

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dazparda 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 3 ml equivalentes a 300 unidades. 1 ml de solução contém 100 unidades de insulina aspártico* (equivalentes a 3,5 mg).

*A insulina aspártico é produzida em *E.coli* por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (VitaClick).

Límpida, incolor e aquosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dazparda está indicado no tratamento da diabetes mellitus em adultos, adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A potência dos análogos de insulina, incluindo a insulina aspártico, é expressa em unidades, enquanto que a potência da insulina humana é expressa em unidades internacionais.

A posologia de Dazparda é determinada individualmente e de acordo com as necessidades do doente. Normalmente deverá ser utilizado em associação com uma insulina de ação intermédia ou de ação prolongada.

A monitorização da glicemia e o ajuste das doses de insulina são recomendados para a obtenção de um ótimo controlo glicémico.

As necessidades individuais de insulina nos adultos e crianças são normalmente entre 0,5 e 1,0 unidade/kg/dia. Num regime de tratamento basal-bólus, 50%–70% destas necessidades podem ser cobertas por Dazparda e o restante por insulina de ação intermédia ou prolongada.

O ajuste da posologia pode ser necessário se os doentes aumentarem a atividade física, mudarem a dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Insulina aspártico pode ser usado em doentes idosos.

Nos doentes idosos deverá intensificar-se a monitorização da glucose sanguínea e ajustar-se a posologia da insulina aspártico a nível individual.

Compromisso renal

O compromisso renal pode reduzir as necessidades de insulina do doente.

Nos doentes com compromisso renal, a monitorização da glicemia deve ser intensificada e a posologia da insulina aspártico deve ser ajustada individualmente.

Compromisso hepático

O compromisso hepático pode reduzir as necessidades de insulina do doente.

Nos doentes com compromisso hepático, a monitorização da glicemia deve ser intensificada e a posologia da insulina aspártico deve ser ajustada individualmente.

População pediátrica

Insulina aspártico pode ser utilizado em crianças e adolescentes com 1 ano de idade ou mais como tratamento preferencial em relação à insulina humana solúvel, caso seja benéfico um iníciorápido da ação, por exemplo, quando se programa as injeções em relação às refeições (ver secções 5.1 e 5.2).

A segurança e eficácia de insulina aspártico em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Transferência de outras insulinas

Aquando da transferência de outras insulinas, pode ser necessário o ajuste da dose de Dazparda e da dose de insulina basal. Dazparda apresenta um iníciode ação mais rápido e uma duração de ação mais curta quando comparado com a insulina humana solúvel. Quando injetado por via subcutânea na parede abdominal, o inícioda ação dar-se-á 10–20 minutos após a injeção. O efeito máximo regista-se entre 1 e 3 horas após a injeção. A duração da ação é de 3 a 5 horas.

É recomendada a monitorização cuidadosa da glicemia durante a transferência e nas primeiras semanas após a mesma (ver secção 4.4).

Modo de administração

Insulina aspártico é um análogo de insulina de ação rápida.

Insulina aspártico é administrada por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na coxa, no braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (ver secções 4.4 e 4.8). A injeção subcutânea na parede abdominal assegura uma absorção mais rápida do que noutros locais de injeção. Comparativamente à insulina humana solúvel, o iníciode ação mais rápido de insulina aspártico mantém-se, independentemente do local de injeção. A duração da ação irá variar de acordo com a dose, o local da injeção, o fluxo sanguíneo, a temperatura e o nível de atividade física.

Devido ao iníciode ação mais rápido, insulina aspártico deve, geralmente, ser administrada imediatamente antes da refeição. Quando necessário, insulina aspártico pode ser administrada imediatamente a seguir a uma refeição.

Dazparda solução injetável em caneta pré-cheia de 100 unidades/ml

Cada uma das canetas pré-cheias administra 1–60 unidades em aumentos de 1 unidade. A caneta pré-cheia só é adequada para injeções subcutâneas.

