



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6324**

BUENOS AIRES, **19 OCT 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016527-07-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DENVER FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

6 3 2 4

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

57

RT



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6324

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DENSULIN 70/30 y nombre/s genérico/s INSULINA HUMANA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por DENVER FARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6324

CERTIFICADO N° _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-016527-07-4

DISPOSICIÓN N°: **6324**

D. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **6 3 2 4**

Nombre comercial: DENSULIN 70/30

Nombre/s genérico/s: INSULINA HUMANA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NATALIO QUERIDO 2285, MUNRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.

Nombre Comercial: DENSULIN 70/30 .

Clasificación ATC: A10AD01 .

Indicación/es autorizada/s : DIABETES MELLITUS

07



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

6324

Concentración/es: 30 UI de INSULINA HUMANA RECOMBINANTE, 70 UI de INSULINA HUMANA EN SUSPENSION ISOFANICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INSULINA HUMANA RECOMBINANTE 30 UI, INSULINA HUMANA EN SUSPENSION ISOFANICA 70 UI.

Excipientes: GLICERINA 16.0 MG, M-CRESOL 1.55 MG, FENOL 0.64 MG, FOSFATO DISODICO DIHIDRATADO 2.56 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML, CLORURO DE ZINC 0.5 MG, SULFATO DE PROTAMINA 0.4 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: MATERIA PRIMA DESTINADA A ESTE PRODUCTO PROVISTA POR LA EMPRESA ORGANON QUE PRODUCE INSULINA POR UN METODO DE TECNOLOGIA DNA RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: INYECTABLE

Envase/s Primario/s: CARTUCHO DE VIDRIO CON TAPON DE CAUCHO Y PRECINTO DE ALUMINIO, FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (D)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

Presentación: estuche con 1 frasco ampolla de 5 ó 10 ml. estuche con 2, 3 y 5 cartuchos de 3 ml cada uno.

Contenido por unidad de venta: estuche con 1 frasco ampolla de 5 ó 10 ml. estuche con 2, 3 y 5 cartuchos de 3 ml cada uno.

Período de vida Útil: 24 meses

07

8 1



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **6324**

g

Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

6 3 2 4


D. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6324



9.- Proyecto de Rótulos y Etiquetas

DENSULIN® 70/30
INSULINA HUMANA 100 UI/ml
70 % de *Insulina Humana en suspensión isofana*
30 % de *Insulina Humana regular*
(Origen ADN recombinante)

Suspensión inyectable
Vía subcutánea

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

.Presentación: Estuche conteniendo 2 cartuchos de 3 ml cada uno (100 UI de insulina humana por cada ml de suspensión).

.Fórmula: -Cada ml de la suspensión inyectable de DENSULIN® 70/30 contiene: 100 UI de Insulina Humana (70 UI de Insulina Humana en suspensión isofana y 30 UI de Insulina Humana regular), 0,64 mg de fenol, 16 mg de glicerina, 1,55 mg de m-cresol, 0,4 mg de sulfato de protamina, 2,56 mg de fosfato disódico dihidratado, 0,5 mg de cloruro de cinc, agua para inyectable c.s.p.
La insulina humana utilizada es producida por tecnología de ADN recombinante, idéntica a la insulina propia del organismo.

.Posología e Indicaciones: Por tratarse de una suspensión debe homogeneizarse antes de ser utilizada. Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de conservación y almacenamiento:

Almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar.

Evitar el contacto directo del producto con el compartimento del congelador.

Una vez que DENSULIN® 70/30 está en uso puede mantenerse a una temperatura hasta 25°C, siempre protegido del calor y de la luz directa. En estas condiciones no deberá usarse más de cuatro semanas.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote n°:

Vencimiento:

DENVER FARMA S. A.
Natalio Querido 2285
(1605) Munro. Bs As.

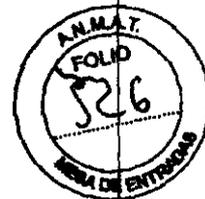
Director Técnico: José Luis Tombazzi. - Farmacéutico.

Nota: El mismo texto acompañará las presentaciones conteniendo 3 o 5 cartuchos de 3 ml cada uno (100 UI de insulina humana por cada ml de suspensión).

DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dr. Walter Rossi
Co-Director Técnico

6324



9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

DENSULIN® 70/30
INSULINA HUMANA 100 UI/ml
70 % de Insulina Humana en suspensión isofana
30 % de Insulina Humana regular
(Origen ADN recombinante)

Suspensión inyectable
Vía subcutánea

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

.Presentación: Estuche conteniendo 1 frasco-ampolla de 5 ml ó 10 ml (100 UI de insulina humana por cada ml de suspensión).

.Fórmula: - Cada ml de la suspensión inyectable de DENSULIN® 70/30 contiene: 100 UI de Insulina Humana (70 UI de Insulina Humana en suspensión isofana y 30 UI de Insulina Humana regular), 0,64 mg de fenol, 16 mg de glicerina, 1,55 mg de m-cresol, 0,4 mg de sulfato de protamina, 2,56 mg de fosfato disódico dihidratado, 0,5 mg de cloruro de cinc, agua para inyectable c.s.p.

La insulina humana utilizada es producida por tecnología de ADN recombinante, idéntica a la insulina propia del organismo.

.Posología e Indicaciones: Por tratarse de una suspensión debe homogeneizarse antes de ser utilizada. Ver Prospecto Interno.

.Condiciones de conservación y almacenamiento:

Almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar.

Evitar el contacto directo del producto con el compartimento del congelador.

Una vez que DENSULIN® 70/30 está en uso puede mantenerse a una temperatura hasta 25°C, siempre protegido del calor y de la luz directa. En estas condiciones no deberá usarse más de cuatro semanas.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote n°:

Vencimiento:

DENVER FARMA S. A.
Natalio Querido 2285
(1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dr. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



8. Proyecto de Prospecto Interno

DENSULIN® 70/30 INSULINA HUMANA 100 UI/ml

Suspensión inyectable S.C.

Industria Argentina
Venta Bajo Receta

Composición:

-Cada ml de la suspensión inyectable de DENSULIN® 70/30 contiene 100 UI de Insulina Humana, 0,64 mg de fenol, 16 mg de glicerina, 1,55 mg de m-cresol, 0,4 mg de sulfato de protamina, 2,56 mg de fosfato disódico dihidratado, 0,5 mg de cloruro de cinc, agua para inyectable c.s.p.

La insulina humana es producida por tecnología de ADN recombinante, idéntica a la insulina propia del organismo.

DENSULIN® 70/30 es una suspensión estéril, blanca, mezcla de 30% de insulina humana regular y 70 % de insulina humana en suspensión isofana.

Acción Terapéutica: Hipoglucemiante.

Indicaciones: Diabetes mellitus.

Características Farmacológicas/Propiedades:

Grupo Farmacoterapéutico: Antidiabético. Código ATC: A10AD01. Insulina de acción intermedia combinada con insulina de acción rápida.

Propiedades Farmacodinámicas: La actividad primaria de la insulina es la regulación del metabolismo de la glucosa. En adición, la insulina tiene otras actividades anabólicas y anti-catabólicas 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 intracelularmente, 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 promueve la conversión del exceso de glucosa en grasa.

Propiedades Farmacocinéticas: 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 de la actividad de la insulina. Las variaciones individuales de la glucemia dependen de varios factores tales como la dosis de insulina, sitio de inyección y actividad física del paciente.

DENSULIN® 70/30 es una mezcla de preparaciones de insulinas con inicio rápido y acción intermedia. Inicio de acción: 30 minutos, pico máximo: 2 a 12 horas, duración de acción: 10-14 horas.

Posología:

Sobre la base de la dieta, la actividad física y al estilo de vida, el médico determina y ajusta individualmente para cada paciente el nivel de glucemia deseado, así como la dosis y los intervalos de inyección. Las dosis individuales se basan en los resultados de las determinaciones de la glucemia así como de la actividad y de la ingestión de carbohidratos prevista. El tratamiento insulínico requiere generalmente una educación y un autocontrol adecuado del paciente.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dr. Mahé Rossi
Co-Director Técnico

6324



El médico instruirá a los pacientes respecto de la frecuencia con que deberán realizarse las determinaciones de la glucemia y -eventualmente- los análisis de orina y también qué hacer, en caso, por ejemplo, de desviaciones del régimen de dosificación prescripto o de saltarse comidas.

