Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4290

BUENOS AIRES, 25 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023183-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos y la nueva presentación de venta para la Especialidad Medicinal denominada BETALIN H NPH - BETALIN H CORRIENTE / INSULINA HUMANA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100 UI/1 ml, aprobada por Certificado Nº 51.016.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición Nº: 855/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para la nueva presentación de venta.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4290

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 69, 123 y 124 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BETALIN H NPH – BETALIN H CORRIENTE / INSULINA HUMANA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100 UI/1 ml, aprobada por Certificado Nº 51.016 y Disposición Nº 4188/03, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 55, para los rótulos y de fojas 14 a 49, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4188/03 los rótulos autorizados por las fojas 50 (BETALIN H) y 53 (BETALIN H NPH) y los prospectos autorizados por las fojas 14 a 19 (BETALIN H) y 32 a 37 (BETALIN H NPH) de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo 1°, la nueva presentación de envases, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.016 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-023183-11-1

DISPOSICION Nº 4290

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4..2..9..0..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.016 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BETA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BETALIN H NPH - BETALIN H CORRIENTE / INSULINA HUMANA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 100 UI/1 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4188/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000776-03-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4188/03.-	Rótulos de fs. 50 a 55, corresponde desglosar fs. 50 y 53. Prospectos de fs. 14 a 49, corresponde desglosar de fs. 14 a 19 y 32 a 37.-
Nueva presentación de envases	Envases conteniendo 1 Frasco ampolla con 10 ml.-	Envases conteniendo 1 Frasco ampolla con 10 ml.- Envases conteniendo 5 Frascos ampolla

		(Cartuchos) con 3 ml, con 5 y 10 agujas (largo externo 8 mm y diámetro 0,25 mm) y 5 Frascos ampolla (Cartuchos) con 3 ml, con 5 y 10 agujas (largo externo 5 mm y diámetro 0,25 mm).-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BETA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.016 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 25 JUL 2012,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-023183-11-1

DISPOSICIÓN Nº 4290

js.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4290

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

BETALIN® H CORRIENTE
INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
Solución Inyectable

Venta bajo receta | Industria Argentina

FORMULA
Cada ml contiene:

Insulina humana recombinante	100 UI
Fenol, glicerina y agua destilada para inyectables c.s.p.	1 ml

1 UI (Unidad Internacional) equivale a 0,0347 mg de insulina humana anhidra.

DESCRIPCION
El huésped elegido para la obtención de Betalin® H, insulina humana recombinante, es una levadura modificada genéticamente para facilitar su selección, una vez transformada con el vector conteniendo el gen de insulina.
Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente es una solución acuosa estéril, neutra, transparente e incolora de insulina humana de acción rápida.

ACCION TERAPEUTICA
Hipoglucemiante. Tratamiento hormonal de la diabetes mellitus Tipo 1 y de los diabéticos Tipo 2 insulino-requirientes.

INDICACIONES
Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica
La actividad primaria de la insulina está relacionada con la regulación del metabolismo de la glucosa. Además, la insulina tiene otras actividades anabólicas y anticatabólicas en varios tejidos del organismo humano. En el músculo y otros tejidos (excepto el cerebro), la insulina causa un rápido transporte de glucosa y aminoácidos hacia la célula, promueve el anabolismo e inhibe el catabolismo proteico. En el hígado, la insulina promueve la captación y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, inhibe la gluconeogénesis y glucólisis, y promueve la conversión del exceso de glucosa en grasa.
Farmacocinética
La farmacocinética de la insulina no refleja la acción metabólica de esta hormona. Por lo tanto, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa para hacer consideraciones acerca de la actividad de la insulina.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. Nº 9333 - Libro 8 - Folio 96

