 65 años.
- Espasticidad muscular: CUNOX está indicado para el tratamiento de la espasticidad en extremidades superiores causada por un ACV (Accidente Cerebrovascular) en pacientes de 20 años o más.

2. Dosis y forma de administración:

Vía de administración: Intramuscular.

– **Blefaroespasmos**

CUNOX reconstituido (ver la tabla de dilución) se inyecta utilizando una aguja estéril calibre 27 - 30 sin guía electromiográfica. La dosis inicial recomendada es de 1,25 a 2,5 U (0,05 ml a 0,1 ml en cada lugar) inyectada en el músculo orbicular medial y pretarsal posterior del párpado superior y en el músculo orbicular pretarsal lateral del párpado inferior. En general, el efecto inicial de las inyecciones se puede apreciar en los tres días siguientes y alcanza su pico dentro de una a dos semanas después del tratamiento. Los efectos de cada tratamiento deben durar aproximadamente tres meses y este proceso se puede repetir según se desee. Si el tratamiento inicial se considera ineficaz, usualmente descrito como un efecto que no dura más de dos meses, la dosis puede aumentarse hasta dos veces durante las sesiones de repetición del tratamiento. Sin embargo, parece haber pocos beneficios de inyectar más de 5,0 U por sitio. Se puede desarrollar cierta tolerancia en el tratamiento del blefaroespasmos si las inyecciones se administran con una frecuencia mayor a cada tres meses, siendo poco probable obtener un efecto permanente. La dosis acumulativa del tratamiento con CUNOX en un periodo de 30 días no debe exceder las 200 U.

– **Parálisis cerebral pediátrica**

CUNOX reconstituido (ver la tabla de dilución) es inyectado usando una aguja estéril de calibre 26 - 30. Se recomienda inyectar en cada una de las cabezas laterales y mediales de los músculos gastrocnemios. Se recomienda una dosis total de 4 U/kg de peso corporal para el músculo

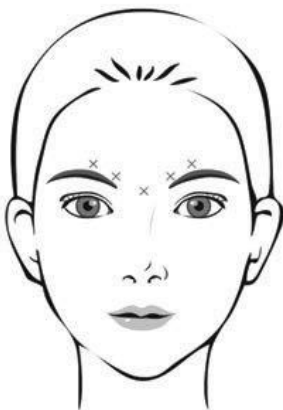
gastrocnemio afectado en pacientes con hemiplejia. Y en pacientes con diplejia, se debe administrar una dosis total de 6 U/kg de peso corporal dividida entre ambas piernas. La máxima dosis administrada no debe exceder las 200UI/ por paciente a la vez.

Después de la inyección, los pacientes deben ser vigilados por al menos 30 minutos para identificar la aparición de eventos adversos agudos.

– Arrugas glabellares

CUNOX es reconstituido para hacer 100 U/2,5 mL (4 U/0,1 mL) con solución salina estéril no preservada (cloruro de sodio al 0,9%). Usando una aguja de calibre 30, se inyectan 20 U de CUNOX en dos sitios sobre cada músculo corrugador y un sitio sobre el músculo procer, lo que da un total de 5 sitios con 0,1 mL por sitio.

Para reducir las complicaciones asociadas a los párpados caídos (ptosis), evite las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con músculos corrugadores grandes. Al inyectar el extremo medio del músculo corrugador y en el punto medio entre cada ceja, se debe elegir un sitio alejado de al menos 1 cm del borde supraorbital.



CUNOX debe inyectarse con cuidado de forma que no entre en los vasos sanguíneos. Para prevenir la efusión de las áreas debajo del borde orbital coloque el dedo pulgar o índice firmemente en esta área antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe dirigirse hacia arriba y hacia el centro, y la dosis inyectada tiene que ser medida con precisión.

El músculo corrugador y el músculo orbicular son los que mueven el centro de la frente y producen arrugas faciales. Los músculos procer y depresor superciliar empujan la frente hacia abajo. El ceño fruncido o las arrugas glabellares son producidas por estos músculos. Debido a que la posición, el tamaño y el uso de estos músculos difieren entre una persona y otra, la dosis eficaz se determina según observaciones generales de la capacidad del paciente para mover los músculos superficiales inyectados. El efecto del tratamiento con CUNOX para las arrugas glabellares dura aproximadamente de 3 a 4 meses.

La seguridad y la eficacia de dosis frecuentes de este producto no se han evaluado clínicamente y, por lo tanto, no se recomienda su uso frecuente. La primera administración de este producto generalmente induce la denervación química en los músculos inyectados 1 a 2 días después de la inyección y la intensidad de este efecto aumenta durante la primera semana.

– Espasticidad muscular

La dosis exacta y cantidad de sitios de inyección deben adaptarse a cada persona según el tamaño, la cantidad y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular a nivel local y las respuestas del paciente a tratamientos previos. La mejoría clínica en el tono muscular se observó dentro de 4 a 6 semanas después del tratamiento.

En un ensayo clínico se administraron las siguientes dosis:

Músculo	Dosis total	: Cantidad de sitios
Bíceps braquial	100 - 200 U	: hasta 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U	: 1 -2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U	: 1 -2 sitios
Flexor cubital del carpo	10 - 50 U	: 1 -2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U	: 1 -2 sitios

En un ensayo clínico, la dosis no excedió el máximo de 360 U, inyectada en cada músculo.

CUNOX reconstituido se inyectó usando una aguja estéril de calibre 24 – 30 en los músculos superficiales. En músculos más profundos puede administrarse con agujas de mayor longitud. La inducción de electromiografía y las técnicas de estimulación nerviosa son útiles para localizar los músculos.

[Técnica de dilución]

Antes de la inyección, reconstituya CUNOX liofilizado con solución salina estéril sin preservantes. El diluyente recomendado es el cloruro de sodio al 0,9%. Agregue la cantidad adecuada de diluyente a una jeringa del tamaño apropiado. Agregue lentamente el diluyente al frasco porque el producto se desnaturaliza al producirse burbujas o agitaciones vigorosas similares. Si el diluyente no se agrega al frasco en condiciones de vacío, el frasco debe desecharse. Mezclar gentilmente CUNOX con el suero salino al rotar el vial.