Os doentes têm de verificar visualmente as unidades marcadas no contador de doses da caneta. Portanto, o requisito para que os doentes possam autoinjetar-se é que consigam ler o contador de doses na caneta. Os doentes cegos ou com problemas de visão têm de ser instruídos para obterem sempre ajuda de outra pessoa com boa visão e formação na utilização do dispositivo de insulina.

Dazparda só está disponível na forma de solução injetável em caneta pré-cheia de 100 unidades/ml, para uso por via subcutânea. Portanto, se for necessária uma via de administração alternativa, devem ser utilizados outros medicamentos de insulina assético que oferecem essas opções.

Para instruções detalhadas para o utilizador, consultar o folheto informativo.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (ver secção 6.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hiperglicemia

Uma dose inadequada ou a descontinuação do tratamento, em especial na diabetes tipo 1, pode conduzir a hiperglicemia e cetoacidose diabética. Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia instalam-se de forma gradual, num período de horas ou dias. Incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vómitos, sonolência, pele seca e com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, bem como hálito cetónico. Na diabetes tipo 1, episódios hiperglicémicos não tratados podem conduzir, eventualmente, a uma cetoacidose diabética que é potencialmente letal.

Hipoglicemia

A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico enérgico não planeado pode conduzir a uma hipoglicemia.

Especialmente em crianças deve haver o cuidado de adequar a administração das doses de insulina (especialmente em regime basal-bólus) com a ingestão de comida, exercício físico e nível de açúcar no sangue, para se minimizar o risco de hipoglicemia.

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de insulina exceder as necessidades. Em caso de hipoglicemia ou suspeita de hipoglicemia, insulina assético não pode ser injetado. Após a estabilização da glicemia do doente, deverá ser ponderado o ajuste da dose (ver secções 4.8 e 4.9).

Os doentes que registam uma melhoria significativa no controlo da glucose, por exemplo pela terapêutica intensiva com insulina, podem sentir uma mudança nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, e devem ser devidamente prevenidos. Os sintomas de aviso habituais poderão desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

Uma consequência da farmacodinâmica dos análogos da insulina de ação rápida consiste em que, se ocorrer hipoglicemia, esta poderá ocorrer mais precocemente após a injeção, quando comparada com a insulina humana solúvel.

Uma vez que insulina assético deverá ser administrada imediatamente com a refeição, o início rápido da ação deverá ser considerado em doentes com doenças ou tratamento concomitantes, em que se deve esperar uma absorção tardia da comida.

As doenças concomitantes, especialmente infecções e estados febris, aumentam normalmente as necessidades de insulina do doente. Doenças concomitantes do rim, fígado ou que afetem as glândulas suprarrenais, pituitária ou tireoideia, podem requerer alterações da dose de insulina.

Quando os doentes são transferidos de diversos tipos de insulinas, os sintomas iniciais de aviso de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados que os sentidos com a insulina utilizada anteriormente.

Transferência de outras insulinas

A transferência de um doente para um outro tipo ou marca de insulina deve ser feita sob rigorosa supervisão médica. Alterações na concentração, marca (fabricante), tipo, origem (animal, insulina humana ou análogo de insulina humana) e/ou método de fabrico (DNA recombinante versus insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de uma alteração de dose. Os doentes transferidos de outro tipo de insulina para insulina aspartico podem necessitar de aumentar o número de injeções diárias ou de uma alteração para uma dose diferente da que usavam com as suas insulinas habituais. Se for necessário um ajustamento, este pode ter lugar com a primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Reações no local da injeção

Tal como acontece em qualquer insulino-terapia, podem ocorrer reações no local de injeção, as quais incluem dor, rubor, erupção cutânea com comichão, inflamação, equimose, tumefação e prurido. A alternância contínua do local de injeção numa determinada área reduz o risco de desenvolver estas reações. De um modo geral, as reações desaparecem após alguns dias ou algumas semanas. Em ocasiões raras, as reações no local de injeção podem obrigar à interrupção do tratamento com insulina aspartico.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os doentes devem ser instruídos a realizar a troca constante do local de injeção para reduzir o risco de desenvolvimento de lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um potencial risco de atraso na absorção de insulina e de agravamento do controlo glicémico após a administração de injeções de insulina em locais com estas reações. Foi notificado que uma alteração súbita no local de injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. Recomenda-se a monitorização da glicemia após a alteração do local da injeção de uma área afetada para uma área não afetada, podendo ser considerado o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos.