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

Las variaciones individuales de la glucemia dependen de diversos factores tales como la dosis de insulina, sitio de inyección, hora de administración, actividad física del paciente y plan de alimentación.
Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente tiene un inicio de acción entre los 15 y 30 minutos de aplicada, alcanzando su máxima acción alrededor de las 2 horas, con una duración de aproximadamente de 6 horas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente, en frascos-ampolla (cartuchos) de 3 ml, se debe administrar por vía subcutánea, utilizando el dispositivo Betapen® 3 ml o cualquier otro dispositivo de administración de insulina diseñado para cartuchos.
Debe usarse sólo por indicación del médico, quien es el que decide la cantidad de unidades (dosis) que debe aplicarse cada paciente para obtener una respuesta adecuada. El paciente debe seguir estrictamente las indicaciones del médico, no sólo en cuanto a la dosis de insulina sino también respecto a la dieta, hábitos de vida y controles.
La cantidad de unidades por mililitro está perfectamente indicada tanto en la etiqueta del frasco como en el estuche.
La dosis es individual y debe ser determinada de acuerdo con las necesidades del paciente.
El requerimiento insulínico individual está normalmente entre 0,2 y 1,0 UI/kg/día. El requerimiento insulínico diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a obesidad) e inferior en pacientes con producción de insulina endógena.
En pacientes con diabetes mellitus, un control glucémico optimizado retrasa el inicio de las complicaciones tardías de la diabetes.
Se recomienda una estrecha monitorización de la glucosa en sangre.
En los 30 minutos siguientes a una inyección, es aconsejable ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

Ajuste de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina.
La disfunción renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina.
También puede resultar necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual, o bien si el paciente cambia de un preparado de insulina a otro o la marca de insulina.

Administración

Vía subcutánea.

Generalmente Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente se administra subcutáneamente en la pared abdominal. También se puede administrar en el muslo, en la región glútea o en la región deltoidea.
La inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otras zonas de inyección.
La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de inyección intramuscular.
Mantener la aguja bajo la piel al menos durante 6 segundos para asegurar que se ha administrado la dosis completa.
Con el fin de evitar lipodistrofia, los sitios de inyección deben rotarse.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.
ADOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

Instrucciones para el uso **(Para administración de un solo paciente)**
El frasco-ampolla de Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente sólo puede ser utilizado mediante el uso de dispositivos diseñados para cartuchos.
Cada tipo de insulina está identificado con un color, que además de verse en el envase, se encuentra en el impreso identificatorio del frasco-ampolla (cartucho). Si se deben utilizar dos tipos distintos de insulina (Corriente y NPH), se recomienda usar un dispositivo para cada tipo de insulina e identificar el mismo sobre el dispositivo.
Para la colocación del frasco-ampolla (cartucho) en el dispositivo de aplicación proceda del siguiente modo:

1. Antes de cada inyección deberá verificar si está utilizando el tipo de insulina correcto.
2. Embeba una gasa con alcohol y limpie el tapón de goma.
3. Introduzca el frasco-ampolla en el dispositivo de aplicación con el tapón perforable hacia delante.
4. Enrosque firmemente el contenedor del cartucho al cuerpo del dispositivo.
5. Enrosque firmemente la aguja en el extremo del aplicador.
6. Elegido el sitio de aplicación, quite las protecciones de la aguja, desinfecte con algodón o gasa embebida en alcohol la piel, preseleccione la dosis que le corresponde en ese momento, introduzca la aguja y oprima el dispensador de dosis.
7. Quite la aguja, descártela y coloque el capuchón protector.

CONTRAINDICACIONES
Episodios de hipoglucemia. Hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS
Cambios de insulina: la transferencia de una insulina a otra de diferentes características se debe realizar sólo bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.) origen y /o método de fabricación, pueden hacer necesario un cambio de dosis. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.
Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que los síntomas de hipoglucemia fueron diferentes o menos pronunciados con la insulina humana que con la insulina de origen animal. Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder la capacidad para identificar alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados para identificarlos.
Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, neuropatía diabética, medicamentos tales como los β-bloqueantes, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día). Tanto la hipo como la hiperglucemia no corregidas pueden causar pérdida de la conciencia, coma o muerte.

PRECAUCIONES
Enfermedad concomitante: los requerimientos de insulina pueden variar significativamente en

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9939 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

presencia de enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática, intervenciones quirúrgicas, traumatismos o infecciones.

Alteraciones emocionales: los requerimientos de insulina pueden verse aumentados durante la aparición de alteraciones emocionales.