No existen reglas fijas para la dosificación de insulina. Sin embargo, el requerimiento diario promedio suele ser de 0,5 UI a 1,0 UI por Kg de peso corporal, 40% a 60% del cual corresponde a las necesidades basales.

Al pasar de insulina animal a insulina humana, puede ser necesario reducir la dosis. También puede ser necesario un ajuste cuando se pasa de otras insulinas a esta preparación. Un monitoreo especialmente frecuente es necesario durante el cambio y las primeras semanas posteriores a este.

Un mejor control metabólico puede provocar una mayor sensibilidad a la insulina, lo que reduce las necesidades de utilizarla. También pueden requerirse ajustes de dosis en conjunción con, por ejemplo, cambios de peso o estilos de vida que puedan favorecer una mayor susceptibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia o una enfermedad intercurrente (ver "Precauciones y Advertencias").

Modo de Administración:

DENSULIN® 70/30 se administra mediante inyección subcutánea antes de una comida. **No inyectar jamás Densulin® 70/30 por vía intravenosa.**

La administración subcutánea puede realizarse en el antebrazo, muslo, abdomen o nalgas. El sitio de inyección debería rotarse de manera tal que el mismo sitio no sea utilizado más de una vez por mes.

Luego de la inyección de DENSULIN® 70/30 no masajear el sitio de inyección. Los pacientes deberían ser instruidos acerca de las técnicas de inyección adecuadas.

DENSULIN® 70/30 fue formulado para evitar que el paciente tenga que realizar la mezcla en el momento de la aplicación.

No obstante ello, el régimen de tratamiento de cada paciente debe basarse en los requerimientos metabólicos individuales.

Contraindicaciones:

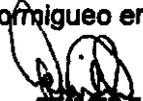
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto (ver "Composición"). DENSULIN® 70/30 no debe usarse en casos de hipoglucemia manifiesta o inminente.

Precauciones y Advertencias:

Cuando pacientes hipersensibles a la insulina animal deban pasarse al tratamiento con DENSULIN® 70/30 deberá tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción inmunológica cruzada entre la insulina animal y la humana.

En dichos pacientes, debería realizarse una prueba cutánea intradérmica antes de iniciar el tratamiento.

Puede presentarse hipoglucemia cuando se inyecta más insulina que la requerida. Los signos y síntomas posibles de hipoglucemia incluye: cefaleas, apetito voraz (voracidad), náuseas, vómitos, laxitud, sopor, trastornos del sueño, agitación, agresividad, deterioro del poder de concentración y reacción, depresión, confusión, trastornos del habla (en ocasiones pérdida total del habla), trastornos de la visión, temblor, parálisis, trastornos sensoriales (parestesia), entumecimiento y sensación de hormigueo en la zona de la boca, mareos, pérdida del autocontrol, sensación de


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

desamparo, delirio, convulsiones, somnolencia, pérdida del conocimiento llegando hasta el coma, respiración superficial y bradicardia. El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico severo puede parecerse al de un accidente cerebrovascular. La mayoría de los pacientes bien controlados pueden experimentar episodios de hipoglucemia leves sin síntomas llamativos.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de hipoglucemia son precedidos por una contrarregulación adrenérgica que se manifiesta en signos y síntomas orgánicos tales como: sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, dolor torácico (angina de pecho), arritmias cardíacas.

Los pacientes deben aprender a reconocer los signos y síntomas de hipoglucemia y las medidas correctivas a adoptar.

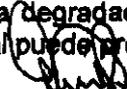
Los pacientes con síntomas adrenérgicos de aviso débiles o ausentes deben instruirse para reconocer los síntomas de hipoglucemia en un estado precoz.

Los pacientes que no confían en reconocer los síntomas de aviso de la hipoglucemia deberían evitar situaciones que puedan resultar peligrosas para ellos mismos o para otros. Los pacientes que controlan su glucemia y glucosuria con frecuencia corren menos riesgo de experimentar reacciones hipoglucémicas.