Associação de insulina aspartico com pioglitazona

Foram comunicados casos de insuficiência cardíaca quando a pioglitazona foi utilizada em associação com a insulina, especialmente em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Esta situação deverá ser tida em conta quando o tratamento com a associação de pioglitazona com insulina aspartico for considerado. Se esta associação for usada, os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema. A pioglitazona deve ser descontinuada caso ocorra qualquer deterioração dos sintomas cardíacos.

Evitar trocas acidentais/erros de medicação

Os doentes devem receber instruções no sentido de verificar sempre o rótulo da insulina antes de cada injeção, de modo a evitar trocas acidentais entre insulina aspartico e outras insulinas.

Anticorpos da insulina

A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos da insulina. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode requerer um ajuste da dose de insulina, de forma a corrigir a tendência para hiper ou hipoglicemia.

Viagens

Antes de efetuar viagens que impliquem mudanças de fuso horário, o doente deve ser aconselhado a consultar o médico, uma vez que poderá haver alterações nas horas de administração de insulina e das refeições.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É conhecido que alguns medicamentos interagem com o metabolismo da glucose.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina do doente:

Antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), bloqueadores beta, inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina do doente:

Contraceptivos orais, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideias, simpaticomiméticos, hormona do crescimento e danazol.

Os bloqueadores beta podem mascarar os sintomas de hipoglicemia.

O octreótido/lanreótido podem ou aumentar ou reduzir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicémico da insulina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Dazparda (insulina aspártico) pode ser utilizado durante a gravidez. Os dados relativos a dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados (322 e 27 gravidezes expostas) não revelam quaisquer efeitos adversos da insulina aspártico sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido, quando comparada com a insulina humana (ver secção 5.1).

Aconselha-se a intensificação do controlo da glicemia e da monitorização das mulheres grávidas com diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 ou diabetes gestacional) durante toda a gravidez, bem como das que tencionam ficar grávidas. Normalmente, as necessidades de insulina diminuem no primeiro trimestre e aumentam, subsequentemente, durante o segundo e o terceiro trimestres.

Após o parto, as necessidades de insulina voltam, de modo geral, rapidamente aos valores anteriores à gravidez.

Amamentação

Não há restrições para o tratamento com Dazparda durante o aleitamento. O tratamento com insulina na mãe que amamenta não implica riscos para o bebé. Contudo, a posologia de Dazparda poderá ter de ser ajustada.

Fertilidade

Os estudos de reprodução em animais não revelaram quaisquer diferenças entre o insulina aspartico e a insulina humana no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de concentração e reação do doente pode diminuir como resultado da hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações onde estas capacidades têm uma importância especial (por exemplo condução de automóveis ou utilização de máquinas).

Os doentes deverão ser alertados para tomarem precauções para evitar a hipoglicemia enquanto conduzem. Este alerta é particularmente importante para aqueles que têm sinais de aviso de hipoglicemia reduzidos ou não têm consciência dos mesmos, ou têm episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o doente deverá ser alertado sobre a sua capacidade de condução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento observadas em doentes a utilizarem insulina aspartico devem-se, principalmente, ao efeito farmacológico da insulina.

A reação adversa notificada mais frequentemente durante o tratamento é a hipoglicemia. As frequências de hipoglicemia variam com a população de doentes, regimes posológicos e o nível de controlo glicémico (ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas).