Cambios en la actividad física y en el plan de alimentación: un ajuste de dosis puede ser necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o el nivel de actividad física.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

La insulina humana es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica con insulina humana, ni efectos mutagénicos en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes diabéticas que reciben insulina, o en presencia de diabetes gestacional. Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo.

Durante la lactancia, las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Habilidad para conducir vehículos o utilizar máquinas

La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo u operar una máquina.

Los pacientes que conducen vehículos o manejan maquinarias deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia.

Interacciones medicamentosas

El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.

Las siguientes drogas pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina: ß-bloqueantes, indometacina, clofibrato, inhibidores de la ECA, teofilina, bromocriptina, mebendazol, sulfonamidas, IMAO, salicilatos, tetraciclinas y etanol.

Las siguientes drogas pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de la insulina: adrenalina, agonistas β-adrenérgicos, dobutamina, clonidina, diazóxido, bloqueantes de los canales de calcio, difenilhidantoína, corticoides, anticonceptivos orales, bloqueantes H2, morfina, heparina, ácido nalidíxico, diuréticos tiazídicos y nicotina.

Los β-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia y retardar la recuperación.

REACCIONES ADVERSAS

Generales: reacciones alérgicas.

Piel y apéndices: lipodistrofia.

Metabólicos: hipoglucemia. Resistencia a la insulina. La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente que un paciente diabético puede sufrir durante la terapia con insulina. Este estado puede

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9809 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.143

relacionarse con la omisión de comidas, ejercicio mayor del previsto o la presencia de enfermedades asociadas. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y en casos extremos, a la muerte. En caso de hipoglucemia acentuada debe administrarse glucosa y/o glucagon. Los episodios de hipoglucemia reiterados deben ser motivo de consulta inmediata al médico.

Alergia local: los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos generalmente desaparecen en pocos días a algunas semanas. En algunos casos estas reacciones están relacionadas a otros factores distintos de la insulinoterapia, tales como irritación por el agente empleado para la desinfección local o una técnica de inyección deficiente.

Alergia sistémica: menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir una extensa erupción cutánea, dificultad para respirar (disnea), sibilancias, reducción de la presión arterial, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

SOBREDOSIFICACION

La administración de una dosis excesiva de insulina produce hipoglucemia, con síntomas asociados tales como apatía, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos, dolor de cabeza y pérdida del conocimiento.

Este estado puede ocurrir como resultado de un exceso de dosis de insulina humana, omisión de comidas, actividad física excesiva o presencia de enfermedades asociadas.

Los episodios moderados de hipoglucemia pueden tratarse usualmente con glucosa oral. Puede necesitarse un ajuste de la dosis de insulina, del patrón de comidas o de ejercicio físico después de un episodio de hipoglucemia. Los episodios más severos de hipoglucemia conducen al coma, convulsiones o deterioro neurológico y requieren de la administración intramuscular o subcutánea de glucagon o de la administración intravenosa de glucosa concentrada.

Es necesaria la ingesta sostenida de hidratos de carbono y la observación clínica debido a que la hipoglucemia puede reaparecer luego de una aparente recuperación.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
(011) 4962-6666 / 2247
Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"
(011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"
(0221) 451-5555

PRESENTACION

Betalin® H Corriente UI-100: envases con 5 frascos-ampolla (cartuchos) con 3 ml con 5 y 10 agujas.

OTRAS PRESENTACIONES

Betalin® H Corriente UI-100: envases con 1 frasco-ampolla con 10 ml.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19 145

4290

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera a temperaturas comprendidas entre 5° y 10° C, evitando el congelamiento (alejada del congelador).

No use insulina si ha sido congelada.

Betalin® H Insulina Humana Recombinante Corriente es un líquido incoloro. No utilizar si se observa turbiedad y/o consistencia viscosa.

El cartucho colocado en el dispositivo de aplicación puede permanecer en el mismo durante 1 mes a temperatura ambiente, evitando exponerlo a la luz intensa o temperaturas mayores a los 30 °C, debiendo ser descartado luego de ese tiempo (Tránsito sin refrigeración).

