

SANSULIN® Rapid

Insulin Aspart 100 U/mL

Larutan untuk Injeksi s.c./i.v

Dispopen

KOMPOSISI
Tiap mL mengandung:
Insulin Aspart 3.5 mg setara dengan 100 U.

PEMERIAN OBAT
Jernih, tidak berwarna, larutan untuk injeksi.

INDIKASI
Pengobatan pasien diabetes mellitus.

DOSIS DAN CARA PEMBERIAN
SANSULIN® Rapid adalah analog insulin kerja cepat. Dosis **SANSULIN® Rapid** bersifat individual dan ditentukan berdasarkan saran dokter sesuai dengan kebutuhan pasien. Biasanya harus digunakan dalam kombinasi dengan insulin kerja menengah atau kerja panjang yang diberikan setidaknya sekali sehari. Pemantauan glukosa darah dan penyesuaian dosis insulin direkomendasikan untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal. Kebutuhan insulin individu pada orang dewasa dan anak-anak biasanya antara 0,5 dan 1,0 U/kg/hari. Dalam rejimen pengobatan bolus basal, 50-70% dari kebutuhan ini dapat diberikan oleh **SANSULIN® Rapid** dan sisanya oleh insulin kerja menengah atau kerja panjang. Penyesuaian dosis mungkin diperlukan jika pasien melakukan peningkatan aktivitas fisik, mengubah pola makan mereka yang biasa atau selama memiliki penyakit penyerta.

SANSULIN® Rapid memiliki onset yang lebih cepat dan durasi kerja yang lebih pendek dibandingkan insulin manusia.

Karena onset kerja yang lebih cepat, **SANSULIN® Rapid** umumnya harus diberikan segera sebelum makan. Bila perlu **SANSULIN® Rapid** dapat diberikan segera setelah makan.

Karena durasi yang lebih pendek, **SANSULIN® Rapid** memiliki risiko lebih rendah dalam menyebabkan hipoglikemik nokturnal pada semua episode. Tidak ada penelitian yang dilakukan pada anak di bawah usia 2 tahun.

Populasi Khusus
Seperti halnya produk insulin, pada pasien usia lanjut dan pasien dengan gangguan ginjal atau hati, pemantauan glukosa harus diintensifkan dan dosis **SANSULIN® Rapid** disesuaikan secara individual.

Populasi Pediatrik
SANSULIN® Rapid dapat digunakan pada anak-anak dibandingkan insulin manusia ketika onset kerja cepat mungkin bermanfaat, misalnya, pada waktu penyuntikan terkait dengan makanan.

Transfer dari Produk Insulin Lainnya
Saat mentransfer dari produk insulin lain, penyesuaian dosis **SANSULIN® Rapid** dan dosis insulin basal mungkin diperlukan.

Cara Pemberian
SANSULIN® Rapid diberikan secara subkutan melalui penyuntikan di dinding perut, paha, lengan atas, daerah deltoid atau daerah gluteal. Lokasi penyuntikan harus selalu diputar di daerah yang sama untuk mengurangi risiko lipodistrofi dan amiloidosis kulit (*lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN dan EFEK SAMPING*). Seperti semua produk insulin, injeksi subkutan di dinding perut memastikan penyerapan lebih cepat daripada tempat suntikan lainnya.

Durasi tindakan akan bervariasi sesuai dengan dosis, tempat suntikan, aliran darah, suhu dan tingkat aktivitas fisik. Namun, onset aksi yang lebih cepat dibandingkan dengan insulin manusia dipertahankan terlepas dari lokasi penyuntikan.

• *Infus Insulin Subkutan Berkelanjutan (CSII)*
SANSULIN® Rapid dapat digunakan untuk *Infus Insulin Subkutan Berkelanjutan* (CSII) dalam sistem pompa yang sesuai untuk infus insulin. CSII harus diberikan di dinding perut. Lokasi infus harus diputar.

Ketika digunakan dengan pompa infus insulin, **SANSULIN® Rapid** tidak boleh dicampur dengan produk insulin lainnya.

Pasien yang menggunakan CSII harus diinstruksikan secara komprehensif dalam penggunaan sistem pompa dan penggunaan reservoir dan tubing untuk pompa yang benar. Set infus (tabung dan katula) harus diganti sesuai dengan instruksi dalam informasi produk yang disertakan dengan set infus.

Pasien yang diberikan **SANSULIN® Rapid** dengan CSII harus memiliki metode pengimplan insulin alternatif yang tersedia jika terjadi kegagalan sistem pompa.

• *Penggunaan intravena*
Jika perlu, **SANSULIN® Rapid** dapat diberikan secara intravena oleh dokter atau tenaga kesehatan lainnya jika ada.

Untuk penggunaan intravena, sistem infus dengan **SANSULIN® Rapid** 100 U/mL pada konsentrasi 0,05 U/mL hingga 1,0 U/mL insulin aspart dalam cairan infus natrium klorida 0,9%, dekstrosa 5% atau dekstrosa 10% termasuk 40 mmol/L kalium klorida menggunakan kantong infus polypropylene, stabil pada suhu kamar selama 24 jam.

Meskipun stabil dari waktu ke waktu, sejumlah insulin pada awalnya akan diserap ke kantong infus. Pemantauan glukosa darah diperlukan selama pemasukan insulin.

KONTRAINDIKASI
Selama episode hipoglikemia. Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau salah satu eksipien.

EFEK SAMPING

a. Ringkasan Profil Keamanan
Efek samping yang diamati pada pasien yang menggunakan injeksi insulin aspart disebabkan utamanya oleh efek farmakologis insulin.

Efek samping yang paling sering dilaporkan selama pengobatan adalah hipoglikemia. Frekuensi hipoglikemia bervariasi dengan populasi pasien, rejimen dosis dan tingkat kontrol glikemik, silakan lihat bagian c di bawah ini.

Pada awal pengobatan insulin, kelainan refraksi, edema dan reaksi di tempat suntikan (nyeri, kemerahan, gatal-gatal, peradangan, memar, bengkak, dan gatal di tempat suntikan) dapat terjadi. Reaksi-reaksi ini biasanya bersifat sementara. Perbaikan cepat dalam kontrol glukosa darah mungkin berhubungan dengan neuropati nyeri akut, yang biasanya reversibel.

Intensifikasi terapi insulin dengan perbaikan mendasar dalam kontrol glikemik dapat dikaitkan dengan perburukan sementara retinopati diabetik, sementara peningkatan kontrol glikemik jangka panjang menunjukkan risiko perkembangan retinopati diabetik.

b. Daftar Tabulasi Efek Samping
Reaksi samping yang tercantum di bawah ini didasarkan pada data uji klinis dan diklasifikasikan menurut Kelas Organ Sistem MedDRA. Kategori frekuensi didefinisikan menurut konvensi berikut: Sangat umum (≥ 1/10); umum (≥ 1/100 to < 1/10); jarang (≥ 1/1.000 to < 1/100); langka (≥ 1/10.000 to < 1/1.000); sangat langka (< 1/10.000); tidak diketahui (tidak bisa diestimasi dari data yang tersedia)

Gangguan sistem kekebalan tubuh	Jarang — Urtikaria, ruam, erupsi
	Sangat langka — Reaksi anafilaksis*

Gangguan metabolisme dan nutrisi	Sangat umum — Hipoglikemia*
Gangguan sistem saraf	Langka — Neuropati perifer (nyeri neuropati)
Gangguan mata	Jarang — Gangguan refraksi
	Jarang — Diabetik retinopati
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Jarang — Lipodistrofi*
	Tidak Diketahui — Amiloidosis kulit**
Gangguan umum dan kondisi lokasi pemberian	Jarang Reaksi di tempat suntikan
	Jarang — Edema

* Lihat bagian c.
** ADI dari sumber pasca pemasaran
Dalam studi klinis produk biosimilar, efek samping yang serupa, frekuensi, dan tingkat keparahan dibandingkan dengan produk inovator. Diantaranya, gangguan penglihatan 0,23%, gangguan sistem imun 0,23%, gangguan sistemik dan reaksi pada lokasi penyuntikan 0,91%, gangguan metabolisme dan nutrisi (contoh: hipoglikemik) 9,79%.

c. Deskripsi Efek Samping yang Dipilih
Reaksi anafilaksis
Terjadinya reaksi hipersensitivitas umum (termasuk ruam kulit umum, gatal, berkejang, gangguan gastrointestinal, edema angioneurotik, kesulitan bernapas, palpitasi dan penurunan tekanan darah) sangat jarang tetapi berpotensi mengancam jiwa.

