

## 1.-NOMBRE DEL MEDICAMENTO

### **HUTOX Inj. 100 unidades polvo para solución inyectable**

## 2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Toxina de Clostridium Botulinum tipo A 100 Unidades

Excipientes: albúmina sérica humana 0.5mg, cloruro de sodio 0.9mg.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

## 3.-INFORMACIÓN CLÍNICA

### 3.1 Indicaciones terapéuticas

El producto está indicado para:

-Arrugas entre las cejas

Mejora temporal de las arrugas glabellares de moderadas a graves asociadas con la actividad del músculo corrugador y/o del músculo prócer en adultos de 19 a 65 años.

-Pliegue cantal lateral

Mejora temporal de los pliegues cantales externos (orbicularis oculi) de moderados a severos relacionados con la actividad del músculo orbicularis oculi en adultos de 19 a 65 años.

En niños, adolescentes menores de 18 años y personas mayores de 66 años no se ha confirmado la seguridad y eficacia del producto en ensayos clínicos para mejorar las líneas glabellares y arrugas del canto lateral.

### 3.2 Dosis y Vía de administración en adultos

Vía IM

A) Arrugas entre las cejas

Diluir el polvo para solución inyectable con 2.5. mL de cloruro de sodio al 0.9% sin conservantes (4U/0,1 mL).

Con aguja de calibre 30, inyecte 0,1 mL en cada una de las cinco áreas, dos en cada músculo corrugador y una del músculo prócer, para un total de 20U (ver la imagen a continuación).



**a A la mitad de los músculos corrugadores: b músculos depresores superciliares: c músculo prócer**

Para reducir las complicaciones de la ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior, especialmente en pacientes con músculos depresores de cejas más grandes. Cuando se inyecta en el músculo corrugador medial y en el centro de la ceja, la inyección debe realizarse al menos a 1 cm del borde orbitario superior antes de la inyección. Durante la inyección, la aguja debe apuntar hacia el centro y la dosis inyectada debe ser precisa.

El músculo corrugador y el músculo orbicular de los ojos mueven la mitad de la frente y crean líneas faciales glabellares. El músculo prócer y el músculo depresor superciliar jalan la frente hacia abajo. Estos músculos crean el ceño fruncido o las líneas de expresión. La ubicación, el tamaño y el uso de los músculos varían de persona a persona en la capacidad del paciente para activar los músculos superficiales inyectados.

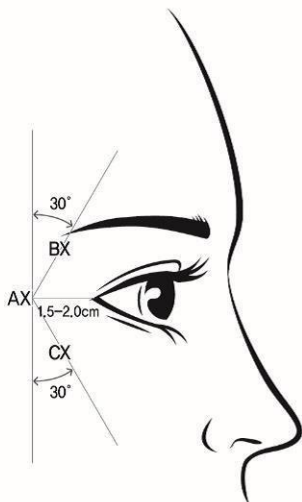
El efecto terapéutico de éste fármaco dura aproximadamente de 3 a 4 meses, pero el efecto puede ser más o menos prolongado según el paciente. Se evaluaron la seguridad y eficacia para mejorar las arrugas glabellares mediante una sola administración durante 16 semanas.

**B) Pliegues cantales externos (arrugas alrededor de los ojos)**

Los pliegues del canto externo son causados principalmente por la actividad de los músculos orbiculares de los ojos alrededor de los ojos, que se utilizan al parpadear o cerrar los ojos. La fuerte contracción del músculo orbicular de los ojos crea un pliegue hacia afuera en forma de abanico (arruga periorbitaria) que comienza en el canto externo. La distribución de estas arrugas en forma de abanico varía de un paciente a otro.

Inyecte desde el exterior del ojo con la punta biselada de la aguja hacia arriba. Usando una aguja de calibre 30-33, inyecte 0,1 ml (4U) en 3 áreas por lado del lado externo del músculo orbicular de los ojos. (6 sitios en cada lado, 24U en total)

El primer punto de inyección es el margen orbitario en el lado de la sien, a una distancia de 1,5 a 2,0 cm del canto lateral hacia la sien. Si las arrugas al sonreír se encuentran por encima y por debajo del canto externo, inyecte como se muestra en la siguiente imagen.



El efecto terapéutico de este fármaco dura aproximadamente de 3 a 4 meses, pero el efecto puede ser más o menos prolongado según el paciente.

Se evaluaron la seguridad y eficacia para mejorar las arrugas cantales laterales mediante una sola administración durante 16 semanas.