No use ningún frasco-ampolla (cartucho) de insulina después de la fecha de expiración que figura impresa en el frasco-ampolla (cartucho) y en el envase.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 - (C1232AAR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº: 51.016

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

4290

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

BETALIN® H NPH
INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
Suspensión Inyectable

Venta bajo receta — Industria Argentina

FORMULA
Cada ml contiene:
Insulina humana recombinante 100 UI
Fenol, glicerina, metacresol, fosfato disódico,
sulfato de protamina y agua destilada para inyectables c.s.p. 1 ml
1 UI (Unidad Internacional) equivale a 0,0347 mg de insulina humana anhidra.

DESCRIPCION
El huésped elegido para la obtención de Betalin® H, insulina humana recombinante, es una levadura modificada genéticamente para facilitar su selección, una vez transformada con el vector conteniendo el gen de insulina.
Betalin® H Insulina Humana Recombinante NPH es una suspensión estéril, isofana, de aspecto opalescente, que contiene insulina zinc protamina. Constituye una formulación de acción intermedia.

ACCION TERAPEUTICA
Hipoglucemiante. Tratamiento hormonal de la diabetes mellitus Tipo 1 y de los diabéticos Tipo 2 insulino-requirientes.

INDICACIONES
Betalin® H Insulina Humana Recombinante NPH está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica
La actividad primaria de la insulina está relacionada con la regulación del metabolismo de la glucosa. Además, la insulina tiene otras actividades anabólicas y anticatabólicas en varios tejidos del organismo humano. En el músculo y otros tejidos (excepto el cerebro), la insulina causa un rápido transporte de glucosa y aminoácidos hacia la célula, promueve el anabolismo e inhibe el catabolismo proteico. En el hígado, la insulina promueve la captación y almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, inhibe la gluconeogénesis y glucólisis, y promueve la conversión del exceso de glucosa en grasa.

Farmacocinética
La farmacocinética de la insulina no refleja la acción metabólica de esta hormona. Por lo tanto, es más apropiado examinar las curvas de utilización de glucosa para hacer consideraciones acerca de

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA MUIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 6303 - Libro 6 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

I.N.M.A.T. FOLIO 33 FECHA DE ENTRADA

la actividad de la insulina.
Las variaciones individuales de la glucemia dependen de diversos factores tales como la dosis de insulina, sitio de inyección, hora de administración, actividad física del paciente y plan de alimentación.
Betalin® H Insulina Humana Recombinante NPH tiene un inicio de acción entre los 30 y 60 minutos de aplicada, alcanzando su máxima acción entre las 3-4 horas, la cual se mantiene durante 10 horas y declina paulatinamente para cesar entre las 18 y 22 horas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Betalin® H Insulina Humana Recombinante NPH, en frascos-ampolla (cartuchos) de 3 ml, se debe administrar por vía subcutánea, utilizando el dispositivo Betapen® 3 ml o cualquier otro dispositivo de administración de insulina diseñado para cartuchos.
No debe administrarse por vía intravenosa.
La dosis es individual y determinada de acuerdo con las necesidades del paciente.
El requerimiento insulínico individual está normalmente entre 0,2 y 1,0 UI/kg/día. El requerimiento insulínico diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a obesidad) e inferior en pacientes con producción de insulina endógena. El médico determinará si el paciente necesita una o varias inyecciones diarias.
Betalin® Insulina Humana Recombinante NPH puede utilizarse sola o en combinación con insulina de acción rápida. En la terapia insulínica intensiva las suspensiones pueden utilizarse como insulina basal (inyección por la noche y/o la mañana), administrándose insulina de acción rápida junto con las comidas. En pacientes con diabetes mellitus, un control glucémico optimizado retrasa el inicio y la progresión de las complicaciones tardías de la diabetes. Se recomienda una estrecha monitorización de la glucosa sanguínea.

Ajuste de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina.
La disfunción renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina.
También puede resultar necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual, o bien si el paciente cambia de un preparado de insulina a otro o la marca de insulina.

Administración

Vía subcutánea.