No início do tratamento com insulina, podem ocorrer anomalias de refração, edema e reações no local de injeção (dor, rubor, erupção cutânea com comichão, inflamação, equimose, tumefação e prurido no local de injeção). Estas reações são, geralmente, de natureza transitória. A rápida melhoria do controlo da glicemia pode estar associada a neuropatia aguda dolorosa, a qual é de uma forma geral, reversível. A intensificação da insulino-terapia com uma melhoria brusca do controlo glicémico pode estar associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, enquanto que a melhoria do controlo glicémico prolongado diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas descritas abaixo baseiam-se em dados de ensaios clínicos e são classificadas de acordo com a frequência MedDRA e as Classes de Sistemas de Órgãos. As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes - Urticária, erupção cutânea, erupções
	Muito raras – Reações anafiláticas*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes – Hipoglicemia*
Doenças do sistema nervoso	Raras – Neuropatia periférica (neuropatia dolorosa)
Afeções oculares	Pouco frequentes – Anomalias de refração
	Pouco frequentes – Retinopatia diabética
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes – Lipodistrofia*

	Desconhecida – Amiloidose cutânea*†
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes – Reações no local de injeção
	Pouco frequentes – Edema

* ver secção 4.8, Descrição de reações adversas selecionadas.

† RAM proveniente da pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações anafiláticas

A ocorrência de reações de hipersensibilidade generalizada (incluindo erupção cutânea generalizada, prurido, sudorese, desconforto gastrointestinal, edema angioneurótico, dificuldade respiratória, palpitações e descida da tensão arterial) é muito rara, mas pode ser potencialmente perigosa.

Hipoglicemia

A reação adversa notificada mais frequentemente é a hipoglicemia. Pode ocorrer se a dose de insulina for superior à dose que é necessária. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte. Normalmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente. Podem incluir suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, sensação involuntária de cansaço ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações.

Nos ensaios clínicos, a frequência da hipoglicemia variou com a população de doentes, dos regimes posológicos e o nível de controlo glicémico. Durante os ensaios clínicos, as taxas globais de hipoglicemia não diferiram entre os doentes tratados com insulina aspartato e insulina humana.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Podem desenvolver-se lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipodistrofia) e amiloidose cutânea no local de injeção, atrasando a absorção local de insulina. A troca constante do local de injeção na respetiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reações (ver secção 4.4).

População pediátrica

Com base nas fontes de informação da pós-comercialização e nos ensaios clínicos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas na população pediátrica não indicam quaisquer diferenças relativamente à experiência de utilização na população geral.

Outras populações especiais

Com base nas fontes de informação da pós-comercialização e nos ensaios clínicos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas nos doentes idosos e nos doentes com compromisso renal ou hepático não indicam quaisquer diferenças relativamente à experiência de utilização na população geral.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Não é possível definir uma sobredosagem específica de insulina; contudo, a hipoglicemia pode desenvolver-se em etapas sequenciais se forem administradas doses demasiado elevadas relativamente à necessidade do doente:

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glucose ou produtos açucarados. Desta forma, recomenda-se que os doentes tragam sempre consigo alimentos açucarados.
- Episódios graves de hipoglicemia, quando o doente está inconsciente, podem ser tratados com glucagom (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea por uma pessoa com os devidos conhecimentos, ou com glucose administrada por via intravenosa por médicos ou outros profissionais de cuidados de saúde. A glucose deve ser administrada por via intravenosa se o doente não responder ao glucagom dentro de 10 ou 15 minutos. Após ter recuperado a consciência, recomenda-se a administração oral de hidratos de carbono como forma de prevenção de recaídas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados na diabetes. Insulinas e análogos injetáveis, de ação rápida, código ATC: A10AB05.

Dazparda é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O efeito de diminuição da glucose sanguínea originado pelo insulina aspártico deve-se à mais fácil assimilação da glucose após a ligação da insulina aos recetores das células adiposas e musculares e à inibição simultânea da libertação de glucose pelo fígado.

Insulina aspártico produz um início de ação mais rápido em comparação com a insulina humana solúvel, juntamente com uma concentração mais baixa de glucose, como se estabelece nas primeiras quatro horas depois de uma refeição. Insulina aspártico ao ser injetado por via subcutânea tem uma duração de ação mais curta, quando comparado com a insulina humana solúvel.