CUNOX deberá administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución. Durante este periodo, CUNOX reconstituido debe almacenarse en un refrigerador (entre 2 y 8 °C) CUNOX reconstituido deberá ser transparente, incoloro y estar libre de materias extrañas. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes del tratamiento para detectar la presencia de materias extrañas y decoloración. Debido a que el producto y el diluyente no contiene preservantes, se debe utilizar un vial de CUNOX para un solo paciente.

<Tabla de dilución>

Diluyente agregado (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Concentración de la solución (Unidades por 0,1 mL)
1,0 ml	10,0 U
2,0 ml	5,0 U
4,0 ml	2,5 U
8,0 ml	1,25 U

Nota: Estas diluciones se han calculado para un volumen de inyección de 0,1 mL. También es posible reducir o aumentar la dosis inyectando un volumen más pequeño o más grande desde 0,05 mL (dosis disminuida en un 50%) hasta 0,15 mL (dosis aumentada en un 50%).

Reconstitución

Reconstituya CUNOX solo con solución salina normal estéril no conservada (cloruro de sodio al 0.9% para inyección). Extraiga una cantidad adecuada de diluyentes (consulte la tabla de dilución a continuación) en una jeringa.

Cantidad de diluyentes añadidos (Inyección de cloruro de sodio al 0,9%)	Concentración de la solución (Unidades por 0.1 mL)
1,0 mL	10,0 Unidades
2,0 mL	5,0 Unidades
4,0 mL	2,5 Unidades
8,0 mL	1,25 Unidades

Dado que CUNOX se desnaturaliza por burbujeo o agitación vigorosa similar, inyecte el diluyente suavemente en el vial. Deseche el vial si el vacío no introduce el diluyente en el vial. Mezcle suavemente CUNOX con la solución salina girando el vial. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para ver si hay claridad y ausencia de partículas antes de su uso. Los viales sin abrir de CUNOX deben almacenarse bajo refrigeración (2 ~ 8°C). Después de la reconstitución, CUNOX puede almacenarse en un refrigerador (2 ~ 8°C) hasta 24 horas antes de su uso.

Disposición

Los viales no utilizados deben reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y luego esterilizarse en autoclave. Cualquier vial o equipo usado (como jeringas) debe esterilizarse en autoclave o el CUNOX residual debe inactivarse con una solución diluida de hipoclorito (0,5%). Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Precauciones para la administración

Los frascos no utilizados de CUNOX deben almacenarse a una temperatura entre 2 y 8°C. Después de la reconstitución, CUNOX se puede almacenar a una temperatura entre 2 y 8°C antes de usar. Para desechar de forma segura el producto, los frascos no utilizados de CUNOX deben esterilizarse después de disolverlos en una pequeña cantidad de agua. Los equipos y objetos utilizados con el producto (frascos y jeringas) también deben esterilizarse. Las dosis restantes de CUNOX se deben hacer inertes con una solución de hipoclorito al 0,5%.

3. Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de CUNOX;
- Pacientes con alteración neuromuscular sistémica (miastenia grave aguda, síndrome de Lambert-Eaton, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) [el efecto de relajación muscular de este producto puede empeorar la enfermedad];
- Pacientes con disfunción respiratoria grave cuando se utilizan para la distonía cervical;
- Mujeres embarazadas o que pueden estarlo y madres en lactancia.

4. Precauciones de empleo adecuadas

Advertencias

Dado que el principio activo de este producto es la toxina tipo A obtenida de *Clostridium botulinum*, las dosis y frecuencia de administración recomendadas deberán ser observadas con un completo entendimiento de las precauciones de uso. Los médicos que administran este producto deben entender la anatomía neuromuscular correspondiente al área implicada y las alteraciones a la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores. También es necesaria la comprensión de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del producto. No exceda la dosis recomendada ni la frecuencia de administración de CUNOX.

Propagación del efecto de la toxina

En algunos casos, el efecto de la toxina botulínica puede observarse en zonas alejadas del sitio local de la inyección. Los síntomas pueden incluir astenia, debilidad muscular generalizada, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, incontinencia urinaria y dificultad para respirar. Síntomas como la dificultad para respirar y la disfagia pueden ser potencialmente mortales y se han reportado muertes relacionadas con la propagación de los efectos de la toxina. Los niños con parálisis cerebral espástica tienen un riesgo particularmente alto pero estos síntomas también

pueden ocurrirle a adultos sometidos a un tratamiento para la parálisis cerebral espástica u otros trastornos. Se han registrado casos de eventos adversos incluso con dosis bajas para el tratamiento de la distonía cervical.

Reacción de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas con otros productos de toxina botulínica. Estas reacciones incluyen anafilaxis, urticaria, edema de tejido blando y disnea. Se reportó un caso de anafilaxis con el uso de lidocaína como diluyente, pero el agente causal no se pudo determinar de manera confiable. Si ocurren reacciones de este tipo, se deben interrumpir las inyecciones del producto y recibir tratamiento médico adecuado.

Trastornos neuromusculares preexistentes

Los pacientes con una neuropatía periférica motora (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) o alteración neuromuscular (p. ej., miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton), pueden tener un riesgo mayor de reacciones sistémicas clínicamente significativas, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, como resultado de una dosis normal de una inyección de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre otros productos de toxina botulínica ha mostrado casos raros de sensibilidad extrema a los efectos sistémicos de dosis clínicas normales en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas debido a la administración de toxina botulínica. En estos casos, la disfagia perduró durante varios meses y se requirió la colocación de un tubo nasogástrico para alimentación.

Disfagia

Los pacientes con distonía cervical tratados con cualquier tipo de producto de toxina botulínica pueden experimentar dificultad para tragar el cual es un evento adverso que se ha reportado frecuentemente. En aquellos pacientes, en pocos casos se reportó la necesidad del uso de un tubo nasogástrico debido a una severa disfagia. Se han reportado casos de muertes por neumonía aspirativa posterior al tratamiento con toxina botulínica que se desarrolla luego de una disfagia.