Hipoglikemia
Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah hipoglikemia. Mungkin terjadi jika dosis insulin terlalu tinggi dikaitkan dengan kebutuhan insulin. Hipoglikemia berat dapat menyebabkan ketidaksadaran dan/atau kejang-kejang dan dapat menyebabkan gangguan fungsi otak sementara atau permanen atau bahkan kematian. Gejala hipoglikemia biasanya terjadi secara tiba-tiba. Termasuk keringat dingin, kulit pucat, kelelahan, gugup atau gemetar, kecemasan, kelelahan atau kelemahan yang tidak biasa, kebingungan, kesulitan konsentrasi, kantuk, kelaparan berlebihan, perubahan penglihatan, sakit kepala, mual dan jantung berdebar.

Dalam uji klinis yang dilaporkan, frekuensi hipoglikemia bervariasi dengan populasi pasien, rejimen dosis dan tingkat kontrol glikemik. Selama uji klinis, tingkat keseluruhan hipoglikemia tidak berbeda antara pasien yang diobati dengan insulin aspart dibandingkan dengan insulin manusia.

Gangguan Kulit Dan Jaringan Subkutan
Lipodistrofi (termasuk lipohipertrofi, lipodistrofi) dan amiloidosis kulit dapat terjadi di tempat suntikan dan menunda penyerapan insulin lokal. Rotasi terus menerus pada tempat suntikan dalam area injeksi yang diberikan dapat membantu mengurangi atau mencegah reaksi ini (*lihat PERINGATAN DAN PERHATIAN*).

INTERAKSI OBAT

Interaksi dengan produk obat lain dan bentuk interaksi lainnya

Sejumlah produk obat diketahui berinteraksi dengan metabolisme glukosa.

Zat berikut dapat mengurangi kebutuhan insulin pasien: Produk anti-diabetik oral, inhibitor monamine oksidase (MAOIs), beta-blocker, inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE), salisilat, steroid anabolik, dan sulfonamid.

Zat berikut dapat meningkatkan kebutuhan insulin pasien: Kontrasepsi oral, tiiazid, glukokortikoid, hormon tiroid, simpatomimetik, hormon pertumbuhan dan danazol.

Agen penghambat beta dapat menutupi gejala hipoglikemia.

Octreotide/lanreotide dapat meningkatkan atau menurunkan kebutuhan insulin.

Alkohol dapat mengintensifkan atau mengurangi efek hipoglikemik insulin.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

• *Peringatan dan perhatian khusus untuk penggunaan*
Selama bepergian di antara zona waktu yang berbeda, pasien harus berkonsultasi dengan dokter karena ini mungkin berarti pasien harus mengonsumsi insulin dan makanan pada waktu yang berbeda.

• *Hiperglikemia*
Dosis yang tidak memadai atau penghentian pengobatan, terutama pada diabetes tipe 1, dapat menyebabkan hiperglikemia dan ketoasidosis diabetikum.

• *Hipoglikemia*
Kelalaian makan atau latihan fisik yang berat dan tidak direncanakan dapat menyebabkan hipoglikemia. Khususnya pada anak-anak, perhatian harus diberikan untuk menyesuaikan dosis insulin (terutama pada rejimen basal-bolus) dengan asupan makanan, aktivitas fisik, dan kadar glukosa darah saat ini untuk meminimalkan risiko hipoglikemia.

Hipoglikemia dapat terjadi jika dosis insulin terlalu tinggi dalam kaitannya dengan kebutuhan insulin. Pasien harus melakukan kontrol glukosa darahnya sangat meningkat, misalnya dengan terapi insulin intensif, mungkin mengalami perubahan dalam gejala peringatan hipoglikemia mereka yang biasa, dan harus diberi nasihat yang sesuai. Gejala peringatan yang biasa mungkin hilang pada pasien dengan diabetes yang sudah berlangsung lama.

Konsekuensi dari farmakodinamik analog insulin kerja cepat adalah jika hipoglikemia terjadi, mungkin terjadi lebih awal setelah penyuntikan bila dibandingkan dengan insulin manusia.

Karena **SANSULIN® Rapid** harus diberikan segera setelah makan, onset kerja yang cepat harus diperimbangkan pada pasien dengan penyakit atau obat-obatan penyerta di mana absorpsi makanan yang tertunda mungkin diduga terjadi.

Penyakit penyerta, terutama infeksi dan kondisi demam, biasanya meningkatkan kebutuhan insulin pasien. Penyakit ginjal, hati atau yang mempengaruhi kelenjar adrenal, hipofisis atau tiroid, bisa memerlukan perubahan dosis insulin.

Ketika pasien dipindahkan diantara tipe produk insulin yang berbeda, peringatan awal gejala hipoglikemia mungkin menjadi kurang jelas dari dosis insulin yang didapatkan sebelumnya.

• *Pemindahan dari produk insulin lainnya*

Pemindahan pasien ke jenis atau merek lain (misalnya kekuatan atau produsen) insulin harus dilakukan di bawah pengawasan medis yang ketat dan mungkin memerlukan perubahan dosis atau jumlah penyuntikan harian dari penggunaan produk insulin yang biasanya. Jika sebuah penyesuaian diperlukan, hal itu mungkin terjadi dengan dosis pertama atau selama beberapa minggu atau bulan pertama.

• *Reaksi di tempat penyuntikan*
Seperti halnya terapi insulin, reaksi di tempat penyuntikan dapat terjadi dan termasuk rasa sakit, kemerahan, gatal-gatal, peradangan, memar, bengkak, dan gatal. Rotasi terus menerus pada tempat penyuntikan dalam area tertentu mengurangi risiko berkembangnya reaksi-reaksi tersebut. Reaksi-reaksi tersebut biasanya teratasi dalam beberapa hari hingga beberapa minggu. Pada kesempatan langka, reaksi pada lokasi penyuntikan mungkin memerlukan penghentian **SANSULIN® Rapid**.

• *Gangguan kulit dan jaringan subkutan*

Pasien harus diinstruksikan untuk melakukan rotasi terus

menerus pada tempat penyuntikan untuk mengurangi risiko berkembangnya lipodistrofi dan amiloidosis kulit. Ada risiko potensial dari penyerapan insulin yang tertunda dan kontrol glikemik yang memburuk setelah penyuntikan insulin di tempat-tempat dengan reaksi tersebut. Perubahan mendasar di tempat penyuntikan hingga ke daerah yang tidak terpengaruh telah dilaporkan menyebabkan hipoglikemia. Pemantauan glukosa darah direkomendasikan setelah terjadi perubahan pada tempat penyuntikan dari daerah yang terpengaruh ke daerah yang tidak terpengaruh, dan penyesuaian dosis obat anti-diabetes dapat diperlukan.