En determinadas circunstancias, los signos y síntomas de aviso de la hipoglucemia pueden variar, ser más leves o inexistentes. En dichos casos, es posible que los pacientes no tomen rápidamente las medidas correctivas necesarias para impedir que la glucemia siga bajando. Su capacidad para hacer frente a la situación y su estado de conciencia pueden agravarse. Dichas situaciones pueden presentarse en personas de edad avanzada o en pacientes con un trastorno parcial del sistema nervioso (neuropatía autonómica), en pacientes con una larga historia de diabetes o con una enfermedad psiquiátrica, en aquellos tratados concomitantemente con otros medicamentos (ver "interacciones"), aquellos en los que se apunta a niveles de glucemina muy bajos y en pacientes que se acaban de pasar a una preparación de insulina diferente. En pacientes cuyo control glucémico ha mejorado notablemente (por ej., mediante un tratamiento insulínico intensivo), pueden desaparecer algunos o todos los signos de aviso de la hipoglucemia, pudiendo por lo tanto experimentar a veces hipoglucemias severas con pérdida del conocimiento, sin reconocerlas con la misma rapidez y claridad que antes y sin tener la oportunidad de adoptar medidas correctivas.

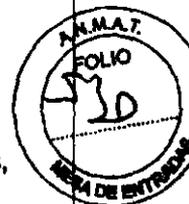
Un gran número de factores aumenta la susceptibilidad a la hipoglucemia. Estos incluyen:

- regímenes inadecuados de dosificación de la insulina, dosis demasiado elevadas, errores en la administración.
- falta de cooperación (especialmente en los ancianos: incapacidad para cumplir).
- omisión de comidas, comidas más escasas que las habituales, cambios en la dieta.
- vómitos, diarrea.
- consumo de alcohol (disminución de la gluconeogénesis), particularmente en combinación con ayuno.
- actividad física desacostumbrada, más intensa o prolongada.
- ausencia o menor toma de conciencia de los síntomas de aviso de la hipoglucemia.
- mayor sensibilidad a la insulina, por ej., por eliminación de factores de estrés.
- deterioro de la función renal (menor necesidad de insulina debido a una disminución en la degradación de esta). En los ancianos, el deterioro progresivo de la función renal puede provocar una reducción constante de las necesidades de insulina.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
~~Dr. Mabel Rossi~~
Co-Director Técnico

6324



-deterioro severo de la función hepática (menor capacidad para la gluconeogénesis, menor degradación de insulina, lo que reduce las necesidades de insulina).

-ciertos trastornos no compensados del sistema endócrino que afectan el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo, en el hipotiroidismo y en la insuficiencia hipofisaria anterior o adrenocortical).

-administración concomitante de otros medicamentos de acción hipoglucemiante (ver "Interacciones").

-cambio de la zona de inyección (diferencias en la absorción).

Debe informarse al médico sobre estos factores, ya que pueden requerir un cuidadoso monitoreo y hacer necesario un ajuste de la dosis.

El riesgo de hipoglucemia es elevado al comienzo del tratamiento con insulina, después de la transferencia a una preparación de insulina diferente, en pacientes con valores de glucemia muy cercanos a los deseables y en pacientes con notables fluctuaciones en los niveles de glucemia.

La probabilidad de hipoglucemia también es mayor en pacientes con antecedentes de episodios hipoglucémicos severos.

Una crisis hipoglucémica leve puede corregirse ingiriendo azúcar, por ej., en forma de glucosa, terrones de azúcar o bebidas azucaradas. Los pacientes deben llevar siempre consigo por lo menos 20 gramos de glucosa a este efecto (los alimentos o bebidas que contienen edulcorantes artificiales - tales como alimentos o bebidas dietéticas - son ineficaces para controlar la hipoglucemia). Una vez que se haya recuperado lo suficiente, el paciente deberá ingerir algún alimento con efecto hiperglucemiante de acción prolongada (por ej. pan). En caso de reiterarse la hipoglucemia, deberán ingerirse otros 10 a 20 g de azúcar. Las reacciones hipoglucémicas más serias pueden requerir la administración intravenosa de solución de glucosa o glucagón. Cuando una crisis hipoglucémica no pueda corregirse inmediatamente, deberá llamarse en forma urgente al médico. Debe informarse al médico de cada episodio hipoglucémico, a fin de que decida si debe ajustarse el tratamiento.