Ha habido reportes de eventos adversos que involucran al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infección miocárdica, algunos con resultados fatales en el caso de otros tratamientos con toxina botulínica. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

Durante la administración de otros productos de toxina botulínica para tratar el estrabismo, la penetración de la aguja en la órbita para inyectar este producto puede provocar una hemorragia retrobulbar que comprometa la circulación retiniana. Para descomprimir las orbitas, que pueden afectarse con facilidad, se recomienda tener a mano los instrumentos apropiados. También se han producido penetraciones oculares con la aguja. Es necesaria un oftalmoscopio para diagnosticar esta afección. Sin embargo, la parálisis inducida en uno o más músculos extraoculares puede conducir a desorientación espacial, diplopía o dismetría. Cubrir los ojos afectados puede aliviar estos síntomas.

Blefaroespasmio

Después de la inyección de productos de toxina botulínica en el músculo orbicular, la disminución del parpadeo puede provocar la exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos del nervio VII. Hubo un caso de perforación corneal en un ojo afásico que requirió injerto de córnea. Se debe realizar un examen cuidadoso de las sensaciones de la córnea si se han realizado cirugías oculares previas, y evitar la inyección en el área del párpado inferior para evitar ectropión y se deberá emplear un tratamiento vigoroso ante cualquier defecto epitelial. Esto puede requerir

gotas oculares para proteger los ojos, ungüentos, lentes blandos para el tratamiento o cubrir el ojo con parches u otros medios.

Sin intercambio entre productos de toxina botulínica

Las unidades de potencia de actividad biológica de CUNOX no se pueden comparar ni convertir en unidades de ningún otro producto de toxina botulínica evaluado con ningún otro método de ensayo específico.

Inyección en, o cercana a, estructuras anatómicas vulnerables

Se debe tener cuidado cuando se inyecta en estructuras anatómicas vulnerables o cerca de ellas. Se han reportado eventos adversos serios en pacientes a los que se les han inyectado otros productos de toxina botulínica directamente en las glándulas salivales, la región oro-lingual-faríngea, el esófago o el estómago. Algunos de estos pacientes padecían de disfagia preexistente o debilidades importantes. (No se han establecido la seguridad y la eficacia para las indicaciones que incluyen sitios de inyección). Se ha reportado neumotorax asociado con un procedimiento de inyección después del tratamiento con otro producto de toxina botulínica cerca de la región torácica. Se debe tener cuidado al inyectar en sitios cercanos a los pulmones, especialmente los ápices.

Efectos pulmonares de los productos de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad o hiperactividad del detrusor asociada a un cuadro neurológico en pacientes con trastornos respiratorios:

Se reportó reducción en la función pulmonar e infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes espásticos con trastornos respiratorios al inyectar otros productos de toxina botulínica; la reducción en la función pulmonar también se ha reportado en pacientes con hiperactividad del detrusor asociada a cuadros neurológicos cuando se inyecta otra toxina botulínica.

Bronquitis e infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes tratados por espasticidad

Se reportó con mayor frecuencia la bronquitis en grupos de pacientes espásticos tratados con toxina botulínica comparados con placebo. Durante el tratamiento para la espasticidad en pacientes con función pulmonar reducida, se reportaron infecciones del tracto respiratorio superior con mayor frecuencia en los grupos tratados con toxina botulínica que en grupos de tratamiento con placebo.

CUNOX debe administrarse con precaución en los siguientes pacientes.

- Pacientes bajo tratamiento con relajantes musculares (tubocurarina de sodio, dantroleno sódico, etc.); pueden correr el riesgo de desarrollar disfagia o experimentar un efecto aumentado de la relajación muscular.
- Pacientes que toman clorhidrato de espectinomicina, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos de tetraciclina, lincosamidas, relajantes musculares (baclofeno, etc.), anticolinérgicos (bromuro de butilscolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc.), benzodiazepinas o productos similares (diazepam, etizolam, etc.), benzamidas (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc.), o productos de este tipo con efecto de relajación muscular pueden correr el riesgo de desarrollar disfagia o experimentar un aumento del efecto de la relajación muscular.

Este producto contiene albúmina humana derivada de la sangre de humanos. Cuando se administran productos fabricados con sangre o plasma humano, el riesgo teórico de enfermedades infecciosas por agentes transmisibles no puede excluirse por

completo, aunque se considera extremadamente remoto. Este también puede ser el caso para materiales patógenos desconocidos. Para reducir el riesgo de infección por agentes transmisibles, se ha de ejercer un cuidado especial, entre otros, en los métodos de ensayo apropiados para controlar los donantes y los sitios de donación, el proceso de fabricación y el proceso de eliminación/inactivación del virus.

Debido a la naturaleza de la enfermedad tratada, no pueden predecirse los efectos de este producto sobre la capacidad de operar maquinarias.

Parálisis cerebral pediátrica

CUNOX es usado para el tratamiento de convulsiones locales estudiadas en asociación con el tratamiento standard, éste no reemplaza las modalidades de tratamiento de CUNOX, no parece ser efectivo en mejorar permanentemente el movimiento limitado de las articulaciones.

Arrugas glabellares

En el estudio de ensayo clínico de fase III, aquellos pacientes que tienen antecedentes de parálisis del nervio facial o síntomas de ptosis de los párpados, antecedentes o tratamiento de la parte glabellar, como levantamiento facial e implante permanente o con cicatrices que pueden afectar los resultados del tratamiento, no mejoraron satisfactoriamente con método físico, ya que las líneas no se aplanan incluso con las manos, se excluyeron; por lo tanto, se debe dar la advertencia. El intervalo entre las administraciones de CUNOX no debe ser inferior a 3 meses, y se debe utilizar la dosis mínima efectiva.

Espasticidad muscular

CUNOX solo está indicado para el tratamiento de espasticidad localizada estudiado en relación con las terapias convencionales comunes. CUNOX no es eficaz para mejorar el rango de movimiento de las articulaciones afectadas por limitaciones fijas.

Información para los pacientes

Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre los efectos y riesgos de CUNOX. Preste atención a cualquier signo o síntoma de eventos adversos. Busque ayuda médica de inmediato si experimenta dificultad para respirar, debilidad en los músculos o dificultad para tragar o hablar después del tratamiento.