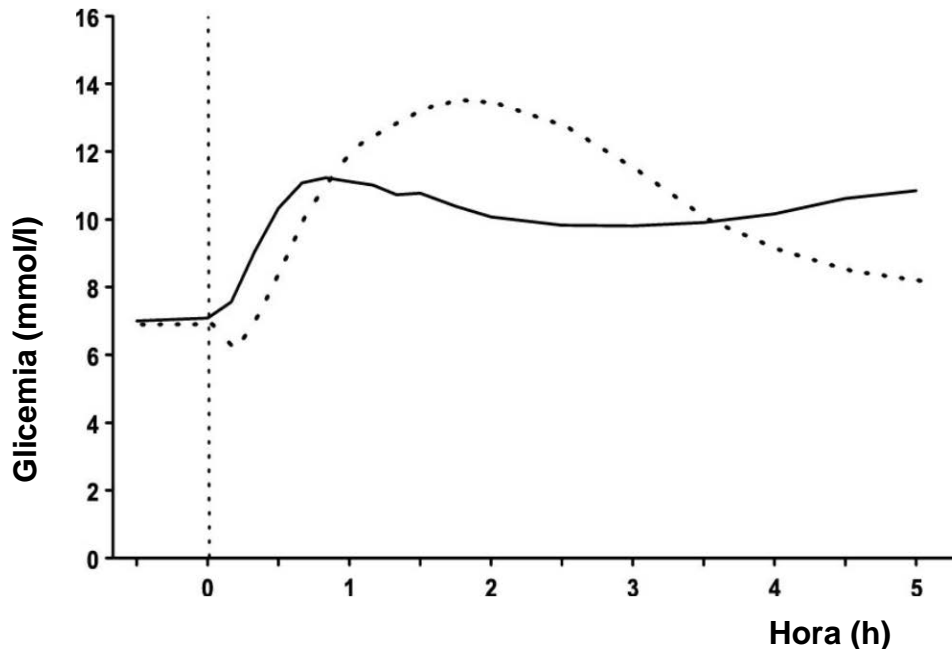


Fig. I. As concentrações de glucose sanguínea após uma dose única de insulina aspártica antes da refeição (linha contínua), ou de insulina humana solúvel administrada 30 minutos antes de uma refeição (linha descontínua) em doentes com diabetes mellitus tipo 1.

Quando insulina aspártica é injetada por via subcutânea o início do efeito começa a 10 a 20 minutos após a injeção. O efeito máximo é atingido entre 1 e 3 horas após a injeção. A duração da ação é de 3 a 5 horas.

Eficácia clínica

Os ensaios clínicos em doentes com diabetes tipo 1 demonstraram uma glucose sanguínea pós-prandial mais baixa com insulina aspártica, quando comparado com a insulina humana solúvel (Fig. I). Em dois ensaios clínicos abertos de longa duração em doentes com diabetes tipo 1, com 1070 e 884 doentes respetivamente, insulina aspártica reduziu a hemoglobina glicada em 0,12 [95% I.C. 0,03; 0,22] pontos percentuais e 0,15 [95% I.C. 0,05; 0,26] pontos percentuais, em comparação com a insulina humana: uma diferença com significado clínico limitado.

Ensaio clínicos em doentes com diabetes tipo 1 demonstraram um risco reduzido de hipoglicemia noturna com insulina aspártica em comparação com a insulina humana solúvel. O risco de hipoglicemia diurna não aumentou significativamente.

O insulina aspártica tem uma potência equivalente à insulina humana solúvel numa base molar.

Populações especiais

Idosos

Um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado de Farmacocinética/Farmacodinamia, que comparou a insulina aspártica com a insulina humana solúvel, foi efetuado em doentes idosos com diabetes tipo 2 (19 doentes com 65–83 anos, média de idades de 70 anos). As diferenças relativas nas propriedades farmacodinâmicas (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) entre a insulina aspártica e a insulina humana solúvel nos idosos foram consistentes com as observadas em indivíduos saudáveis e em doentes mais jovens com diabetes.