**Método de dilución:**

Para disolver el producto, utilice una solución salina estéril sin conservantes antes de la inyección intramuscular. El diluyente recomendado es cloruro de sodio al 0,9% sin conservante. Agregue la cantidad adecuada de diluyente a una jeringa del tamaño adecuado (consulte la tabla de diluciones a continuación). Si este medicamento burbujea o se somete a una agitación vigorosa similar, se desnaturalizará, por lo que debe agregar lentamente el diluyente al vial. Si el diluyente no se coloca en el vial al vacío, el vial debe desecharse. Registre la fecha y hora de la disolución en la etiqueta y administre dentro de las 24 horas posteriores a la disolución.

Guarde la solución diluida en condiciones de refrigeración (2 ~ 8 °C).

Cuando este medicamento se disuelva, debe ser incoloro y transparente y no deben observarse sustancias extrañas. Dado que este medicamento y su diluyente no contienen conservantes, se debe utilizar un vial sólo para un paciente.

Cantidad de diluyente añadido (cloruro de sodio 0.9%)	Concentración (U/0,1mL)
1,0mL	10.0 U
2,0mL	5.0 U

4,0mL 8,0mL	2.5 U 1.25 U
----------------	-----------------

Nota: Esta dilución se calcula en base a un volumen de inyección de 0,1 ml. Además, la dosis puede aumentar o disminuir dependiendo del volumen de inyección.

Entre 0,05 mL (disminución del 50 % de la dosis) a 0,15 mL (aumento del 50% de la dosis)

Este medicamento se desnaturalizará si burbujea o se agita vigorosamente, así que agregue lentamente el diluyente al vial. Si el diluyente no ingresa al vial al vacío, deseche el vial. Registre la fecha y hora de la disolución en la etiqueta y administre dentro de las 24 horas posteriores a la disolución. El fármaco disuelto debe ser incoloro y transparente y no deben verse partículas visibles.

Debido a que este medicamento y su diluyente no contienen conservantes, no se recomienda utilizar un vial para más de un paciente.

### 3.3 Contraindicaciones

No se debe administrar el producto a los siguientes pacientes:

- Personas hipersensibles al ingrediente activo del producto.

-Pacientes con trastornos sistémicos de la unión neuromuscular (Miastemia gravis, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, Esclerosis lateral amiotrófica, etc) debido a que el producto tiene el efecto de relajante muscular y puede empeorar la enfermedad.

-Mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil o en periodo de lactancia.

### 3.4 Advertencias y precauciones

Dado que el ingrediente activo de este medicamento es la toxina botulínica tipo A producida por la bacteria botulínica, debe conocer las precauciones de uso y seguir estrictamente las instrucciones y la dosis. El médico que administra el medicamento debe tener conocimientos suficientes de las raíces nerviosas relevantes, la estructura anatómica del lugar de administración, los cambios anatómicos debidos a cirugías previas y las técnicas electromiográficas estándar. No se debe exceder la dosis recomendada y la frecuencia de administración.

Propagación a larga distancia de los efectos de las toxinas:

A medida que la toxina botulínica se propaga desde el lugar de la inyección a otras áreas, los síntomas causados por los efectos de la toxina botulínica pueden aparecer tales como debilidad muscular, pérdida de energía, ronquera, trastornos del habla, tartamudeo, pérdida de control de la vejiga, dificultad para respirar, dificultad para tragar, visión doble y caída de los párpados.

Síntomas como dificultad para respirar o tragar pueden poner en peligro la vida y ha habido informes de muertes reales.

#### Hipersensibilidad

Rara vez se han informado reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas con productos que contengan toxina botulínica.

Estas reacciones fueron anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, hinchazón de los tejidos blandos y dificultad para respirar. Un ejemplo de anafilaxia ocurrió cuando se usó lidocaína como solvente y el agente causante no se identificó de manera confiable. Si se produce tal reacción después de la administración de este medicamento, se debe suspender la administración y se deben tomar las medidas adecuadas.

#### Enfermedad neuromuscular

En pacientes con enfermedad de la neurona motora periférica (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de la neurona motora) o enfermedad de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert).

Las dosis convencionales de agentes tóxicos pueden aumentar el riesgo de reacciones sistémicas significativas, incluidas disfagia y depresión respiratoria. Según la literatura clínica, ha habido informes raros de reacciones de hipersensibilidad graves a los efectos sistémicos de dosis clínicas típicas cuando se administró toxina botulínica a pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas. En algunos de estos casos, la disfagia persistió durante varios meses y requirió una sonda de alimentación gástrica.