Entre los pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos pueden revestir una importancia clínica especial, se cuentan aquellos con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia) o pacientes con una determinada enfermedad de la vista (retinopatía proliferativa), especialmente cuando no es tratada con láser (riesgo de ceguera posthipoglucémica). Se recomienda extremar las medidas de precaución y llevar a cabo un intenso monitoreo de la glucemia en estos pacientes.

Una dieta incorrecta, la omisión o reducción de las inyecciones de insulina o un aumento de las necesidades de insulina durante infecciones u otras enfermedades y circunstancias (por ej., disminución de la actividad física) pueden provocar un aumento de los niveles glucémicos (hiperglucemia), eventualmente con una acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre (cetoacidosis). Dependiendo de la disponibilidad de insulina, la cetoacidosis puede desarrollarse en el término de horas o días. Ante los primeros signos de un deterioro del control metabólico (sed, poliuria, pérdida de apetito, cansancio, piel seca, respiración rápida y profunda y altas concentraciones de glucosa y acetona en la orina) debe procurarse inmediatamente asistencia médica.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



Deberá informar a su médico en caso de enfermedad intercurrente, ya que esta situación requiere una intensificación del control metabólico y, eventualmente, otras medidas especiales (por ej. ajuste de la dosis, análisis de orina a fin de detectar cuerpos cetónicos). Cuando sea tratado por un médico que no sea el profesional habitual (por ej., en caso de internación después de un accidente o de enfermedad durante las vacaciones) debe informarle su condición de diabético.

La hipoglucemia puede afectar la capacidad de concentración y reacción y, en consecuencia, puede ser causa de riesgo en situaciones en las que esta capacidad reviste particular importancia (por ej., para conducir un vehículo u operar maquinarias).

Interacciones Medicamentosas

La administración concomitante de algunos otros medicamentos puede debilitar o potenciar la acción hipoglucemiante de DENSULIN® 70/30. Por lo tanto, durante el tratamiento con insulina sólo podrán usarse otros medicamentos con el consentimiento del médico.

Pueden producirse reacciones hipoglucémicas debido a la potenciación del efecto de la insulina cuando los pacientes son simultáneamente tratados con inhibidores de la ECA, ácido acetilsalicílico y otros salicilatos tales como el ácido para-aminosalicílico (especialmente en dosis elevadas; sin embargo, en dosis tóxicas tiene un efecto hiperglucemiante), anfetaminas, esteroides anabólicos y hormonas masculinas, cibenzolina, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, fibratos, fluoxetina, guanetidina, ifosfamida, inhibidores de la MAO, antidiabéticos orales, pentoxifilina, perhexilina, fenoxibenzamina, fentolamina, propoxifeno, somatostatina y sus análogos, antibióticos sulfonamídicos, tetraciclinas, tritocualina o trofosfamida.

Puede producirse un debilitamiento del efecto de la insulina y, consecuentemente, un agravamiento del estado metabólico, cuando la insulina se administra a pacientes tratados con ACTH (adrenocorticotrofina), barbitúricos, corticoesteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, doxazosina, glucagón, heparina, isoniacida, laxantes (incluyendo fenoltaleína) después de un uso prolongado, ácido nicotínico en dosis elevadas, estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, prazosina, somatotropina, agentes simpatomiméticos (epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina y otros) u hormonas tiroideas.

Clonidina, reserpina y las sales de litio pueden potenciar o debilitar la acción hipoglucemiante de la insulina. Pentamidina puede causar hipoglucemia, seguida en ocasiones por hiperglucemia.

Los betabloqueantes pueden provocar un aumento del nivel de glucemia y empeorar el control metabólico. También, debido al deterioro de la contrarregulación, aumentan la tendencia a la hipoglucemia y al igual que otros medicamentos simpatomiméticos (por ej., clonidina, guanetidina, reserpina) pueden debilitar o hasta suprimir totalmente los síntomas de aviso de una reacción hipoglucémica.

El alcohol puede incrementar el nivel glucémico; en grandes cantidades puede aumentar la probabilidad y la intensidad de la hipoglucemia. También debe tenerse en cuenta el contenido de carbohidratos de las bebidas alcohólicas.

Embarazo y lactancia

El tratamiento con DENSULIN® 70/30 debe continuar durante el embarazo. En los tres primeros meses la necesidad de insulina suele reducirse, pero a continuación vuelve a aumentar. Inmediatamente después del parto, puede volver a disminuir rápidamente (aumento del riesgo de hipoglucemia). Por ello es esencial un cuidadoso monitoreo de la glucemia y del estado general. Si está embarazada o proyecta quedar embarazada, debe informar al médico.