Los eventos adversos pueden ocurrir después de algunas horas o incluso semanas del tratamiento. Los pacientes con blefaroespasmó pueden adquirir la enfermedad después de haber permanecido sedentarios por un largo tiempo. Se debe advertir a estos pacientes que reanuden las actividades lenta y cuidadosamente después de la administración de CUNOX. Este producto bloquea la transmisión neuromuscular al unirse a los sitios receptores en los terminales nerviosos motores, adentrándose en estos terminales e inhibiendo la liberación de acetilcolina. Cuando se inyecta por vía intramuscular en dosis terapéuticas, CUNOX puede causar parálisis muscular localizada por la denervación química resultando en reducción de la actividad muscular localizada. Además, el músculo se puede atrofiar, puede ocurrir un brote axonal y desarrollarse receptores adicionales de acetilcolina. Existe evidencia de que puede producirse la reinervación de los músculos, revirtiéndose así lentamente la denervación muscular causada por CUNOX. La actividad paralizante de la toxina botulínica es efectiva para el alivio de las contracciones anormales asociadas con el blefaroespasmó. Cuando se inyectaron otros productos de toxina botulínica en los músculos del cuello, el tratamiento con toxina botulínica mitigó los síntomas subjetivos y objetivos de la torticolis espasmódica paroxística y redujo el ángulo de rotación de la cabeza y la elevación del hombro. El tamaño y la intensificación de los músculos hipertróficos también se redujeron y el dolor se alivió. La eficacia de otros productos de toxina botulínica no se ha establecido para casos de denervación de más de 50 dioptrías prismáticas, estrabismo restrictivo o síndrome de Duane con síntomas de debilidad del músculo recto superior contralateral o estrabismo secundario causado por sobrecrescencia de

músculos antagónicos durante la cirugía. Puede necesitarse repetir las inyecciones. Otros productos de toxina botulínica fueron ineficaces para el estrabismo paralítico crónico, excepto cuando se usaron junto con reparaciones quirúrgicas para reducir la contractura muscular antagónica. La presencia de anticuerpos de la toxina botulínica tipo A puede reducir el efecto del tratamiento con la toxina. En un ensayo clínico, se produjo una pérdida de eficacia debido a la producción de anticuerpos en un paciente con blefaroespasma que recibió 3 dosis (un total de 92 U) de toxina botulínica durante un periodo de 6 semanas y en varios pacientes con torticolis que recibieron experimentalmente dosis múltiples (un total de más de 300 U) durante un mes.

Por este motivo, la dosis acumulativa de CUNOX no debe exceder las 200 U por mes para el tratamiento del blefaroespasma.

5. Advertencias especiales:

Venta con receta médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

5.1 Poblaciones especiales

Embarazo y Lactancia: La seguridad de este producto no se ha establecido para mujeres embarazadas o madres lactantes. En un estudio con conejos, la inyección en bolo de un producto de toxina botulínica produjo abortos y otros efectos con una dosis diaria de 0,125 U/kg/día y con una dosis ≥ 2 U/kg. Sin embargo, en ratas y ratones, no se observaron efectos secundarios ni abortos con una dosis de 4 U/kg. Con dosis de 8 a 16 U/kg de un producto de toxina botulínica administrado a ratas y ratones, se observaron fetos con disminución en el peso corporal y se produjo un retraso en la osificación del hueso hioides, pero los sujetos se recuperaron normalmente después de interrumpir el producto. No se sabe si este producto se excreta en la leche materna. Dado que muchos productos se excretan en la leche materna, se debe tener cuidado al administrar CUNOX a una mujer durante la lactancia. No se recomienda el uso de este producto durante el embarazo o la lactancia.

Pediátrico:

Blefaroespasma

No se estableció la seguridad y la eficacia de este producto en pacientes pediátricos y menores de 18 años.

Espasticidad del miembro superior

La seguridad y eficacia en paciente menores de 20 años no se ha establecido.

Parálisis cerebral pediátrica

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con espasticidad del miembro superior menores de 2 años de edad.

Líneas glabellares

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años no ha sido establecida.

5.2 Posibles efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas: No se ha descrito.

5.3 Advertencia sobre excipientes: No se ha descrito.

6. Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción:

El efecto de los productos de toxina botulínica puede potenciarse cuando estos se administran de forma conjunta con antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares de tipo tubocurarina. La administración continua de CUNOX en combinación con antibióticos aminoglucósidos o

espectinomycin está contraindicada. Los pacientes tratados con CUNOX deben usar con cautela la polimixina, la tetraciclina o la lincomicina.

Se desconoce el efecto de administrar diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses de diferencia entre cada administración. El tratamiento con otra toxina botulínica antes de la desaparición de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente puede excesivamente empeorar la debilidad neuromuscular.

7. Descripción de las reacciones adversas y medidas que deben adoptarse:

1) General

Han sido raros los reportes espontáneos de muerte, en ocasiones asociadas a la disfagia, neumonía y/u otras debilidades significativas o anafilaxis, después del tratamiento con toxina botulínica. También han sido raros los reportes de eventos adversos asociados al sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de los cuales fueron casos fatales. La relación entre estos eventos adversos y la toxina botulínica no está confirmada. Los siguientes eventos adversos se han reportado en asociación con otros productos de toxina botulínica, pero se desconocen las relaciones exactas: erupción cutánea (incluido eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasisiforme), escozor y reacciones alérgicas; en general, estos eventos ocurren durante la primera semana después de la inyección del medicamento y generalmente son transitorios, pero pueden durar meses. Después de la inyección puede aparecer dolor local, sensibilidad y/o moretones, contracción, hinchazón, sensación de calor o hipertensión en el sitio de inyección o en los músculos adyacentes. La debilidad local del(los) músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, pueden también debilitarse los músculos adyacentes debido a la propagación de la toxina. Después de inyectar este medicamento en pacientes con blefaroespasm o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un mayor temblor electrofisiológico (variación rápida en una forma de onda) que no está asociado a la debilidad muscular u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

2) Blefaroespasm o

Se realizó un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes de entre 18 y 75 años de edad con blefaroespasm o. La proporción de pacientes que había experimentado al menos un evento adverso fue del 16,13 % en el grupo de CUNOX y del 27,59 % en el grupo de control. Se consideró que un total de 12 casos notificados eran posiblemente reacciones adversas al medicamento. La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 16,13 % en el grupo de CUNOX y del 24,14 % en el grupo de control. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes fueron la ptosis del párpado y la sensación de cuerpo extraño en el ojo en el grupo de CUNOX. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con blefaroespasm o