Se han informado eventos cardiovasculares adversos, incluidos arritmia e infarto de miocardio, con la administración de toxina botulínica, y algunos han sido fatales. Algunos de ellos tenían factores de riesgo preexistentes, incluida la enfermedad cardiovascular.

No es posible el intercambio entre preparados de toxina botulínica

Dado que el contenido de toxina puede variar para cada preparación de toxina botulínica, la unidad de un producto no se puede convertir en la unidad de otro producto.

#### Precauciones generales:

Este medicamento contiene albúmina humana derivada de sangre humana. Al administrar medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir por completo las enfermedades infecciosas causadas por la transferencia de sustancias infecciosas. Esto también puede aplicarse a patógenos hasta ahora desconocidos. Para reducir el riesgo de transmisión de estas sustancias infecciosas, el proceso de fabricación incluye la detección de donantes o sitios donantes utilizando métodos de medición adecuados, así como la eliminación y/o inactivación de sustancias infecciosas.

#### Arrugas glabellares/arrugas cantales laterales

Trastornos sistémicos de la unión neuromuscular que pueden afectar la función neuromuscular (como miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, esclerosis lateral amiotrófica, etc.) y parálisis del nervio facial o aquellos con antecedentes previos de ptosis, aquellos cuyas arrugas son difíciles de mejorar físicamente, como cuando las arrugas no se corrigen con la mano, aquellas con anomalías de la piel como infección, enfermedad de la piel o cicatrices en el lugar de la inyección, aquellas entre las cejas (frente).

Se requiere precaución en personas con antecedentes de tratamientos como cirugía plástica facial o implantes semipermanentes en áreas que pueden afectar los pliegues del canto lateral dado que fueron excluidos del ensayo clínico de fase 3.

La reducción del parpadeo que se produce cuando se inyecta toxina botulínica en el músculo orbicular de los ojos puede provocar exposición corneal, defectos epiteliales persistentes y úlceras corneales, especialmente en pacientes con trastorno del séptimo nervio.

El intervalo entre inyecciones de este medicamento no debe ser superior a 3 meses y se debe utilizar la dosis mínima eficaz.

#### Precaución en los siguientes pacientes:

Se debe administrar con precaución a los pacientes que tomen relajantes musculares (cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) debido a que existe el riesgo de que se potencie el efecto relajante muscular o que aumente la aparición de disfagia.

Pacientes que toman fármacos con efectos relajantes musculares: Existe riesgo de que el relajante muscular pueda potenciarse o puede aumentar la aparición de disfagia

No se debe administrar el producto en pacientes que estén consumiendo medicamentos como Clorhidrato de espectinomicina, antibióticos aminoglucósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos de tetraciclina, antibióticos de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofeno), etc.), anticolinérgicos (bromuro de butilescopolamina, clorhidrato de trihexifenidilo, etc.), benzodiazepinas y fármacos similares (diazepam, etizolam, etc.), fármacos benzamidas (clorhidrato de tiaprida, sulpirida, etc.), etc.

#### Precaución de aplicación:

Para disolver el producto, utilice una solución salina estéril sin conservantes. La dilución recomendada es una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. Coloque la cantidad adecuada de diluyente en una jeringa del tamaño adecuado. Este medicamento se desnaturará si burbujea o se agita vigorosamente, así que agregue lentamente el diluyente al vial. Si el diluyente no ingresa al vial al vacío, deseche el vial. Registre la fecha y hora de la disolución en la etiqueta y administre dentro de las 24 horas posteriores a la disolución. El fármaco disuelto debe ser incoloro y transparente y no deben verse sustancias notables.

Debido a que este medicamento y su diluyente no contienen conservantes, no se recomienda utilizar un vial para más de un paciente.

#### 3.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

En los productos que contienen toxina botulínica, la eficacia de las preparaciones de toxina botulínica aumentó cuando se usaron en combinación con antibióticos aminoglucósidos o medicamentos que interfieren con la transmisión muscular y nerviosa (relajantes musculares tubocurarina).

El uso simultáneo continuo con antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina está contraindicado.

Se debe tener precaución con el uso de polimixina, tetraciclina y lincomicina en pacientes que reciben este medicamento.