• *Kombinasi produk medis Thiazolidinediones dan insulin*
Kasus gagal jantung kongestif telah dilaporkan ketika Thiazolidinediones digunakan dalam kombinasi dengan insulin, terutama pada pasien dengan faktor risiko pengembangan gagal jantung kongestif. Hal ini harus diingat jika pengobatan dengan kombinasi Thiazolidinediones dan produk medis insulin dipertimbangkan. Jika kombinasi digunakan, pasien harus diobservasi untuk tanda dan gejala gagal jantung kongestif, penambahan berat badan dan edema. Thiazolidinediones harus dihentikan jika terjadi perburukan gejala jantung.

• *Pencengahan kesalahan medis/pencampuran yang tidak disengaja*
Pasien harus diinstruksikan untuk selalu memeriksa label insulin sebelum setiap penyuntikan untuk menghindari pencampuran yang tidak disengaja antara **SANSULIN® Rapid** dan produk insulin lainnya.

• *Antibodi insulin*
Pemberian insulin dapat menyebabkan terbentuknya antibodi insulin. Dalam kasus yang langka, keberadaan antibodi insulin tersebut mungkin memerlukan penyesuaian dosis insulin untuk memperbaiki kecenderungan hiper atau hipoglikemia.

• *Kehamilan*
SANSULIN® Rapid (insulin aspart) dapat digunakan pada kehamilan. Data yang dilaporkan dari dua uji klinis terkontrol secara acak tidak menunjukkan efek samping insulin aspart pada kehamilan atau pada kesehatan janin/bayi bila dibandingkan dengan insulin manusia (*lihat Sifat Farmakodinamik*).

Kontrol glukosa darah intensif selama pemantauan wanita hamil dengan diabetes direkomendasikan selama kehamilan dan ketika berpikir untuk kehamilan. Kebutuhan insulin biasanya jatuh pada trimester pertama dan meningkat pada trimester kedua dan ketiga. Setelah melahirkan, kebutuhan insulin biasanya kembali dengan cepat ke nilai-nilai pra-kehamilan.

• *Laktasi*
Tidak ada batasan pengobatan dengan **SANSULIN® Rapid** selama menyusui. Pengobatan insulin pada ibu menyusui tidak menimbulkan risiko bagi bayi. Namun, dosis **SANSULIN® Rapid** mungkin perlu disesuaikan.

• *Efek pada kemampuan mengemudi dan penggunaan mesin*

Kemampuan pasien untuk berkonsentrasi dan bereaksi mungkin menjadi terganggu sebagai hasil dari hipoglikemia. Hal ini mungkin merupakan risiko pada situasi dimana kemampuan berkonsentrasi dan bereaksi sangat penting (misalnya mengendarai mobil atau mengoperasikan mesin).

Pasien harus disarankan untuk mengambil tindakan pencegahan yang mungkin menghindari hipoglikemia saat mengemudi. Hal ini sangat penting karena mereka yang telah mengurangi atau tidak menyadari tanda-tanda peringatan hipoglikemia atau sering mengalami episode-episode hipoglikemia.

OVERDOSIS

Overdosis khusus untuk insulin tidak dapat ditentukan. Namun, hipoglikemia dapat berkembang secara berbahaya jika dosis terlalu tinggi yang berkaitan terhadap kebutuhan pasien diberikan:

• Episode hipoglikemik ringan dapat diobati dengan pemberian glukosa atau produk manis secara oral. Oleh karena itu dianjurkan agar pasien diabetes selalu membawa produk yang mengandung gula.

• Episode hipoglikemik berat, dimana pasien menjadi tidak sadar, dapat diobati dengan glukagon (0,5 hingga 1 mg) yang diberikan secara intramuskular atau subkutan oleh dokter atau staf layanan kesehatan lainnya jika ada, atau dengan glukosa yang diberikan secara intravena oleh profesional kesehatan. Glukosa harus diberikan secara intravena jika pasien tidak merespon glukagon dalam waktu 10 sampai 15 menit. Setelah sadar kembali, pemberian karbohidrat oral direkomendasikan untuk pasien agar mencegah kembalihan

FARMAKOLOGI

Sifat Farmakodinamik
Kelompok farmakoterapi: Obat-obatan yang digunakan pada diabetes. Insulin dan analog untuk injeksi, kerja cepat. Kode ATC A10AB05.

Mekanisme Kerja

SANSULIN® Rapid menghasilkan onset kerja yang lebih cepat dibandingkan insulin manusia, bersama dengan konsentrasi glukosa yang lebih rendah, seperti yang dinilai dalam empat jam pertama setelah makan.

SANSULIN® Rapid memiliki durasi kerja yang lebih pendek dibandingkan dengan insulin manusia setelah injeksi subkutan.

Ketika **SANSULIN® Rapid** disuntikkan secara subkutan, onset kerja akan untuk maksimum 20 menit setelah injeksi. Efek maksimum diberikan antara 1 dan 3 jam setelah injeksi. Durasi tindakan 3 hingga 5 jam. Insulin aspart setara dengan insulin manusia dalam durasi masa.

Dewasa: Laporan uji klinis pada pasien dengan diabetes tipe 1 telah menunjukkan glukosa darah postprandial yang lebih rendah dengan produk inovator dibandingkan dengan insulin manusia. Dalam dua uji klinis terbuka jangka panjang pada pasien dengan diabetes tipe 1 yang terdiri dari 1.070 dan 884 pasien, berturut-turut insulin aspart mengurangi hemoglobin terglikasi sebesar 0,12 poin persentase dan 0,15 poin persentase dibandingkan dengan insulin manusia; perbedaan makna klinis yang terbatasi.

Uji klinis pada pasien dengan diabetes tipe 1 telah menunjukkan penurunan risiko hipoglikemia nokturnal dengan insulin aspart dibandingkan dengan insulin manusia. Risiko hipoglikemia siang hari tidak meningkat secara signifikan.

Lansia: dalam percobaan PK/PD yang telah dilaporkan, perbedaan relatif dalam sifat PD antara insulin aspart dan insulin manusia pada pasien lanjut usia dengan diabetes tipe 2 serupa dengan yang terlihat pada subjek sehat dan pasien diabetes yang lebih muda.

Anak-anak dan remaja: ketika diberikan kepada anak-anak, insulin aspart menunjukkan kontrol glukosa jangka panjang yang serupa dibandingkan dengan insulin manusia. Dalam uji klinis yang dilakukan untuk anak-anak dan remaja berusia 2 hingga 17 tahun, profil farmakodinamik insulin aspart pada anak-anak serupa dengan yang terlihat pada orang dewasa.

Kehamilan: Laporan uji klinis yang membandingkan keamanan dan kemanjuran insulin aspart vs insulin manusia dalam pengobatan wanita hamil dengan diabetes tipe 1 (322 kehamilan yang terpapar) tidak menunjukkan efek samping dari insulin aspart pada kehamilan atau kesehatan janin/bayi baru lahir. Selain itu, data uji klinis yang dilaporkan dari inovator, termasuk 27 wanita dengan diabetes gestasional yang diacak untuk pengobatan dengan insulin aspart vs insulin manusia menunjukkan profil keamanan yang sama antara pengobatan maupun peningkatan yang signifikan dalam kontrol glukosa postprandial pada kelompok perlakuan insulin aspart.

Data Keamanan Praktis

Data non-klinis menunjukkan tidak ada bahaya khusus pada manusia berdasarkan uji konvensional toksisitas, toksisitas dosis berulang, genotoksitas atau toksisitas untuk reproduksi. Pada uji *in vitro*, termasuk ikatan terhadap insulin dan lokasi reseptor IGF-1 dan efek pada pertumbuhan sel, insulin aspart berperilaku dengan cara yang sangat mirip dengan insulin manusia. Hasil uji juga menunjukkan bahwa disosiasi ikatan pada reseptor insulin aspart setara dengan insulin manusia.