População pediátrica

Um ensaio clínico de comparação entre a insulina humana solúvel pré-prandial e a insulina aspártica pós-prandial foi realizado em crianças (20 doentes com idades compreendidas entre os 2 e menos de 6 anos de idade, estudadas durante 12 semanas; entre estas crianças, quatro tinham menos de 4 anos de idade), e um ensaio clínico de dose única PK/PD foi realizado em crianças (6–12 anos) e adolescentes (13–17 anos). O perfil farmacodinâmico da insulina aspártica nas crianças foi semelhante ao observado nos adultos.

A eficácia e segurança da insulina aspártica administrada como insulina em bolus, em combinação com insulina detemir ou com insulina degludec como insulina basal, foram estudadas até 12 meses em dois ensaios clínicos controlados aleatorizados em adolescentes e crianças com idades entre 1 ano e menos de 18 anos (n=712). Os ensaios incluíam 167 crianças com idades entre 1 e 5 anos, 260 com idades entre os 6 e os 11 anos e 285 com idades entre os 12 e os 17 anos. As melhorias observadas nos níveis de HbA1c e os perfis de segurança foram comparáveis entre todos os grupos etários.

Gravidez

Um ensaio clínico que comparou a segurança e eficácia da insulina aspártica vs. a insulina humana no tratamento de mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (322 gravidezes expostas (insulina aspártica: 157; insulina humana: 165)), não revelou qualquer efeito adverso da insulina aspártica sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido.

Adicionalmente, os dados de um ensaio clínico que incluiu 27 mulheres com diabetes gestacional, randomizadas para tratamento com insulina aspártica vs. insulina humana (insulina aspártica: 14; insulina humana: 13), mostraram iguais perfis de segurança entre os tratamentos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção, distribuição e eliminação

Na insulina aspártica a substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição B28 reduz a tendência para formar hexâmeros, como observado com a insulina humana solúvel. Assim, a insulina aspártica é mais rapidamente absorvida pela camada subcutânea do que a insulina humana solúvel.

O período até à concentração máxima é, em média, metade do necessário para a insulina humana solúvel. Uma média de 492 ± 256 pmol/l de concentração plasmática máxima foi atingida 40 minutos (âmbito interquartil: 30-40) após uma dose subcutânea de 0,15 unidades/kg de peso corporal em doentes com diabetes tipo 1. As concentrações de insulina regressaram ao nível básico cerca de 4 a 6 horas depois da dose. A taxa de absorção foi um pouco mais lenta nos doentes com diabetes tipo 2, resultando numa C_{max} mais baixa (352 ± 240 pmol/l) e num t_{max} mais lento (60 minutos (âmbito interquartil: 50–90)). A variabilidade intraindividual de acordo com a concentração máxima é significativamente menor para a insulina aspártica do que para a insulina humana solúvel, enquanto que a variabilidade intraindividual em C_{max} para a insulina aspártica é maior.

Populações especiais

Idosos

As diferenças relativas nas propriedades farmacocinéticas entre a insulina aspártica e a insulina humana solúvel nos doentes idosos (65–83 anos, média de idades de 70 anos) com diabetes tipo 2, foram semelhantes às observadas em indivíduos saudáveis e em doentes mais jovens com diabetes. Nos doentes idosos observou-se uma diminuição da taxa de absorção, resultando num t_{max} mais tardio (82 (interquartil: 60–120) minutos), enquanto que a C_{max} foi semelhante à observada nos doentes mais jovens com diabetes tipo 2 e ligeiramente mais baixa que nos doentes com diabetes tipo 1.