SOC/PT	CUNOX (N = 31)	CONTROL (N = 29)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	2 (6,45%)	3 (10,34%)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	2 (6,45%)	-
Prurito en el ojo	1 (3,23%)	-
Edema palpebral	-	2 (6,90%)
Ojo seco	-	1 (3,45%)

Dolor ocular	-	1 (3,45%)
--------------	---	-----------

3) Parálisis cerebral pediátrica

En un ensayo clínico de fase 3, se evaluó la seguridad de CUNOX para el tratamiento de la deformidad del pie equino provocada por la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral infantil. Se incluyó un total de 119 pacientes de entre 2 y 10 años en el estudio a doble ciego controlado con tratamiento activo. Nueve pacientes en el grupo de CUNOX (15,00 %) y 9 pacientes en el grupo de control (15,25 %) notificaron eventos adversos. Se notificó una reacción adversa al medicamento de intensidad leve en el grupo de control. Hubo una reacción adversa al fármaco de intensidad leve del grupo control.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes pediátricos con espasticidad de las extremidades inferiores

SOC/PT	CUNOX (N = 60)	CONTROL (N = 59)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Debilidad muscular	-	1 (1,69%)

4) Arrugas Glabellares

En un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, a doble ciego y controlado con tratamiento activo, se incluyó un total de 313 sujetos de entre 20 y 65 años de edad que recibieron 20 unidades de CUNOX u otra toxina botulínica para el tratamiento de las arrugas glabellares. La proporción de sujetos que había experimentado al menos un evento adverso fue del 26,92 % en el grupo de CUNOX y del 22,29 % en el grupo de control.

La tasa de incidencia de las reacciones adversas al medicamento fue del 10,90 % en el grupo de CUNOX y del 7,64 % en el grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue la ptosis del párpado en el grupo de CUNOX. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3 a doble ciego, controlados con tratamiento activo en sujetos con arrugas glabellares

SOC/PT	CUNOX (N = 156)	CONTROL (N = 157)
Trastornos oculares		
Ptosis palpebral	5 (3,21%)	3 (1,91%)
Conjuntivitis	1 (0,64%)	-
Ojo seco	1 (0,64%)	-
Alteración muscular extraocular	1 (0,64%)	4 (2,55%)
Dolor ocular	1 (0,64%)	-
Trastorno del párpado	1 (0,64%)	1 (0,64%)
Edema palpebral	1 (0,64%)	-
Visión borrosa	1 (0,64%)	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Molestia en la zona de inyección	1 (0,64%)	-
Prurito en la zona de inyección	1 (0,64%)	1 (0,64%)

Hinchazón local Edema de cara	-	1 (0,64%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Edema periorbitario Prurito	1 (0,64%) -	- 1 (0,64%)
Trastornos gastrointestinales Sensibilidad de los dientes	-	1 (0,64%)
Infecciones e infestaciones Faringitis	-	1 (0,64%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Estenosis de la columna vertebral	-	1 (0,64%)
Trastornos psiquiátricos Insomnio	1 (0,64%)	-
Trastornos renales y urinarios Secreción uretral	1 (0,64%)	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Tos Tos productiva	1 (0,64%) 1 (0,64%)	- -

5) Espasticidad muscular

Se incluyó un total de 196 pacientes de 20 años o más en el ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, controlado con tratamiento activo y recibieron hasta 360 unidades de CUNOX u otra toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores. Se encontró que la tasa de incidencia de eventos adversos fue del 39,80 % en el grupo de CUNOX y del 41,84 % en el grupo de control.

Se notificaron reacciones adversas al medicamento en el 4,08 % del grupo de CUNOX y en el 8,16 % del grupo de control. La reacción adversa al medicamento más frecuente fue el hematoma en el sitio de inyección en el grupo de CUNOX. Las reacciones adversas al medicamento notificadas en cada grupo de tratamiento son las siguientes.

<Tabla> Reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos de fase 3, a doble ciego, controlados con tratamiento activo en pacientes con espasticidad de las extremidades superiores

SOC/PT	CUNOX (N = 98)	CONTROL (N = 98)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Hematoma en la zona de inyección Edema periférico Pirexia	2 (2,04%) 1 (1,02%) -	1 (1,02%) - 1 (1,02%)
Trastornos del sistema nervioso Convulsión Cefalea Hemiparesia Crisis parciales	- - - -	1 (1,02%) 2 (2,04%) 1 (1,02%) 1 (1,02%)
Exploraciones complementarias		

Alanina aminotransferasa elevada	-	1 (1,02%)
Prueba de función hepática anormal	-	1 (1,02%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (1,02%)	-
Tendinitis	-	1 (1,02%)
Debilidad muscular	-	1 (1,02%)

Experiencia post-comercialización

① Se han realizado estudios de vigilancia post-comercialización y de fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante seis años en Corea. Se ha reportado una incidencia de eventos adversos de 12,5% (80/641, 116 casos); de los cuales la incidencia de reacciones medicamentosas adversa de las que no se pudo excluir una relación con el medicamento fue de 7,8% (50/641, 57 casos) y la ptosis representó el 3,9% (25/641, 25 casos). Otras reacciones medicamentosas adversas reportadas con una incidencia <1% incluyeron 6 casos de hinchazón facial, 4 casos de anomalía ocular, 3 casos de erupción cutánea y 2 casos de cada uno de los eventos siguientes: escozor, parestesia, desfase del párpado, secreción anormal de lágrimas y oftalmalgia. Además, se produjo 1 caso de cada uno de los eventos siguientes: ulceración de la córnea, diplopía, arritmia, edema periorbital, parálisis del nervio oculomotor, dolor de cabeza, parálisis, mareos y manchas purpuras. Se reportó que la incidencia de eventos adversos serios fue de 0,5% (3/641, 5 casos), con 2 casos de estenosis vertebral y 1 caso de dolor en la pierna, 1 caso de infarto del miocardio y 1 caso de arritmia.

- La incidencia de reacciones medicamentosas adversas inesperadas fue de 1,7% (11/641, 11 casos), sin eventos adversos serios. Los eventos medicamentosos adversos inesperados no serios fueron los siguientes: 6 casos de hinchazón facial, 2 casos de anomalías oculares y 1 caso de dolor de cabeza, 1 caso de paraneestesia y 1 caso de mareos.