Studi Klinis

Uji klinis 24 minggu membandingkan produk biosimilar (insulin aspart cairan injeksi) terhadap produk inovator pada pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 menggunakan parameter HbA1c, glukosa darah puasa, dan glukosa darah 2 jam setelah makan, yang mana tingkat glukosa darah vena sebagai kriteria penentu.

Setelah 24 minggu pengobatan, kelompok biosimilar dan kelompok inovator mencapai target HbA1c < 7,0%, yakni 52,61% dan 51,01% untuk masing-masing kelompok. Perbedaan persentase diantara dua kelompok tersebut adalah 1,6%. Persentase dari dua kelompok tersebut yang mencapai target HbA1c ≤ 6,5% adalah 34,24% dan 30,87%, dengan selisih 3,37%. Data tidak berbeda bermakna secara statistik:

- Hasil statistik penurunan HbA1c hingga minggu ke-24
Penurunan HbA1c hingga minggu ke-24 adalah -2,20 (kelompok biosimilar) vs -2,32 (kelompok inovator) dalam keadaan puasa dan -2,38 (kelompok biosimilar) vs -2,40 (kelompok inovator) untuk 2 jam setelah makan dengan *p-value* < 0,0001. Nilai *confidence interval* 95% antara kelompok biosimilar dan kelompok inovator adalah 0,04 (-0,17;0,26) untuk keadaan puasa dan -0,10 (-0,29;0,09) untuk 2 jam setelah makan.
- Hasil statistik perubahan kadar glukosa darah puasa antara *baseline* dan minggu ke-24 dengan rata-rata -2,02 (kelompok biosimilar) vs -1,70 (kelompok inovator) pada keadaan puasa dan -2,21 (kelompok biosimilar) vs -1,77 (kelompok inovator) untuk 2 jam setelah makan, dengan *p-value* < 0,001.
- Hasil statistik perubahan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan antara *baseline* dan minggu ke-24.
Perubahan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan antara *baseline* dan minggu ke-24 dengan nilai rata-rata -5,14 (kelompok biosimilar) vs -5,29 (kelompok inovator) pada keadaan puasa dan -6,62 (kelompok biosimilar) vs -6,48 (kelompok inovator) untuk 2 jam setelah makan, sama dengan *p-value* < 0,001.

Selain kejadian hipoglikemik, reaksi merugikan yang dilaporkan oleh kedua kelompok tersebut serupa. Para peneliti menentukan bahwa semua pengujian obat terkait reaksi merugikan kurang dari 5%.

Sifat Farmakokinetik

Pada data yang dilaporkan terkait substitusi asam amino prolin produk inovator dengan asam aspartat sebagai posisi 828 mengurangi kecenderungan untuk membentuk heksamer seperti yang diamati dengan insulin manusia, insulin tersebut lebih cepat diserap dari lapisan subkutan dibandingkan dengan insulin manusia. Waktu untuk konsentrasi maksimum, rata-rata, setengah dari itu untuk insulin manusia. Konsentrasi plasma maksimum rata-rata 492 pmol/L dicapai 40 menit setelah dosis subkutan 0,15 U/kg berat badan pada pasien diabetes tipe 1. Konsentrasi insulin kembali ke awal sekitar 4 sampai 6 jam setelah dosis. Tingkat penyerapan agak lebih lambat pada pasien diabetes tipe 2, menghasilkan *t_{max}* yang lebih rendah (352 ± 240 pmol/l) dan kemudian *t_{max}* (60 menit). Variabilitas intra-individu dalam waktu untuk konsentrasi maksimum secara signifikan lebih sedikit untuk produk insulin aspart daripada insulin manusia, sedangkan variabilitas intra-individu dalam *C_{max}* untuk produk insulin aspart lebih besar.

Anak-anak dan remaja: sifat farmakokinetik dan farmakodinamik produk insulin aspart disetujui pada anak-anak dan remaja dengan diabetes tipe 1. Insulin aspart diserap dengan cepat pada kedua kelompok umur tersebut, dengan *t_{max}* yang sama seperti pada orang dewasa. Namun, *C_{max}* berbeda antara kelompok usia, menekankan perlunya filtrasi individu untuk aspart.

Lansia: perbedaan relatif dalam sifat farmakokinetik antara insulin aspart dan insulin manusia pada pasien usia lanjut dengan diabetes tipe 2 serupa dengan yang diamati pada subjek sehat dan pada pasien diabetes yang lebih muda. Penurunan tingkat penyerapan diamati pada pasien usia lanjut, menghasilkan *t_{max}* lebih lambat (82 menit), sedangkan *C_{max}* serupa dengan yang diamati pada pasien yang lebih muda dengan diabetes tipe 2 dan sedikit lebih rendah daripada pasien dengan diabetes tipe 1.

Gangguan hati: pada pasien dengan gangguan hati *t_{max}* ditunda menjadi sekitar 85 menit (50 menit pada subjek dengan fungsi hati normal) sedangkan AUC, *C_{max}* dan CL/F serupa.

Gangguan ginjal: studi farmakokinetik dosis tunggal melaporkan insulin aspart diberikan pada 18 subjek dengan fungsi ginjal normal hingga gangguan berat. Tidak ada efek nyata yang ditemukan dari nilai kreatinin pada AUC, *C_{max}*, CL/F dan *t_{max}* insulin aspart. Data terbatas pada pasien dengan gangguan ginjal sedang dan berat. Pasien dengan gagal ginjal yang memerlukan perawatan dialisis tidak disetujui.

DAFTAR EKSIPIEN

Glycine, m-Cresol, phenol, disodium hydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, zinc chloride, hydrochloric acid/sodium hydroxide (penyesuaian pH), dan air untuk injeksi.

INKOMPATIBILITAS

Zat yang ditambahkan pada **SANSULIN® Rapid** dapat menyebabkan degradasi insulin aspart.

Produk ini tidak boleh diencerkan atau dicampur dengan produk lain, kecuali cairan infus seperti yang dijelaskan di bagian **DOSIS DAN CARA PEMBERIAN**.

MASA SIMPAN

24 bulan

PENYIMPANAN

Sebelum dibuka, simpan pada suhu diantara (2°-8°C). Jangan dibekukan. Terhindar dari cahaya. Setelah digunakan, produk ini dapat digunakan hingga 4 minggu. Jangan disimpan pada suhu di atas 30°C. Saat digunakan, produk jangan disimpan di dalam lemari es.

Tanggapi kedaluwarsa dicetak pada label dan dus.

Perhatian khusus untuk pembuangan dan penanganan lainnya

SANSULIN® Rapid tidak boleh digunakan jika tidak tampak jernih dan tidak berwarna atau jika telah dibekukan.