Se desconocen los efectos de la administración de diferentes serotipos de neurotoxina botulínica simultáneamente o en el transcurso de varios meses. Si se administra otra toxina botulínica antes de que desaparezca el efecto de la toxina botulínica administrada anteriormente, la debilidad muscular puede empeorar excesivamente.

El uso de anticolinérgicos después de la administración de preparados de toxina botulínica puede aumentar potencialmente los efectos anticolinérgicos sistémicos.

### 3.6 Administración durante el embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento en mujeres embarazadas o lactantes.

En un estudio en ratas y conejas preñadas con este fármaco, cuando se administró 1 U/kg/día a ratas, se observó en las madres del grupo administrado inhibición del aumento de peso durante la gestación y atrofia muscular en el área administrada.

En el caso de los conejos, cuando se administró 0,2 U/kg/día, se observó muerte y aborto espontáneo en las madres del grupo de tratamiento, y una disminución significativa en el peso corporal, un aumento en la incidencia de deformidades esqueléticas y una disminución en el número de los puntos de osificación en los huesos metatarsianos de los fetos.

Si se produce un embarazo después de la administración de este fármaco, se debe informar a la paciente de la toxicidad observada en conejos.

Se desconoce si la toxina botulínica se secreta en la leche. Dado que muchos fármacos se secretan en la leche materna, se debe observar cuidadosamente cuando se administra a una madre lactante.

No se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo o la lactancia.

### 3.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Debido a la enfermedad que se está tratando, no se puede predecir el efecto de este medicamento sobre la capacidad para operar maquinaria o conducir.

### 3.8 Reacciones adversas.

Se han notificado casos raros de muerte después del tratamiento con toxina botulínica, a veces asociados con disfagia, neumonía y/o letargo o anafilaxia grave.

Además, rara vez se han informado eventos cardiovasculares adversos, incluidas arritmia e infarto de miocardio, que a veces conducen a resultados fatales. No se ha confirmado la relación causal exacta entre estos eventos adversos y la toxina botulínica.

Se han informado los siguientes eventos adversos en otras preparaciones de toxina botulínica y se desconoce la relación con la toxina botulínica. : Erupción cutánea (incluyendo manchas rojas polimórficas, urticaria, erupción psoriásica), picazón, reacción alérgica.

Los efectos adversos generalmente aparecen una semana después de la inyección y suelen ser transitorios, pero pueden durar varios meses. En relación con la inyección, pueden producirse dolor local, sensibilidad, hematomas, tirones en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, sensación de calor en el lugar de la inyección e hipertonia en el lugar de la inyección y en los músculos cercanos. La debilidad local en el lugar de la inyección refleja la acción farmacológica prevista de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad en los músculos adyacentes puede deberse a la propagación de la toxina.

-En arrugas entre las cejas:

La seguridad se evaluó en un estudio paralelo multicéntrico, doble ciego, controlado con activo, dirigido a 267 personas de entre 19 y 65 años con líneas glabellares de moderadas a graves (este grupo de prueba de drogas: 135 personas, grupo de control: 132 personas).

La incidencia de reacciones adversas locales al medicamento en el lugar de la inyección que ocurrieron después de la administración del medicamento en investigación fue del 0,74 % (1/135 personas, 1 caso) en el grupo de prueba y del 3,03 % (4/132 personas, 5 casos) en el grupo de control. No hubo eventos adversos locales graves.

La tasa de eventos adversos que ocurrieron después de la administración del fármaco en investigación fue del 18,52 % (25/135 personas, 31 casos) en el grupo de prueba y del 21,97 % (29/132 personas, 32 casos) en el grupo de control.

Según los términos preferidos, la proporción de eventos adversos leves superiores al 2% fue "Nasofaringitis" con un 5,19% (7/135 personas, 7 casos) y "Cistitis" con un 2,22% en el grupo de prueba (3/135 personas, 3 casos)., y en el grupo de control, la 'Nasofaringitis' fue del 4,55% (6/132 personas, 6 casos) y la 'Hipertensión' fue del 2,27% (3/132 personas, 3 casos).

La incidencia de eventos adversos en el grupo de prueba y el grupo de control fue similar.