DENVER FARMIA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMIA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnica



No existen restricciones respecto del tratamiento con DENSULIN® 70/30 durante la lactancia. Sin embargo, pueden ser necesarios ajustes en la dosis y la dieta.

Carcinogénesis/Mutagenicidad

El testeo de mutagenicidad no se requiere para insulina recombinante humana debido a su naturaleza peptídica y a que su perfil de impurezas está muy bien caracterizado. No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

Teratogenicidad y trastornos de la fertilidad

No se hicieron estudios. Se conoce de la literatura que la hipoglucemia insulino-inducida provoca defectos congénitos en ratones, ratas y conejos. Además es también bien sabido que la hiperglucemia diabética causa malformaciones congénitas e incremento de la mortalidad neonatal.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Ver "Precauciones y advertencias".

Efectos Adversos:

Puede desarrollarse hipoglucemia cuando la dosis de insulina excede las necesidades (ver "Precauciones y advertencias").

Un cambio importante en el nivel glucémico puede causar un deterioro temporario de la visión. Además, un tratamiento insulínico intenso con mejor control de la glucemia puede provocar un agravamiento temporario de la retinopatía diabética; en general, sin embargo, dicha normalización de la glucemia reduce el riesgo de su avance. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente cuando no se los trata con láser, las crisis hipoglucémicas severas pueden provocar ceguera.

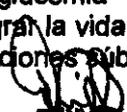
En el lugar de la inyección, en el tejido graso subcutáneo se puede producir retracción o edema (lipoatrofia o lipohipertrofia), retrasando la absorción de insulina y su efecto. El cambio continuo del lugar de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Puede presentarse un enrojecimiento leve y transitorio en el lugar de la inyección. En raras ocasiones, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad locales inmediatas o diferidas (por ej., reacciones de Arthus) a la insulina o a cualquiera de los excipientes. Pueden manifestarse como prurito, ronchas, enrojecimiento, induración o nódulos en o debajo de la piel o como un dolor inusual en el lugar de la inyección y pueden extenderse también a la zona que rodea el lugar de inyección. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad severas son muy poco frecuentes. Dichas reacciones pueden estar acompañadas, por ej., por reacciones cutáneas sistémicas, edema de piel y las mucosas (angioedema), dificultad para respirar (broncoespasmo), hipotensión y colapso circulatorio (shock). Las reacciones de hipersensibilidad pueden requerir un cambio en la preparación de insulina o en el tratamiento accesorio (ver "Contraindicaciones").

Pueden formarse anticuerpos antiinsulina y dicha formación puede, en casos aislados, hacer necesario un ajuste de dosis. La insulina puede causar retención de sodio y edema, especialmente después de una tratamiento intensivo.

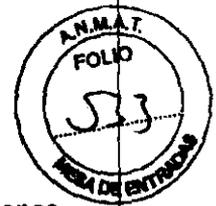
Una hipopotasemia con, por ej., complicaciones cardíacas o edema cerebral puede desarrollarse como consecuencia de una disminución importante de la glucemia.

Debe consultar con su médico si advierte cualquiera de los efectos adversos detallados en este prospecto o cualquier otro efecto no deseado o cambio inesperado.

Como en determinadas circunstancias, algunos efectos adversos (por ej., hipoglucemia severa, reacciones severas de hipersensibilidad) pueden hacer peligrar la vida, es esencial que informe inmediatamente a su médico si experimenta reacciones súbitas o severas.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dr. Mahel Rossi
Co-Director Técnico



6324

Sobredosificación:

La sobredosis de insulina puede provocar hipoglucemia severa y en ocasiones poner en peligro su vida. Los pacientes que están aún conscientes deben ingerir inmediatamente azúcar seguido por carbohidratos de acción prolongada (ver "Precauciones y advertencias").

A los pacientes que están inconscientes y que no hayan consumido grandes cantidades de alcohol, se les administra 1 mg de glucagón por vía intramuscular. Como alternativa o cuando la inyección de glucagón no logra restablecer inmediatamente el control metabólico, pueden administrarse a los adultos 20-30 ml de una solución de glucosa al 30% a 50% (por vía intravenosa).