SANSULIN® Rapid dapat digunakan diantara sistem pompa infus (CSII) seperti yang dijelaskan di bagian **Cara Pemberian**. Tabung di mana hanya permukaan bagian dalam terbuat dari *polyethylene* atau *polyolefin* telah dievaluasi dan ditemukan sesuai dengan penggunaan pompa.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Presentasi, 5 Disposable pen @ 3 mL
No. Reg.: DK1222263943A1

Diproduksi oleh: **PT SANBEE FARMA**
Bandung Barat-Indonesia

* BF 630 -

SANSULIN® Rapid

Dispopen

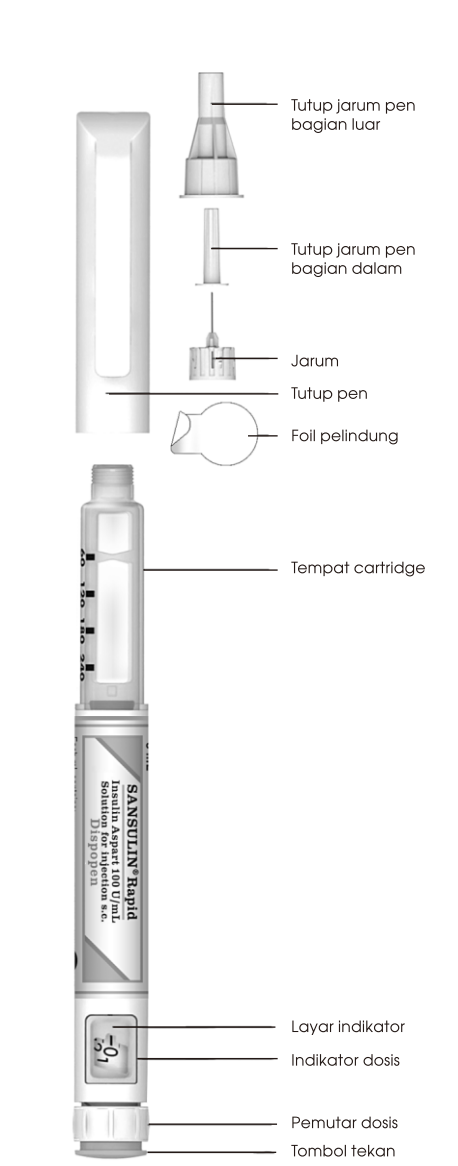
PETUNJUK PENGGUNAAN

PENGANTAR
Harap baca panduan ini sepenuhnya dan ikuti petunjuk dengan saksama sebelum menggunakan **SANSULIN® Rapid Dispopen** Anda, bahkan jika Anda telah menggunakan alat yang serupa sebelumnya.

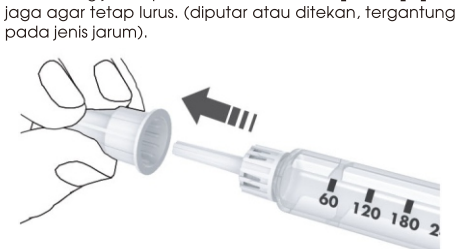
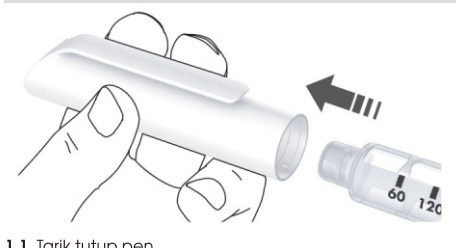
INFORMASI PENTING

- Selalu gunakan jarum yang baru untuk setiap suntikan.
- Jangan memilih dosis dan/atau menekan tombol injeksi tanpa adanya jarum yang terpasang.
- Selalu lakukan tes fungsional sebelum penyuntikan (*lihat langkah 2*).
- Pen ini hanya digunakan untuk individual. Jangan digunakan oleh orang lain.
- Jangan gunakan **SANSULIN® Rapid Dispopen** jika ada kerusakan atau tidak bekerja seperti seharusnya.

KARAKTERISTIK TEKNIS
SANSULIN® Rapid Dispopen dapat melepaskan dosis antara 10 µL (microliter) sampai 600 µL dengan penambahan setiap 10 µL.

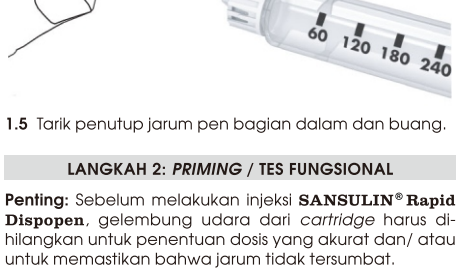


LANGKAH 1: PEMASANGAN JARUM

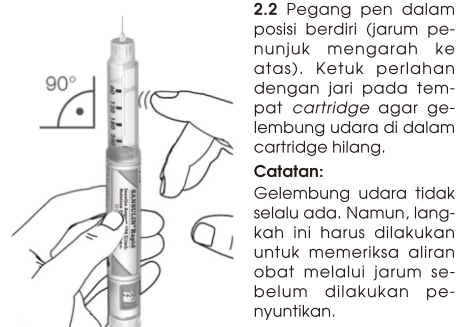


LANGKAH 2: PRIMING / TES FUNGSIONAL

Penting: Sebelum melakukan injeksi **SANSULIN® Rapid Dispopen**, gelembung udara dari *cartridge* harus dihilangkan untuk penentuan dosis yang akurat dan/atau untuk memastikan bahwa jarum tidak tersumbat.



2.1 Pilih dosis 2 unit dengan memutar tombol dosis searah jarum jam (2 klik).
Jika perlu, dosis yang dipilih dapat dikoreksi dengan memutar tombol dosis berlawanan arah jarum jam.



Penting: Pastikan untuk tidak menekan tombol injeksi sambil mengatur dosis untuk menghindari terbuangnya obat.

LANGKAH 3: PENGATURAN DOSIS



3.1 Putar bagian pemutar dosis searah jarum jam sampai dosis yang ditentukan sejajar dengan indikator dosis pada layar indikator. Jika perlu, dosis dapat dikoreksi dengan memutar tombol dosis berlawanan arah jarum jam.

Penting: Pastikan untuk tidak menekan tombol injeksi sambil mengatur dosis untuk menghindari terbuangnya obat.

LANGKAH 4: INJEKSI

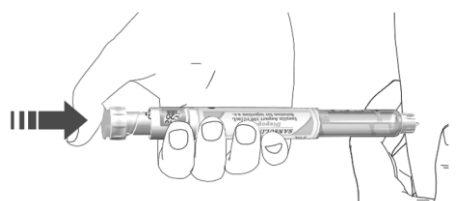


4.1 Masukkan seluruh dosis telah dilepaskan, tekan terus tombol injeksi selama 10 detik. Kemudian perlahan-lahan lepaskan pen dari tempat suntikan pada sudut 90°.

Penting: Jangan memiringkan pen saat disuntikkan dan dikeluarkan dari kulit untuk menghindari kerusakan jarum pen.

Catatan: Menahan pen dilakukan untuk memastikan dosis obat keluar seluruhnya.

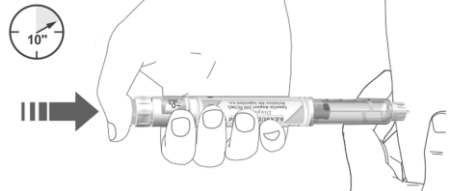
LANGKAH 6: PELEPASAN JARUM PEN



6.1 Masukkan seluruh dosis telah dilepaskan, tekan terus tombol injeksi selama 10 detik. Kemudian perlahan-lahan lepaskan pen dari tempat suntikan pada sudut 90°.

Penting: Jangan memiringkan pen saat disuntikkan dan dikeluarkan dari kulit untuk menghindari kerusakan jarum pen.

Catatan: Menahan pen dilakukan untuk memastikan dosis obat keluar seluruhnya.



7.1 Pasang tutup pen dengan kuat.

PEMELIHARAAN

- Lindungi **SANSULIN® Rapid Dispopen** Anda dari debu dan kotoran.
- Anda dapat membersihkan bagian luar **SANSULIN® Rapid Dispopen** dengan mengelapnya menggunakan kain lembab.
- Jangan merendam, mencuci atau melumasi pen karena dapat merusaknya.

SANSULIN® Rapid
Insulin Aspart 100 U/mL
Solution for Injection s.c./i.v
Dispopen

COMPOSITION
Each mL contains:
Insulin Aspart 3.5 mg equivalent to 100 U.

DRUG DESCRIPTION
Clear, colorless, aqueous solution for injection.

INDICATION
Treatment of diabetes mellitus.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
SANSULIN® Rapid is a rapid acting insulin analogue.
SANSULIN® Rapid dosage is individual and determined on the basis of the physician's advice in accordance with the needs of the patient. It should normally be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day.