Tabla 1: Reacciones adversas informados en ensayos clínicos doble ciego controlados con inyección del producto para el tratamiento de líneas glabellares

-Pliegues cantales externos (arrugas alrededor de los ojos)

La seguridad se evaluó en 290 adultos de 19 a 65 años con pliegues cantales laterales de moderados a severos (145

Por órgano del cuerpo (nombre, porcentaje de expresión)	Casos adversos (nombre, porcentaje de aparición)
Infecciones e infecciones parasitarias. (Infecciones e infecciones, 8,89%)	Nasofaringitis (5,19%), Cistitis (2,22%), Gripe (0,74%), Foliculitis (0,74%), Gastroenteritis (0,74%)
Varios trastornos gastrointestinales. (Trastornos gastrointestinales, 2,96%)	Gingivitis no infecciosa (0,74), dolor abdominal superior (0,74%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (0,74%), dolor de muelas (0,74%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, 0,74%)	Artralgia (0,74%)
Exámen clínico (Investigaciones, 2.22%)	Glucosa presente en orina (1,48%), aumento de alanina aminotransferasa (0,74%), aumento de aspartato aminotransferasa (0,74%), aumento de glucosa en sangre (0,74%)
diversos trastornos del sistema nervioso (Trastornos del sistema nervioso, 1,48%)	Malestar en la cabeza (0,74%), migraña (0,74%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. (Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, 1,48%)	Tos (0,74%), Hiperventilación (0,74%)
trastornos hepatobiliares (Trastornos hepatobiliares, 0,74 %)	Esteatosis hepática (0,74%), hepatitis aguda (0,74%)
diversos trastornos del corazón (Trastornos cardíacos, 0,74 %)	Palpitaciones (0,74%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. (Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, 0,74%)	Dermatitis alérgica, 0,74%
Trastornos sistémicos y afecciones en el lugar de administración. (Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración, 0,74%)	Prurito en el lugar de la inyección (0,74%)

en el grupo de prueba de drogas, 145 en el grupo de control).

Se reportaron reacciones adversas al medicamento que ocurrieron después de la administración del medicamento en investigación que fueron del 2,07 % (3/145 personas, 4 casos) en el grupo de prueba y del 2,76 % (4/145 personas, 4 casos) en el grupo de control, y no hubo reacciones adversas graves al medicamento.

Los eventos adversos que ocurrieron después de la administración del fármaco en investigación fueron del 15,86% (23/145 personas, 30 casos) en el grupo de prueba y del 13,79% (20/145 personas, 28 casos) en el grupo de control.

Según el término preferido, los eventos adversos que ocurrieron en más del 2% y su proporción fueron 'Nasofaringitis' 6,21% (9/145 personas, 9 casos) y 'Hematomas en el lugar de la inyección' en el grupo de prueba) 2,07% (3 /145 personas, 3 casos), y en el grupo control, 'Nasofaringitis' y 'Hematomas en el lugar de la inyección' se confirmaron en un 2,07% (3/145 personas, 3 casos), respectivamente.

Tabla 2 Eventos adversos informados en ensayos clínicos doble ciego controlados con activos para el tratamiento de las arrugas del los pliegues cantales lateral con la inyección del producto

Por órgano del cuerpo (nombre, porcentaje de expresión)	Casos adversos (nombre, porcentaje de aparición)
Infecciones e infecciones parasitarias. (Infecciones e infecciones, 7,59%)	Nasofaringitis (6,21%), Faringitis (0,69%), Sinusitis (0,69%), Infección vaginal (0,69%)
Trastornos sistémicos y afecciones en el lugar de administración. (Trastornos generales y condiciones del lugar de administración, 2,07%)	Moretones en el lugar de la inyección (2,07%), dermatitis en el lugar de la inyección (0,69%), hinchazón en el lugar de la inyección (0,69%)
exámen clínico (Investigaciones, 0,69%)	Glucosa en orina presente (0,69%)
Varios trastornos gastrointestinales. (Trastornos gastrointestinales, 1,38%)	Dolor abdominal superior (0,69%), Gastritis (0,69%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, 2,07%)	Dolor de cuello (0,69%), Periartritis (0,69%), Fascitis plantar (0,69%)
diversos trastornos del sistema nervioso (Trastornos del sistema nervioso, 1,38%)	Dolor de cabeza (0,69%), Parálisis facial (0,69%)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama. (Trastornos del sistema reproductivo y mama, 0,69%)	Pólipo uterino (0,69%)
Varios trastornos endocrinos. (Trastornos endocrinos, 0,69%)	Tiroiditis subaguda (Tiroiditis subaguda, 0,69%)
trastornos metabólicos y nutricionales (Trastornos del metabolismo y la nutrición, 0,69%)	Hiperlipidemia (0,69%)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas. (Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Hemangioma ocular (0,69%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. (Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, 0,69%)	Urticaria (Urticaria, 0,69%)

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la revisión beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo farmacovigilancia@sielagroup.com.