② En un estudio de vigilancia post-comercialización en Corea de 210 pacientes con deformidad del pie equino debido a parálisis cerebral, la incidencia de eventos adversos fue de 21,4% (45/210, 84 casos). Se ha reportado que la incidencia de eventos adversos para los que no se puede excluir una relación con el medicamento fue de 1,4% (3/210, 3 casos) y la de la inflamación de los sitios de inyección fue de 1% (2/210, 2 casos). La mialgia (1 caso) fue otro evento adverso para el que se reportó una incidencia < 1%. La incidencia de eventos adversos serios fue de 1,4% (3/210, 3 casos), con 2 casos de neumonía y 1 caso de infección del tracto urinario. No se reportaron reacciones medicamentosas adversas inesperadas.

③-1) <Mejora temporal de las arrugas glabellares de moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o prócer en adultos mayores de 20 años y menores de 65 años>.

Durante 4 años en Corea (20/09/2011 - 19/09/2015), en un estudio de farmacovigilancia post-comercialización de 812 pacientes con arrugas glabellares de moderadas a graves, la incidencia de eventos adversos fue de 1,60% (13/812, 14 casos) y la incidencia de reacciones medicamentosas adversas de las que no se pudo excluir una relación con el medicamento fue de 0,49% (4/812, 5 casos). El dolor de cabeza representó el 0,25% (2/812, 2 casos) y el dolor ocular, el escozor en el sitio de inyección y la erupción en el sitio de inyección, representaron cada uno el 0,12% (1/812, 1 caso). No se observaron eventos adversos serios ni reacciones medicamentosas adversas serias.

- La incidencia de eventos adversos inesperados fue de 0,74% (6/812, 6 casos), específicamente psoriasis, herpes zoster, resfriado, erupción en el sitio de inyección, flebitis y ulcera digestiva, cada uno con una representación de 0,12% (1/812, 1 caso). La incidencia de reacciones medicamentosas adversas inesperadas fue de 0,12% (1/812, 1 caso), con 1 caso de erupción en

el sitio de inyección. No se observaron eventos adversos serios, inesperados ni reacciones medicamentosas adversas.

③-2) <Mejora temporal de las arrugas glabellares de moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o prócer en adultos mayores de 20 años y menores de 65 años>.

Según los datos reportados de varios eventos adversos para este medicamento durante un periodo específico (desde 1989 hasta diciembre de 2015), no hubo un aumento estadísticamente significativo en los eventos adversos debidos a este medicamento en comparación con otros medicamentos, sin nuevos eventos adversos identificados.

④-1) <Espasticidad muscular: espasticidad muscular local de extremidad superior asociada con accidente cerebrovascular en adultos de 20 años o más>.

En un estudio de vigilancia post-comercialización realizado durante 4 años en Corea de 607 pacientes con espasticidad muscular local de extremidad superior asociada a un accidente cerebrovascular, la incidencia de eventos adversos fue de 6,26% (38/607, 62 casos). La incidencia de reacciones medicamentosas adversas de las que no se puede excluir una relación con el medicamento fue de 1,81% (11/607, 12 casos); el dolor en el sitio de inyección fue de 0,82% (5/607, 5 casos); la nasofaringitis y la erupción en el sitio de inyección fueron de 0,33% (2/607, 2 casos) cada una; las convulsiones, la mialgia y el dolor de cuello/hombro fueron de 0,16% (1/607, 1 caso) cada uno. La incidencia de eventos adversos serios fue de 0,66% (4/607, 5 casos), donde la debilidad sistémica, la neumonía por aspiración, la hemoptisis, la colangitis y el infarto cerebral, cada uno representan el 0,16% (1/607, 1 caso). No se observaron eventos adversos serios de los que no se puede excluir una relación con el medicamento.

- La incidencia de eventos adversos inesperados fue de 5,11% (31/607, 41 casos). La nasofaringitis representó el 0,99% (6/607, 7 casos); el dolor en el sitio de inyección el 0,82% (5/607, 5 casos); la neumonía por aspiración el 0,49% (3/607, 3 casos); la erupción en el sitio de inyección y el escozor el 0,33% (2/607, 2 casos) cada uno; y el pie de atleta, la cistitis, la infección del tracto urinario, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad periodontal, las convulsiones, los movimientos oculares anormales, la debilidad sistémica, el dolor de extremidad inferior, la otitis externa, la pérdida de cabello, la hemoptisis, la enfermedad respiratoria, el dolor de cuello/hombro, los trastornos del sueño, la depresión, la somnolencia, la colangitis, la hipocaliemia, la pérdida de apetito, el infarto cerebral y los moretones desconocidos el 0,16% (1/607, 1 caso) cada uno. La incidencia de reacciones medicamentosas adversas de las que no se pudo excluir una relación con el medicamento fue de 1,65% (10/607, 11 casos), donde el dolor en el sitio de inyección representa el 0,82% (5/607, 5 casos); la nasofaringitis y la erupción en el sitio de inyección cada uno representan el 0,33% (2/607, 2 casos); y las convulsiones y el dolor de cuello/hombro el 0,16% (1/607, 1 caso) cada uno.

- La incidencia de eventos adversos serios e inesperados fue de 0,66% (4/607, 5 casos), donde la debilidad sistémica, la neumonía por aspiración, la hemoptisis, la colangitis y el infarto cerebral, cada uno representan el 0,16% (1/607, 1 caso). No se observaron eventos adversos serios e inesperados de los que no se puede excluir una relación con el medicamento.

④-2) <Espasticidad muscular: espasticidad muscular local de extremidad superior asociada con accidente cerebrovascular en adultos de 20 años o más>.

Según los datos reportados de varios eventos adversos para este medicamento durante un periodo específico (desde 1989 hasta febrero de 2017), no se reportó un aumento estadísticamente significativo en los eventos adversos debidos a este medicamento en comparación con otros medicamentos, sin nuevos eventos adversos identificados.

Ante cualquier sospecha de reacción adversa, se sugiere a los profesionales de la salud notificar a través del sistema peruano de Farmacovigilancia.