Betalin® Insulina Humana Recombinante NPH se administra subcutáneamente en el muslo, en la pared abdominal, en la región glútea o en la región deltoidea. La inyección subcutánea en el muslo produce una absorción más lenta y menos variable que las otras zonas de inyección.
La inyección en un pliegue de la piel minimiza el riesgo de inyección intramuscular.
Mantener la aguja bajo la piel al menos durante 6 segundos para asegurar que se ha administrado la dosis completa.
Con el fin de evitar lipodistrofia los sitios de inyección deben rotarse.
Las suspensiones de insulina no deben administrarse por vía intravenosa.
Siga detenidamente las instrucciones de uso que se detallan a continuación.

***Instrucciones para el uso* (Para administración de un solo paciente)**

El frasco-ampolla de Betalin® H Insulina Humana Recombinante NPH sólo puede ser utilizado mediante el uso de dispositivos diseñados para cartuchos.

LABORATORIOS BETA S.A.
LAURA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.N. Nº 8333 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

Cada tipo de insulina está identificada con un color, que además de verse en el envase, se encuentra en el impreso identificatorio del frasco-ampolla (cartucho). Si se deben utilizar dos tipos distintos de insulina (Corriente y NPH), se recomienda usar un dispositivo para cada tipo de insulina e identificar el mismo sobre el dispositivo.
Para la colocación del frasco-ampolla (cartucho) en el dispositivo de aplicación, proceda del siguiente modo:

1. Antes de cada inyección deberá verificar si está utilizando el tipo de insulina correcto.
2. Embeba una gasa con alcohol y limpie el tapón de goma.
3. Introduzca el frasco-ampolla en el dispositivo de aplicación con el tapón perforable hacia delante.
4. Enrosque firmemente el contenedor del cartucho al cuerpo del dispositivo.
5. Enrosque firmemente la aguja en el extremo del aplicador.
6. Agite suavemente el dispositivo hasta que el contenido del frasco-ampolla adquiera un aspecto homogéneo observándose el movimiento de la perlita de cristal de un extremo a otro del mismo.
7. Esta operación debe repetirse antes de cada aplicación.
8. Elegido el sitio de aplicación, quite las protecciones de la aguja, desinfecte con algodón o gasa embebida en alcohol la piel, preseleccione la dosis que le corresponde en ese momento, introduzca la aguja y oprima el dispensador de dosis.
9. Quite la aguja, descártela y coloque el capuchón protector.

CONTRAINDICACIONES
Episodios de hipoglucemia. Hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS
Cambios de insulina: la transferencia de una insulina a otra de diferentes características se debe realizar sólo bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.) origen y /o método de fabricación, pueden hacer necesario un cambio de dosis. La necesidad de hacer un ajuste puede presentarse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.
Unos pocos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas después de cambiar de la insulina de origen animal a insulina humana, han comunicado que los síntomas de hipoglucemia fueron diferentes o menos pronunciados con la insulina humana que con la insulina de origen animal. Los pacientes cuyo control de la glucemia ha mejorado (por ejemplo, por intensificación de la terapia con insulina) pueden perder la capacidad para identificar alguno o todos los síntomas de alerta de hipoglucemia y deben ser entrenados para identificarlos.
Los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser diferentes o menos pronunciados bajo ciertas condiciones, tales como duración prolongada de la diabetes, neuropatía diabética, medicamentos tales como los β-bloqueantes, cambio en las preparaciones de insulina o control intenso de la diabetes (3 ó más inyecciones de insulina por día). Tanto la hipo como la hiperglucemia no corregidas pueden causar pérdida de la conciencia, coma o muerte.