### 3.9 Sobredosis y tratamiento

Los signos y síntomas de la sobredosis no se evidencian de forma inmediata luego de la aplicación del producto, pueden aparecer horas o semanas después de una ingestión oral accidentales, por ello la persona debe ser supervisada por un médico durante varias semanas para observar si presenta signos o síntomas de debilidad sistémica o parálisis muscular tales como dificultad para respirar, debilidad muscular.

De observarse estos síntomas, se debe buscar atención médica inmediata hasta podría incluir hospitalización.

#### 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas: Clase farmacológica, mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos, eficacia y seguridad clínica.

Este producto contiene toxina botulínica.

La toxina botulínica es una toxina producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaeróbica Gram-positiva. La toxina botulínica se une a sitios de reconocimiento de alta afinidad en la porción presináptica de las terminales nerviosas colinérgicas y reduce la liberación de acetilcolina, provocando un efecto de bloqueo neuromuscular y provocando parálisis flácida de los músculos.

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: M03AX01, otros relajantes musculares, agentes de acción periférica.

#### 4.2 Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales de la sustancia activa:

No se han realizado estudios clásicos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación del principio activo debido a la extrema toxicidad de la toxina botulínica tipo A.

b) Características en los pacientes:

No se han realizado estudios ADME en humanos debido a la naturaleza del producto. Se cree que se produce poca distribución sistémica de las dosis terapéuticas de HUTOX. Probablemente HUTOX se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de vías metabólicas normales.

#### 4.3 Datos preclínicos de seguridad

##### **Toxicidad**

Como prueba de toxicidad general para este medicamento, se realizó una prueba de toxicidad de dosis única y de dosis repetidas, incluida la resistencia local.

Se realizó una prueba de toxicidad de dosis repetidas una vez por semana durante 4 semanas en ratas SD, perros beagle y conejos blancos de Nueva Zelanda.

La evaluación se realizó mediante administración por vía intramuscular. En la prueba SD en ratas, excepto en el sitio de administración, ninguna dosis es dañina basada en cambios toxicológicos que ocurren sistémicamente (No se observaron efectos adversos).

Se confirmó que el nivel de efecto, (NOAEL) era 3 U/kg. Sin embargo, al considerar el sitio de administración se consideró que era 1,5 U/kg.

En la prueba de toxicidad de dosis repetidas para perros beagle y conejos, se confirmó que el nivel no dañino (NOAEL) era 30 U/kg y 1,5 U/kg.

Como prueba de toxicidad de administración repetida a largo plazo, se administró por vía intramuscular una vez al mes en ratas Wistar durante 6 meses.

Se observaron efectos farmacológicos debido a la administración excesiva en el lugar de administración, y la dosis general inofensiva (NOAEL) fue de 15 U/kg.

##### **Carcinogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad.**

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico en animales.

No se han realizado ensayos clínicos para confirmar la carcinogenicidad, mutagenicidad o teratogenicidad.

#### 5) Datos farmacéuticos



### 5.1 Incompatibilidades

Debido a que no se cuenta con estudios de compatibilidad, el producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

### 5.2 Tiempo de vida útil:

El producto tiene una vida útil de 3 años.

### 5.3 Precauciones especiales de conservación

El producto debe conservarse en refrigeración (2-8°C), una vez reconstituido debe usarse durante el transcurso de las 24 horas.

### 5.4 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja de cartón contiene un vial con polvo para solución inyectable.

### 5.5 Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado o los restos derivados del mismo.

Todos los viales, incluidos los vencidos o los suministros que hayan entrado en contacto directo con el producto deben desecharse como desechos médicos. Si es necesaria la inactivación de toxinas (por ejemplo, en caso de derrame), se recomienda utilizar hipoclorito diluido (0,5 o 1%) antes de desecharlo como residuo médico.

Fecha de revisión de texto de la ficha técnica

Octubre del 2023

### 5.6 FABRICANTE DEL PRODUCTO

Huons BioPharma Co., Ltd.

50 Bio Valley 2-ro, Jecheon-si, Chungcheongbuk-do, República de Corea

### 5.8 TITULAR DE LA COMERCIALIZACIÓN

CONTICORP S.A.C.