8. Medidas en casos de sobredosis:

Los signos y síntomas de sobredosis no son evidentes inmediatamente después de la inyección. En caso de administración accidental u oral, la persona debe ser supervisada medicamente durante varias semanas para detectar signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular. Se pueden usar antitoxinas si se evidencia de inmediato una sobredosis o una aplicación incorrecta. La antitoxina no revertirá ningún efecto de debilidad muscular inducido por la toxina botulínica que ya haya aparecido al administrarse la antitoxina. Si los músculos de la orofaringe y el esófago se afectan, puede ocurrir la aspiración, lo cual puede conducir al desarrollo de una neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan significativamente, puede ser necesario la intubación y la respiración asistida hasta la recuperación. Además del cuidado de apoyo general, es posible que se requiera traqueotomía y/o reanimación prolongada. Estos pacientes deben considerar medidas inmediatas, incluida la hospitalización.

[PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS]

1. Propiedades farmacodinámicas:

ATC clase M03 A X01

CUNOX y otras toxinas botulínicas bloquean la unión de la transmisión neuromuscular a los sitios aceptores en las terminales nerviosas motoras, ingresan a las células nerviosas e inhiben la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Esta inhibición ocurre cuando la toxina botulínica escinde SNAP-25, una proteína crítica para la liberación de acetilcolina desde las vesículas dentro de las terminales nerviosas. Cuando se inyecta por vía intramuscular a dosis terapéuticas, CUNOX causa una denervación química parcial del músculo que resulta en una reducción localizada de la actividad muscular.

Eficacia clínica y seguridad

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Blefaroespasma

La eficacia y seguridad de CUNOX ha sido investigada para su uso en pacientes con blefaroespasma en un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase 3 controlado con control activo. Se inyectó a un total de 60 pacientes con blefaroespasma esencial de grado 2 ~ 4 (escala de Scott) con 12,5 - 60 unidades de CUNOX u otra toxina botulínica. La inyección se administró en el orbicular del ojo pre-tarsal medial y lateral del párpado superior y en el orbicular del ojo pre-tarso lateral del párpado inferior de cada lado. El promedio de la dosis total administrada en los sujetos fue de 41.72 unidades (41,52 unidades en el grupo CUNOX, 41,93 unidades en el grupo control)

El criterio de valoración principal de eficacia fue la escala de Scott evaluada en la semana 4 en comparación con la línea de base, y se consideró como un respondedor la mejora de más de 1 punto evaluada por la escala de Scott. La escala de Scott era una escala de 5 puntos de 0 = sin síntomas a 4 = espasmo grave de incapacidad de los párpados y otros músculos faciales

Tasa de respuesta en términos de la escala de Scott en la semana 4

Tasa de respuesta (mejora de 1 grado)	CUNOX (N= 31)	Control (N= 29)
	28 (90,3%)	25 (86,2%)

Parálisis cerebral pediátrica

La eficacia de CUNOX se evaluó en un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado de forma activa, multicéntrico en pacientes de 2 a 10 años de edad tratados por espasticidad de

miembros inferiores debido a parálisis cerebral que causa deformidad dinámica del pie equino. Un total de 119 (60 CUNOX y 59 drogas de control) pacientes con sistema de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) nivel 1, 2 o 3 se inscribieron para recibir 4 unidades / kg de CUNOX o drogas de control en el músculo gastrocnemio afectado en pacientes con hemiplejía (N = 40). En pacientes con diplejía (N = 79), se dividió una dosis total de 6 unidades / kg entre los músculos gastrocnemios izquierdo y derecho. La dosis acumulada no debe exceder las 200 unidades por tratamiento.

El criterio de valoración principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que exhiben ≥ 2 puntos de aumento desde el inicio en PRS (Escala de calificación del médico) en la semana 12. En pacientes dipléjicos, cada pierna se calificó por separado, y aquellos que mostraron una mejora en la puntuación de PRS ≥ 2 puntos en cada pierna se determinaron como los respondedores del tratamiento.

Tasa de respuesta en términos de puntaje de la Escala de calificación de médicos en la semana 12

Tasa de respuesta (Mejora de 2 grado)	CUNOX (N= 60)	Control (N= 59)
	29 (48%)	29 (49%)

Espasticidad en extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular

La eficacia de CUNOX para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo de fase 3.

El estudio incluyó a 196 pacientes (98 CUNOX y 98 drogas de control) con espasticidad de las extremidades superiores (≥ 2 puntos en la espasticidad focal del flexor de la muñeca y ≥ 1 puntos al menos uno del flexor del codo y el flexor de los dedos, medido en la puntuación de Ashworth modificada (MAS)) que fueron diagnosticados con accidente cerebrovascular al menos 6 semanas después del accidente cerebrovascular. CUNOX (una dosis total de hasta 360 unidades) y el fármaco de control se inyectaron por vía intramuscular (IM) en los músculos relacionados con el flexor de la muñeca: flexor radial del carpo y cubital del carpo flexor (sitios de inyección obligatorios) y otros sitios seleccionados con MAS ≥ 1 (opcional sitios de inyección). La ubicación del músculo objetivo se seleccionó mediante estimulación eléctrica o electromiograma. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas.

La variable de eficacia primaria fue el cambio desde el inicio en la semana 4 para el tono muscular flexor de la muñeca medido en el MAS. El MAS es una escala de 6 puntos dividida en 0, 1, 1+, 2, 3 y 4, donde el grado 0 indica 'no hay aumento en el tono muscular' y 4 indica 'partes afectadas rígidas en flexión o extensión'.