The individual insulin requirement in adults and children is usually between 0.5 and 1.0 U/kg/day. In a basal-bolus treatment regimen, 50 - 70% of this requirement may be provided by SANSULIN® Rapid and the remainder by intermediate-acting or long-acting insulin. Adjustment of dosage may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness.

SANSULIN® Rapid has a faster onset and a shorter duration of action than soluble human insulin.
Due to the faster onset of action, SANSULIN® Rapid should generally be given immediately before a meal. When necessary SANSULIN® Rapid can be given soon after a meal.

Due to the shorter duration, SANSULIN® Rapid has a lower risk of causing nocturnal hypoglycaemic episodes. No studies have been performed in children under the age of 2 years.

Special Population
As with insulin products, in elderly patients and patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the SANSULIN® Rapid dosage adjusted on an individual basis.

Pediatric Population
SANSULIN® Rapid can be used in children in preference to soluble human insulin when a rapid onset of action might be beneficial, for example, in the timing of the injections in relation to meals.

Transfer from Other Insulin Products
When transferring from other insulin products, adjustment of the SANSULIN® Rapid dose and the dose of the basal insulin may be necessary.

Method of Administration
SANSULIN® Rapid is administered subcutaneously by injection in the abdominal wall, the thigh, the upper arm, the deltoid region or the gluteal region. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis (see Warnings and Precautions and Adverse Reactions). As with all insulin products, subcutaneous injection in the abdominal wall ensures a faster absorption than other injection sites.

The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. However, the faster onset of action compared to soluble human insulin is maintained regardless of injection site.

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)
SANSULIN® Rapid may be used for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in pump systems suitable for insulin infusion. CSII should be administered in the abdominal wall. Infusion sites should be rotated. When used with an insulin infusion pump, SANSULIN® Rapid should not be mixed with any other insulin products.

Patients using CSII should be comprehensively instructed in the use of the pump system and use the correct reservoir and tubing for the pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the insulin set.
Patients administering SANSULIN® Rapid by CSII must have alternative insulin delivery method available in case of pump system failure.

Intravenous use
If necessary, SANSULIN® Rapid can be administered intravenously by physicians or other healthcare staff if applicable.
For intravenous use, infusion systems with SANSULIN® Rapid 100 U/mL at concentrations from 0.05 U/mL to 1.0 U/mL insulin aspart in the infusion fluids 0.9% sodium chloride, 5% dextrose or 10% dextrose including 40 mmol/L potassium chloride using polypropylene infusion bags, are stable at room temperature for 24 hours.

Although stable over time, a certain amount of insulin will be initially adsorbed to the infusion bag. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion.

CONTRAINDICATIONS
During episode of hypoglycaemia. Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients.

ADVERSE REACTIONS
a. Summary of The Safety Profile
Adverse reactions observed in patients using insulin aspart injection are mainly due to the pharmacologic effect of insulin.
The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. The frequencies of hypoglycaemia vary with patient population, dose regimens and level of glycaemic control, please see section c below.

At the beginning of the insulin treatment, refraction anomalies, oedema and injection site reactions (pain, redness, hives, inflammation, bruising, swelling, and itching at the injection site) may occur. These reactions are usually of transitory nature. Fast improvement in blood glucose control may be associated with acute painful neuropathy, which is usually reversible. Intensification of insulin therapy with abrupt improvement in glycaemic control may be associated with temporary worsening of diabetic retinopathy, while long-term improved glycaemic control decreases the risk of progression of diabetic retinopathy.

b. Tabulated List of Adverse Reactions
Adverse reactions listed below are based on clinical trial data and classified according to MedDRA System Organ Class. Frequency categories are defined according to the following convention: Very common (≥ 1/100); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data)

Immune system disorders
Metabolism and nutrition disorders
Outer pen needle cap
Inner pen needle cap
Pen needle
Pen cap
Protective foil
Cartridge holder
Display window
Dose indicator
Dose knob
Push button

Table with 2 columns: Adverse reaction category and Frequency. Categories include Nervous system disorders, Eye disorders, Skin and subcutaneous tissue disorders, and General disorders and administration site conditions.

*see section c
** ADR from postmarketing sources
In a clinical study of biosimilar product, the adverse reactions were similar in nature, frequency, and severity as compared to the innovator product.

c. Description of Selected Adverse Reactions
Anaphylactic reactions
The occurrence of generalised hypersensitivity reactions (including generalised skin rash, itching, sweating, gastrointestinal upset, angioneurotic oedema, difficulties in breathing, palpitation and reduction in blood pressure) is very rare but can potentially be life threatening.

Hypoglycaemia
The most frequently reported adverse reaction is hypoglycaemia. It may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation.

In reported clinical trials, the frequency of hypoglycaemia varied with patient population, dose regimens and level of glycaemic control. During the clinical trials, overall rates of hypoglycaemia did not differ between patients treated with insulin aspart compared to human insulin.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders
Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions (see Warnings and Precautions).

DRUG INTERACTIONS
Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
A number of medicinal products are known to interact with the glucose metabolism.

The following substances may reduce the patient's insulin requirement:
Oral antidiabetic products, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), beta-blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, salicylates, anabolic steroids and sulfonamides.
The following substance may increase the patient's insulin requirement:
Oral contraceptives, thiazides, glucocorticoids, thyroid hormones, sympathomimetics, growth hormone and danazol.
Beta-blocking agents may mask the symptoms of hypoglycaemia.
Octreotide/lanreotide may either increase or decrease the insulin requirements.
Alcohol may intensify or reduce the hypoglycaemic effect of insulin.

WARNINGS AND PRECAUTIONS
Special warning and precautions for use
Before travelling between different time zones, the patient should seek the doctor's advice since this may mean that the patient has to take the insulin and meals at the different times.
Hyperglycaemia
Inadequate dosing or discontinuation of treatment, especially in type 1 diabetes, may lead to hyperglycaemia and diabetic ketoacidosis.
Hypoglycaemia
Omission of a meal or unplanned, strenuous physical exercise may lead to hypoglycaemia. Especially in children, care should be taken to match insulin doses (especially in basal-bolus regimens) with food intake, physical activities and current blood glucose level in order to minimize the risk of hypoglycaemia.
Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Patients whose blood glucose control is greatly improved, e.g. by intensified insulin therapy, may experience a change in their usual warning symptoms of hypoglycaemia, and should be advised accordingly. Usual warning symptoms may disappear in patients with longstanding diabetes.

A consequence of the pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues is that if hypoglycaemia occurs, it may occur earlier after an injection when compared to soluble human insulin.
Since SANSULIN® Rapid should be administered in immediately relation to a meal, the rapid onset of action should be considered in patients with concomitant disease or medication where a delayed absorption of food might be expected.
Concomitant illness, especially infections and feverish conditions, usually increases the patient's insulin requirements. Concomitant diseases of the kidney, liver or the affecting the adrenal, pituitary or thyroid gland, can require changes in the insulin dose.
When patients are transferred between different types of insulin products, the early warning symptoms of hypoglycaemia may become less pronounced than dose experienced with their previous insulin.

Transfer from other insulin products
Transferring a patient to another type or brand (e.g. as strength or manufacturer) of insulin should be done under strict medical supervision and may require a change in dosage or number of daily injections from that used with their usual insulin products. If an adjustment is needed, it may occur with the first dose or during the first few weeks or months.
Injection site reactions
As with any insulin therapy, injection site reactions may occur and include pain, redness, hives, inflammation, bruising, swelling, and itching. Continuous rotation of the injection site within a given area reduces the risk of developing of these reactions. Reactions usually resolve in a few days to a few weeks. On rare occasions, injection site reactions may require discontinuation of SANSULIN® Rapid.
Skin and subcutaneous tissue disorders
Patients must be instructed to perform continuous rotation of the injection site to reduce the risk of developing lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. There is a potential risk of delayed insulin absorption and worsened glycaemic control following insulin

injections at sites with these reactions. A sudden change in the injection site to an unaffected area has been reported to result in hypoglycaemia. Blood glucose monitoring is recommended after the change in the injection site from an affected to an unaffected area, and dose adjustment of antidiabetic medications may be considered.