PRECAUCIONES

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
Farmacéutica
Directora Técnica
Mat. Nº 5333 - L.S.J.B. - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTANASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO 25 FECHA DE ENTRADA

Enfermedad concomitante: los requerimientos de insulina pueden variar significativamente en presencia de enfermedad de las suprarrenales, tiroides o hipófisis, o en presencia de insuficiencia renal o hepática, intervenciones quirúrgicas, traumatismos o infecciones.
Alteraciones emocionales: los requerimientos de insulina pueden verse aumentados durante la aparición de alteraciones emocionales.
Cambios en la actividad física y en el plan de alimentación: un ajuste de dosis puede ser necesario en aquellos pacientes que cambien sus hábitos alimentarios o el nivel de actividad física.
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
La insulina humana es producida por la técnica de ADN recombinante. No se han reportado eventos serios en los estudios de toxicidad subcrónica con insulina humana, ni efectos mutagénicos en estudios *in vitro* e *in vivo*.
Embarazo y lactancia
Es esencial mantener un buen control de la diabetes durante todo el período del embarazo en pacientes diabéticas que reciben insulina, o en presencia de diabetes gestacional. Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Las pacientes diabéticas deberían informar a su médico si están embarazadas o están planificando un embarazo.
Durante la lactancia, las pacientes diabéticas pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.
Habilidad para conducir vehículos o utilizar máquinas
La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede estar disminuida como resultado de una hipoglucemia. Esto puede ser riesgoso en situaciones en que estas habilidades son de especial importancia, como conducir un vehículo u operar una máquina.
Los pacientes que conducen vehículos o manejan maquinarias deben ser advertidos de tomar las precauciones necesarias para evitar un episodio de hipoglucemia. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes incapaces de reconocer los síntomas de hipoglucemia o en aquellos que presentan frecuentes episodios de hipoglucemia.
Interacciones medicamentosas
El médico debería ser consultado cuando se utilicen otros medicamentos junto con insulina humana.
Las siguientes drogas pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de la insulina: ß-bloqueantes, indometacina, clofibrato, inhibidores de la ECA, teofilina, bromocriptina, mebendazol, sulfonamidas, IMAO, salicilatos, tetraciclinas y etanol.
Las siguientes drogas pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de la insulina: adrenalina, agonistas β-adrenérgicos, dobutamina, clonidina, diazóxido, bloqueantes de los canales de calcio, difenilhidantoína, corticoides, anticonceptivos orales, bloqueantes H2, morfina, heparina, ácido nalidíxico, diuréticos tiazídicos y nicotina.
Los β-bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia y retardar la recuperación.

REACCIONES ADVERSAS
Generales: reacciones alérgicas.
Piel y apéndices: lipodistrofia.
Metabólicos: Hipoglucemia. Resistencia a la insulina. La hipoglucemia es el efecto adverso más

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9533 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.
RICARDO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO 36 SALA DE ENTRADAS

frecuente que un paciente diabético puede sufrir durante la terapia con insulina. Este estado puede relacionarse con la omisión de comidas, ejercicio mayor del previsto o la presencia de enfermedades asociadas. La hipoglucemia severa puede llevar a la pérdida de la conciencia y en casos extremos, a la muerte. En caso de hipoglucemia acentuada debe administrarse glucosa y/o glucagon. Los episodios de hipoglucemia reiterados deben ser motivo de consulta inmediata al médico.

Alergia local: los pacientes ocasionalmente experimentan enrojecimiento, inflamación y prurito en el sitio de inyección de la insulina. Estos efectos generalmente desaparecen en pocos días a algunas semanas. En algunos casos estas reacciones están relacionadas a otros factores distintos de la insulinoterapia, tales como irritación por el agente empleado para la desinfección local o una técnica de inyección incorrecta.

Alergia sistémica: menos común, pero potencialmente más seria, es la alergia generalizada a la insulina, la cual puede producir una extensa erupción cutánea, dificultad para respirar (disnea), sibilancias, reducción de la presión arterial, pulso rápido o sudoración. Los casos severos de alergia generalizada pueden amenazar la vida.

SOBREDOSIFICACION

La administración de una dosis excesiva de insulina produce hipoglucemia, con síntomas asociados tales como apatía, confusión, palpitaciones, sudoración, vómitos, dolor de cabeza y pérdida del conocimiento.

Este estado puede ocurrir como resultado de un exceso de dosis de insulina humana, omisión de comidas, actividad física excesiva o presencia de enfermedades asociadas.