Esta dosis puede repetirse si fuera necesario. En los niños, la dosis se reduce en proporción al peso corporal.

Una hipoglucemia severa o prolongada requiere generalmente que la inyección de glucagón y/o la administración aguda de glucosa sea seguida por la infusión de una solución de glucosa menos concentrada (mientras se monitorea el nivel de glucemia) a fin de prevenir la recurrencia de la hipoglucemia. Además, la administración de glucagón (intramuscular o subcutáneo) puede repetirse. Debido al eventual riesgo de hiperglucemia severa, la glucosa debe administrarse con extrema precaución en niños pequeños, mientras se monitorean muy de cerca los niveles de glucemia.

Cuando los pacientes vuelven a estar conscientes, se les administran - a fin de evitar recaídas- carbohidratos de acción prolongada de ingestión por vía oral. Se requiere un cuidadoso monitoreo hasta que el paciente pueda considerarse fuera de peligro. En determinadas circunstancias puede ser necesaria la internación (aún como medida de precaución), requiriéndose un monitoreo y tratamiento intensivos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Presentación:

Estuche conteniendo 1 frascos ampolla de 5 ml ó 10 ml (100 UI de insulina humana por cada ml de suspensión).

Estuche conteniendo 2, 3 ó 5 cartuchos de 3 ml cada uno (100 UI de insulina humana por cada ml de suspensión).

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Almacenar a una temperatura de entre 2°C y 8°C. No congelar.

Evitar el contacto directo del producto con el compartimento del congelador.

Una vez que **DENSULINON 70/30** está en uso puede mantenerse a una temperatura hasta 25°C, siempre protegido del calor y de la luz directa. En estas condiciones no deberá usarse por más de cuatro semanas.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

ESTE PRODUCTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

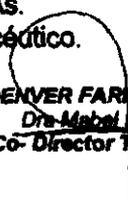
Certificado N°:.....

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285 (1605) Munro. Bs As.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



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

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016527-07-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **6324** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por DENVER FARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DENSULIN 70/30

Nombre/s genérico/s: INSULINA HUMANA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NATALIO QUERIDO 2285, MUNRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

5.

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE.

Nombre Comercial: DENSULIN 70/30 .

Clasificación ATC: A10AD01 .

Indicación/es autorizada/s : DIABETES MELLITUS

Concentración/es: 30 UI de INSULINA HUMANA RECOMBINANTE, 70 UI de

M



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

INSULINA HUMANA EN SUSPENSION ISOFANICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: INSULINA HUMANA RECOMBINANTE 30 UI, INSULINA HUMANA EN SUSPENSION ISOFANICA 70 UI.

Excipientes: GLICERINA 16.0 MG, M-CRESOL 1.55 MG, FENOL 0.64 MG, FOSFATO DISODICO DIHIDRATADO 2.56 MG, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML, CLORURO DE ZINC 0.5 MG, SULFATO DE PROTAMINA 0.4 MG.

Origen del producto: Biotecnológico

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: MATERIA PRIMA DESTINADA A ESTE PRODUCTO PROVISTA POR LA EMPRESA ORGANON QUE PRODUCE INSULINA POR UN METODO DE TECNOLOGIA DNA RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: INYECTABLE

Envase/s Primario/s: CARTUCHO DE VIDRIO CON TAPON DE CAUCHO Y PRECINTO DE ALUMINIO, FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I)INCOLORO, TAPON DE GOMA, PREC. DE AL Y TAPA FLIP OFF

✓

Presentación: estuche con 1 frasco ampolla de 5 ó 10 ml. estuche con 2, 3 y 5 cartuchos de 3 ml cada uno.

Contenido por unidad de venta: estuche con 1 frasco ampolla de 5 ó 10 ml. estuche con 2, 3 y 5 cartuchos de 3 ml cada uno.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 2 °C. hasta: 8 °C.

✓



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

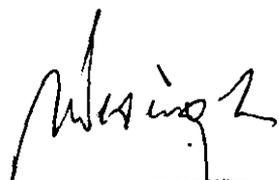
2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a DENVER FARMA S.A. el Certificado N° **55830**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **19 OCT 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6324**

M


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