- Combination of Thiazolidinediones and insulin medical products
Cases of congestive heart failure have been reported when Thiazolidinediones were used in combination with insulin, especially in patients with risk factors for development of congestive heart failure. This should be kept in mind if treatment with the combination of Thiazolidinediones and insulin medical products is considered. If the combination is used, patients should be observed for signs and symptoms of congestive heart failure, weight gain and oedema. Thiazolidinediones should be discontinued if any deterioration in cardiac symptoms occurs.
- Avoidance of accidental mix-ups/medication errors
Patients must be instructed to always check the insulin label before each injection to avoid accidental mix-up between SANSULIN® Rapid and other insulin products.
- Insulin antibodies
Insulin administration may cause insulin antibodies to form. In rare cases, the presence of such insulin antibodies may necessitate adjustment of the insulin dose in order to correct a tendency to hyper- or hypoglycaemia.
- Pregnancy
SANSULIN® Rapid (insulin aspart) can be used in pregnancy. Reported data from two randomised controlled clinical trials do not indicate any adverse effect of insulin aspart on pregnancy or on the health of the foetus/newborn when compared to soluble human insulin (see Pharmacodynamic Properties).
Intensified blood glucose control and monitoring of pregnant women with diabetes are recommended throughout pregnancy and when contemplating pregnancy. Insulin requirements usually fall in the first trimester and increase subsequently during the second and third trimesters. After delivery, insulin requirements normally return rapidly to pre-pregnancy values.
- Lactation
There are no restrictions on treatment with SANSULIN® Rapid during breast-feeding. Insulin treatment of the nursing mother presents no risk to the baby. However, the SANSULIN® Rapid dosage may need to be adjusted.
- Effect on ability to drive and use machines.
The patient's ability to concentrate and react may be impaired as a result of hypoglycaemia. This may constitute a risk in situations where these abilities are of great importance (e.g. driving a car or operating machinery).

Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving. This is particularly important in those who have reduced or absent awareness of the warning signs of hypoglycaemia or have frequent episodes of hypoglycaemia.

OVERDOSAGE
A specific overdose for insulin cannot be defined, however, hypoglycaemia may develop over sequential stages if too high doses relative to the patient's requirement are administered.
Mild hypoglycaemic episodes can be treated by oral administration of glucose or sugary products. It is therefore recommended that the diabetic patient always carries sugar containing products.
Severe hypoglycaemic episodes, where the patient has become unconscious, can be treated with glucagon (0.5 to 1 mg) given intramuscularly or subcutaneously by a trained person, or with glucose given intravenously by physicians or other healthcare staff if applicable, or. Glucose must be given intravenously if the patient does not respond to glucagon within 10 to 15 minutes.
Upon regaining consciousness, administration of oral carbohydrate is recommended for the patient in order to prevent a relapse.

PHARMACOLOGY
Pharmacodynamic Properties
Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Insulins and analogues for injection, fast-acting, ATC code A10AB05.

Mechanism of Action
SANSULIN® Rapid produces a more rapid onset of action compared to soluble human insulin, together with a lower glucose concentration, as assessed within the first four hours after a meal. SANSULIN® Rapid has a shorter duration of action compared to soluble human insulin after subcutaneous injection.
When SANSULIN® Rapid is injected subcutaneously, the onset of action will occur within 10 to 20 minutes of injection. The maximum effect is exerted between 1 and 3 hours after injection. The duration of action is 3 to 5 hours.

Insulin aspart is equipotent to soluble human insulin on a molar basis.
Adults: clinical trial reports in patients with type 1 diabetes have demonstrated a lower postprandial blood glucose with innovator product compared to soluble human insulin. In two long-term open label trials in patients with type 1 diabetes comprising 1,070 and 884 patients, respectively, insulin aspart reduced glycated haemoglobin by 0.12 percentage points and by 0.15 percentage points compared to soluble human insulin; a difference of limited clinical significance.
Clinical trials in patients with type 1 diabetes have demonstrated a reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with insulin aspart compared to soluble human insulin. The risk of daytime hypoglycaemia was not significantly increased.

Elderly: in a reported PK/PD trial, the relative differences in the PD properties between insulin aspart and soluble human insulin in the elderly patients with type 2 diabetes were similar to those seen in healthy subjects and younger patients with diabetes.
Children and adolescents: when given to children, insulin aspart showed similar long-term glucose control compared to soluble human insulin. In reported clinical trials for children and adolescents aged 2 to 17 the pharmacodynamics profile of insulin aspart in children was similar to that seen in adults.

Pregnancy: a clinical trial report comparing safety and efficacy of insulin aspart vs. soluble human insulin in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (322 exposed pregnancies) did not indicate any adverse effect of insulin aspart on pregnancy or on the health of the foetus/newborn.

In addition, the data from a clinical trial reported from innovator, including 27 women with gestational diabetes randomised to treatment with insulin aspart vs. soluble human insulin showed similar safety profiles between treatments as well as a significant improvement in postprandial glucose control in the insulin aspart treated group.

Preclinical Safety Data
Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity or toxicity to reproduction, in vitro tests, including binding to insulin and IGF-1 receptor sites and effects on cell growth. Insulin aspart behaved in a manner that closely resembled human insulin. Studies also demonstrate that

the dissociation of binding to the insulin receptor of insulin aspart is equivalent to human insulin.
Non-clinical data reveal no observable adverse reaction level of the insulin aspart injection on conventional studies of toxicity, toxicokinetic characteristic and immunogenicity test.

Clinical Study
A 24-week-long clinical study compared biosimilar product (insulin aspart injection fluid) to innovator product in patients with type 1 or type 2 diabetes using parameters of HbA1c, fasting blood glucose, and 2-hr post-meal blood glucose, which is venous blood glucose levels as determination criteria.
After 24 weeks of treatment, the biosimilar group and innovator group achieved an HbA1c target of < 7.0%, that were 52.61% and 51.01% for each group. The percentage difference between the two groups was 1.6%. The percentages of the two groups that achieved an HbA1c target of ≤ 6.5% were 34.24% and 30. 87%, for a difference of 3.37%. The data were no statistically significant difference.

- Statistical results of the decrease in HbA1c until the 24th week
The decrease in HbA1c until 24th week was -2.20 (biosimilar group) vs -2.32 (innovator group) for fasting state and -2.38 (biosimilar group) vs -2.40 (innovator group) for 2 hours after the start of a meal with p-value < 0.0001. The 95% confidence interval between the biosimilar group and innovator group was 0.04 (-0.17; 0.26) of fasting state and -0.10 (-0.29; 0.09) of 2 hours after the start of a meal.
- Statistical results of change in fasting blood glucose levels between baseline and the 24th week.
Change in fasting blood glucose levels between baseline and the 24th week with a mean of -2.02 (biosimilar group) vs -1.70 (innovator group) in the fasting state and -2.21 (biosimilar group) vs -1.77 (innovator group) for 2 hours after the start of a meal with p-value <0.001.
- Statistical results of changes in blood glucose levels for 2 hours after the start of a meal between baseline and the 24th week.
Change in blood glucose levels for 2 hours after the start of a meal between baseline and the 24th week with a mean value of -6.14 (biosimilar group) vs -6.29 (innovator group) in the fasting state and -6.62 (biosimilar group) vs -6.48 (innovator group) for 2 hours after the start of a meal, with p-value <0.001.