Los episodios moderados de hipoglucemia pueden tratarse usualmente con glucosa oral. Puede necesitarse un ajuste de la dosis de insulina, del patrón de comidas o de ejercicio físico después de un episodio de hipoglucemia. Los episodios más severos de hipoglucemia conducen al coma, convulsiones o deterioro neurológico y requieren de la administración intramuscular o subcutánea de glucagon o de la administración intravenosa de glucosa concentrada.

Es necesaria la ingesta sostenida de hidratos de carbono y la observación clínica debido a que la hipoglucemia puede reaparecer luego de una aparente recuperación.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
(011) 4962-6666 / 2247
Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"
(011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"
(0221) 451-5555

PRESENTACION

Betalin® H NPH UI-100: envases con 5 frascos-ampolla (cartuchos) con 3 ml con 5 y 10 agujas.

OTRAS PRESENTACIONES

Betalin® H NPH UI-100: envases con 1 frasco-ampolla con 10 ml.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9569 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

A.N.M.A.T. FOLIO 37 ÁREA DE ENTRADAS

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera a temperaturas comprendidas entre 5° y 10° C, evitando congelamiento (alejada del congelador).

No use insulina si ha sido congelada.

En el caso de Betalin® H Insulina Humana Recombinante NPH es normal observar la presencia de un precipitado en el fondo del frasco-ampolla que debe ser suavemente agitado hasta alcanzar un aspecto uniforme; esta maniobra debe realizarse siempre antes de la inyección. No emplear si aparecen en el frasco-ampolla grumos que flotan o se adhieren a las paredes.

El cartucho colocado en el dispositivo de aplicación puede permanecer en el mismo durante 1 mes a temperatura ambiente, evitando exponerlo a la luz intensa o temperaturas mayores a los 30 °C, debiendo ser descartado luego de ese tiempo (Tránsito sin refrigeración).

No use ningún frasco-ampolla (cartucho) de insulina después de la fecha de expiración que figura impresa en el frasco-ampolla (cartucho) y en el envase.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.

Avenida San Juan 2266 – (C1232AAR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nº: 51.016

Fecha de última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9963 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO [illegible]
APODERADO Nº [illegible]

4290

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

BETALIN H CORRIENTE 100 UI
INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
Solución Inyectable

Venta bajo receta | Industria Argentina

Contenido: 1 frasco-ampolla con 10 ml

FORMULA
Cada ml contiene:

Insulina humana recombinante	100 UI
Fenol, glicerina y agua destilada para inyectables c.s.p.	1 ml

POSOLOGIA
Ver prospecto adjunto.

Lote Nº:

Vencimiento:

Conservar en heladera a temperaturas comprendidas entre 5 y 10 °C, evitando el congelamiento (alejada del congelador).

PARA ADMINISTRACION DE UN SOLO PACIENTE

LABORATORIOS BETA S.A.
Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nº: 51.016

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Nota: el mismo proyecto de rótulo para envases con 5 frascos-ampolla (cartuchos) con 3 ml con 5 y 10 agujas.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DEL'A GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 5553 - Libro 8 - Folio 36

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

4290

PROYECTO DE ROTULO

BETALIN H NPH 100 UI
INSULINA HUMANA RECOMBINANTE
Suspensión Inyectable

Venta bajo receta — Industria Argentina

Contenido: 1 frasco-ampolla con 10 ml

FORMULA
Cada ml contiene:

Insulina humana recombinante	100 UI
Fenol, glicerina, metacresol, fosfato disódico, sulfato de protamina y agua destilada para inyectables c.s.p.	1 ml

POSOLOGIA
Ver prospecto adjunto.

Lote Nº:

Vencimiento:

Conservar en heladera a temperaturas comprendidas entre 5 y 10 ºC, evitando el congelamiento (alejada del congelador).

PARA ADMINISTRACION DE UN SOLO PACIENTE

LABORATORIOS BETA S.A.
Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado Nº: 51.016

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Nota: el mismo proyecto de rótulo para envases con 5 frascos-ampolla (cartuchos) con 3 ml con 5 y 10 agujas.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA BELIA GIL
F. FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9503 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A
FACUNDO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145