El criterio de valoración principal por grupo muscular en la semana 4

Cambio medio respecto al valor basal en el tono del músculo flexor de la muñeca en la escala de Ashworth	CUNOX (N= 94)	Control (N= 98)
	-1	-1

TRASTORNOS DE LA PIEL Y ANEXOS

Líneas glabellares

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo de fase 3 de diseño idéntico para evaluar CUNOX para su uso en la mejora temporal de la apariencia de líneas faciales glabellares moderadas a severas. El estudio incluyó pacientes adultos (de 18 a 60 años)

con líneas glabellares de al menos gravedad moderada en el ceño máximo. Los sujetos fueron excluidos si tenían antecedentes de parálisis del nervio facial o los síntomas de la ptosis de los párpados, el tratamiento de la región glabellar (incluida la frente) como el lifting facial y el implante permanente o con cicatrices que pueden afectar los resultados del tratamiento. Los pacientes también fueron excluidos cuyas líneas glabellares no pueden mejorarse satisfactoriamente con el método físico ya que las líneas no se aplanan incluso con las manos. Los sujetos recibieron un tratamiento único con CUNOX (N = 156) o fármaco de control (N = 157). El volumen de inyección fue de 0,1 ml / sitio de inyección, para un sitio de dosis / inyección en los dos grupos de tratamiento de 4 unidades. Los sujetos fueron inyectados por vía intramuscular en cinco sitios, uno en el músculo procerus y dos en cada músculo corrugador supercillii, para una dosis total en los dos grupos de tratamiento de 20 unidades. La edad media fue de 48 años en el grupo CUNOX y 47 años en el grupo control. La mayoría de los sujetos eran mujeres (85,99% en el grupo CUNOX, 78,98% en el grupo control).

Los criterios de valoración principal de eficacia fueron la calificación del investigador de la gravedad de la línea glabellar en el ceño máximo en la semana 4 después de la inyección. Para la calificación del investigador, utilizando una escala de calificación de 4 puntos (0 = ninguno, 3 = grave) se definió que el respondedor tenía un grado de gravedad de 0 o 1.

Evaluación del investigador para la gravedad de la línea glabellar en el ceño máximo: tasas de respuesta

Semana	CUNOX (N= 153)	Control (N= 155)
4	144 (94,1%)	147 (94,84%)
8	130 (85,53%)	132 (86,27%)
12	111 (74,50%)	104 (68,87%)
16	66 (44,59%)	72 (47,37%)

2. Propiedades farmacocinéticas:

No se espera que la toxina botulínica tipo A esté presente en la sangre periférica a niveles medibles después de la inyección IM a las dosis recomendadas. No se espera que las cantidades recomendadas de neurotoxina administradas en cada sesión de tratamiento produzcan efectos clínicos sistémicos, distantes, evidentes, es decir, debilidad muscular, en pacientes sin otra disfunción neuromuscular. Sin embargo, la sistémica subclínica se ha demostrado mediante electromiografía de fibra única después de dosis IM de toxina botulínica apropiadas para producir debilidad muscular local clínicamente observable.

3. Datos preclínicos sobre seguridad:

Prueba de toxicología

La dosis intramuscular única de CUNOX produce los signos clínicos que incluyen debilitamiento, disminución de la actividad locomotora, cierre de párpados, lagrimeo, lagrimeo rojizo, secreción nasal, marcha paralítica, anastasia y disminución del peso corporal o atenuación del aumento de peso corporal. El órgano objetivo del estudio de toxicidad de dosis intramuscular repetida de 4 semanas de CUNOX en ratas Sprague Dawley (ratas SD) fue solo el músculo esquelético alrededor de la región administrada. El nivel de efecto no observado (NOEL) en esta prueba no se pudo decidir porque los efectos farmacológicos esperados del artículo de prueba fueron atrofia y parálisis muscular en la administración.

Toxicología de la reproducción

Efectos teratogénicos

Cuando CUNOX se administró por vía intramuscular a ratas preñadas (4, 8 o 12 unidades / kg) o conejos (1, 2 o 3 unidades / kg) dos veces durante el período de organogénesis (en los días 6 y 13 de gestación), se observó un peso corporal fetal reducido a más de 8 unidades / kg en ratas y a 3 unidades / kg en conejos. Se observaron anomalías externas fetales y malformaciones viscerales a más de 2 unidades / kg en conejos. Las dosis de desarrollo sin efecto en estos estudios de 8 unidades / kg en ratas y 1 unidades / kg en conejos.

Deterioro de la fertilidad y la reproducción

El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) para la fertilidad después de la inyección (IM) de CUNOX fue de 12 unidades / kg (dosis más alta en este estudio) en ambos sexos. No hubo efectos adversos para los parámetros de desarrollo embrionario temprano a 12 unidades / kg cuando se administró CUNOX durante 9 semanas en ratas macho SD y 2 semanas en ratas hembra SD antes del inicio del emparejamiento.

Efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal

El NOAEL de CUNOX fue de 4 unidades / kg para la función materna y el desarrollo pre y postnatal en ratas SD.

Carcinogenicidad, mutagénesis, deterioro de la fertilidad y toxicidad en animales: No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la toxina botulínica. Los resultados de estudios de toxicidad en animales relacionados a otros productos de toxina botulínica fueron los siguientes: En un estudio para evaluar la administración inadvertida en zonas cercanas a la vejiga, se observaron cálculos en la vejiga en 1 de 4 monos machos con una dosis única de 6,8 U/kg dividida entre la uretra prostática y el recto superior. No se observaron cálculos en la vejiga de monos machos ni hembras después de una dosis única o 4 dosis repetidas de hasta 36 U/kg (aproximadamente 12 veces la dosis humana) administrada directamente a la vejiga o después de una dosis única de hasta 100 U/kg (aproximadamente 33 veces la dosis humana) administrada a ratas hembras.

[DATOS FARMACÉUTICOS]

“NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO SEÑALADA EN SU ENVASE”

1. IFA (cualitativo y cuantitativo), + excipientes (cualitativo), según DCI:**Fórmula:**

Cada vial contiene:

Toxina del Tipo A 100 unidades

Excipientes: Albúmina sérica humana, Cloruro de sodio, Agua para inyección.

Origen: *Clostridium botulinum*

2. Incompatibilidades:

No se ha descrito.

3. Precauciones especiales de conservación, si hubiera, condiciones de almacenamiento después de su dilución, reconstitución, o después de abrir el envase.

Viales cerrados: Almacenar a una temperatura entre 2° a 8 ° C.

Viales reconstituidos: Almacenar a una temperatura entre 2° a 8 ° C. Los productos que hayan superado la fecha de vencimiento o que hayan estado refrigerados durante más de 24 horas deben desecharse.

4. Naturaleza del envase.

Vial de vidrio tipo I incoloro

5. Precauciones para el desecho del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, según corresponda.

Ninguna especial.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

[NOMBRE DEL FABRICANTE Y/O LOGO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO]

Fecha de revisión de la Ficha Técnica: 05 de marzo de 2020

20204381A