Aside from hypoglycaemic events, the adverse reactions reported by the two groups were similar. The researchers determined that all trial drug-associated adverse reaction were less than 5%.

Pharmacokinetic Properties
In reported data of innovator product substitution of amine acid proline with aspartic acid as position B28 reduces the tendency to form hexamers as observed with soluble human insulin. Insulin aspart is therefore more rapidly absorbed from the subcutaneous layer compared to soluble human insulin.
The time to maximum concentration is, on average, half of that for soluble human insulin. A mean maximum plasma concentration of 492 pmol/l was reached 40 minutes after a subcutaneous dose of 0.15 U/kg body-weight in type 1 diabetic patients. The insulin concentrations returned to baseline about 4 to 6 hours after dose. The absorption rate was somewhat slower in type 2 diabetic patients, resulting in a lower Cmax (352 ± 240 pmol/l) and later tmax (60 minutes). The intra-individual variability in time to maximum concentration is significantly less for insulin aspart product than for soluble human insulin, whereas the intra-individual variability in Cmax for insulin aspart product is larger.

Children and adolescents: the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin aspart product were investigated in children and adolescents with type 1 diabetes. Insulin aspart was rapidly absorbed in both age groups, with similar tmax as in adults. However, Cmax differed between the age groups, stressing the importance of the individual titration of insulin aspart.

Elderly: the relative differences in pharmacokinetic properties between insulin aspart and soluble human insulin in elderly patients with type 2 diabetes were similar to those observed in healthy subjects and in younger patients with diabetes. A decreased absorption rate was observed in elderly patients, resulting in a later tmax (82 minutes), whereas Cmax was similar to that observed in younger patients with type 2 diabetes and slightly lower than in patients with type 1 diabetes.

Hepatic impairment: in patients with hepatic impairment tmax was delayed to about 85 min. (50 min. in subjects with normal hepatic function) while AUC, Cmax and CL/F were similar.

Renal impairment: a single dose pharmacokinetic reported study of insulin aspart in 18 subjects with normal to severely impaired renal function was performed. No apparent effect of creatinine clearance values on AUC, Cmax, CL/F and tmax of insulin aspart was found. Data were limited in patients with moderate and severe renal impairment. Patients with renal failure necessitating dialysis treatment were not investigated.

LIST OF EXCIPIENTS
Glycerine, m-Cresol, phenol, disodium hydrogen phosphate dihydrate, sodium chloride, zinc chloride, hydrochloric acid/sodium hydroxide (pH adjustment), and water for injection.

INCOMPATIBILITIES
Substances added to SANSULIN® Rapid may cause degradation of insulin aspart.
This product must not be diluted or mixed with other products, except infusion fluids as described in section DOSAGE AND ADMINISTRATION.

SHELF LIFE
24 months.

STORAGE
Before opening, store between (2°-8°C). Do not freeze. Protect from light.
Once in use, the product may be used for up to 4 weeks. Do not store above 30°C. During use, the product must not be stored in the refrigerator.
The expiry date is printed on the label and box.

Special precautions for disposal and other handling
SANSULIN® Rapid must not be used if it does not appear clear and colourless or if it has been frozen.
SANSULIN® Rapid may be used in an infusion pump system (CSII) as described in section Method of Administration. Tubings in which the inner surface material are made of polyethylene or polyolefin have been evaluated and found compatible with pump use.

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

PRESENTATION
Box, 5 Disposable pens @ 3 mL
Reg. No.: DK1222263943A1

Manufactured by: PT SANBE FARMA
Bandung Barat-Indonesia

* BF 630 -

SANSULIN® Rapid
Dispopen

INSTRUCTIONS FOR USE

INTRODUCTION
Please read this manual completely and follow the directions carefully before using your SANSULIN® Rapid Dispopen, even if you have used a similar injection pen device before

IMPORTANT INFORMATION
Always attach a new needle before each use.
Do not select dose and/or press the injection button without a needle attached.
Always perform the functional test before each injection (see step 2).
This pen is only for your use. Do not share it with anyone else.
Never use SANSULIN® Rapid Dispopen if it is damaged or if you are note sure that it is working properly.

TECHNICAL CHARACTERISTICS
SANSULIN® Rapid Dispopen can deliver doses between 10 µL (microliter) and 600 µL in 10 µL increments.

STEP 1: ATTACH PEN NEEDLE
1.1 Pull off the pen cap.
1.2 Pull off the protective foil on the pen needle
1.3 Put on the pen needle onto the SANSULIN® Rapid Dispopen, keeping straight. (screw or push on, depending on the needle type).
1.4 Pull off the outer pen needle cap and keep for use after the injection.
1.5 Pull off the inner pen needle cap and dispose of it.
STEP 2: PRIMING / FUNCTIONAL TEST
Important: Prior to the first injection, the SANSULIN® Rapid Dispopen must be primed in order to remove air bubbles from the cartridge for accurate dosing and/or to ensure that the needle is not clogged.
2.1 Select a dose of 2 units by turning the dose knob clockwise (2 clicks).
If necessary the selected dose can be corrected by turning the dose knob counter-clockwise.

2.2 Hold the pen in an upright position (pen needle pointing up). Tap slightly with your finger on the cartridge holder to allow potential air bubbles within the cartridge to rise up.
Note: Air bubbles are not always present. Nevertheless this step should be performed to check drug flow through the pen needle prior to each injection.
2.3 Press the push button all the way until a hard stop is felt to discharge the dose. Number '0' is visible in the display window and aligns with the dose indicator.
2.4 Check whether a droplet of liquid shows at the tip of the pen needle. If no drops appear repeat step 2.1 - 2.4 (Priming / functional Test) until a drop appears.
Important: In case no drops emerge after 5 attempts, replace the pen needle (see step 6) and repeat the functional test (see step 2.1 - 2.4).
STEP 3: SETTING THE DOSE
3.1 Turn the dose knob clockwise until the prescribed dose aligns with the dose indicator in the display window. If necessary the dose can be corrected by turning the dose knob counter-clockwise.
Important: Make sure not to press the push button while dialing the dose to avoid loss of drug.
Notes:
A dose larger than the amount of drug remaining in the pen cannot be dialed.
If your dose is larger than the remaining drug volume in the cartridge a new pen should be used for the remaining dose.

STEP 4: INJECTION
Read steps 4.1 and 5.1 first before proceeding with the injection
4.1 Hold the pen so that the display window is visible during the injection, insert the pen needle into the skin and press the push button all the way in until a hard stop is felt and the number '0' is visible in the display window and aligns with the dose indicator.
Note: Use the injection technique recommended by your doctor or healthcare professional
STEP 5: HOLDING AFTER INJECTION
5.1 When the complete dose has been delivered, keep the push button pressed for another 10 seconds. Then slowly remove the pen from the injection site at a 90° angle.
Important: Do not fill the pen during injection and removal from skin to avoid pen needle damage.
Note: Holding ensures a complete discharge of the drug dose.
STEP 6: DISPOSAL OF PEN NEEDLE
6.1 Replace the outer pen needle cap carefully.
6.2 Unscrew the pen needle counter-clockwise and dispose of the pen needle safely.
STEP 7: PEN CAP MOUNTING
7.1 Firmly attach the pen cap to the pen for protection between injections.
MAINTENANCE
Protect your SANSULIN® Rapid Dispopen from dust and dirt.
You can clean the outside of your SANSULIN® Rapid Dispopen by wiping it with a damp cloth.
Do not soak, wash or lubricate the pen as this may damage it.
Your SANSULIN® Rapid Dispopen is designed to work accurately and safely. It should be handle with care.
Avoid situation where SANSULIN® Rapid Dispopen might be damaged. If you are concerned that your SANSULIN® Rapid Dispopen may be damaged, use a new one.