Compromisso hepático

Foi realizado um estudo farmacocinético de dose única com insulina aspártico em 24 doentes indivíduos com uma função hepática variando de normal a significativamente insuficiente. Nos doentes com insuficiência hepática, a taxa de absorção foi inferior e mais variável, resultando num t_{max} demorado de 50 minutos nos indivíduos com função hepática normal a cerca de 85 minutos nos doentes com insuficiência hepática moderada a grave. A AUC, C_{max} e CL/F foram semelhantes nos doentes com função hepática reduzida, comparativamente aos indivíduos com função hepática normal.

Compromisso renal

Foi realizado um estudo farmacocinético de dose única com insulina aspártico em 18 indivíduos com uma função renal variando de normal a significativamente insuficiente. Não se observou qualquer efeito aparente dos valores de depuração da creatinina sobre a AUC, C_{max} , CL/F e t_{max} da insulina aspártico. Os dados em doentes com insuficiência renal moderada e grave são limitados. Os doentes com falha renal que necessitam de diálise não foram investigados.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de insulina aspártico foram estudadas em crianças (6–12 anos) e adolescentes (13–17 anos) com diabetes tipo 1. O insulina aspártico foi rapidamente absorvida nos dois grupos etários, com t_{max} semelhante ao dos adultos. No entanto, a C_{max} diferiu entre os grupos etários, salientando a importância da análise volumétrica individual de insulina aspártico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Nos testes *in vitro*, incluindo a ligação a locais recetores de insulina e IGF-1 e efeitos no crescimento das células, o insulina aspártico comportou-se de forma muito semelhante à insulina humana. Alguns estudos demonstraram também que a dissociação de ligação ao recetor de insulina do insulina aspártico é equivalente à insulina humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol
Fenol
Metacresol
Cloreto de zinco
Fosfato de hidrogénio dissódico
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser diluído ou misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura inicial

30 meses.

Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente:

4 semanas.

Conservar a uma temperatura inferior a 30 °C. Não congelar. Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento após a abertura inicial, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de solução num cartucho (vidro tipo 1) com um êmbolo (bromobutilo) e um fecho de borracha (bromobutilo/poliisopreno), contido numa caneta pré-cheia descartável multidoso em polipropileno.

Embalagens com 1 e 5 canetas pré-cheias (sem agulhas). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilizar este medicamento se a solução não tiver um aspeto límpido, incolor e aquoso.

Dazparda que tiver sido congelado não pode ser utilizado.

Utilizar apenas agulhas que sejam compatíveis para utilização com a caneta pré-cheia Dazparda, cujos tamanhos são compatíveis com esta caneta:

- 31G, 5 mm
- 32G, 4-6 mm
- 33G, 4 mm
- 34G, 4 mm

Para evitar a possível transmissão de doenças, cada caneta tem de ser utilizada apenas por um doente, mesmo que a agulha seja trocada. As agulhas, seringas e canetas pré-cheias não podem ser partilhadas.

O doente deve ser aconselhado a rejeitar a agulha depois de cada injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gan & Lee Pharmaceuticals Europe GmbH
Prinzenallee 11a
40549 Düsseldorf
Alemanha.

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2029/001

EU/1/26/2029/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Gan & Lee Pharmaceuticals
No.8 Nanfeng West First Road
Cidade de Huoxian
Distrito de Tongzhou
Pequim, China, 101109

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

IL-CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Loerrach, Baden-Wuerttemberg, 79539, Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dazparda 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia
insulina aspártico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 3 ml equivalentes a 300 unidades. 1 ml de solução contém 100 unidades de insulina aspártico (equivalentes a 3,5 mg),

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

glicerol, fenol, metacresol, cloreto de zinco, fosfato de hidrogênio dissódico, cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio para ajuste do pH e água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia (VitaClick)

1 caneta de 3 ml
5 canetas de 3 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilizar a solução somente se tiver um aspecto límpido e incolor
Para ser usada só por uma pessoa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Usar apenas agulhas que sejam compatíveis com Dazparda.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Durante a utilização: Utilizar no prazo de 4 semanas

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Antes da abertura inicial: Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C)

Durante a utilização: Conservar a uma temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gan & Lee Pharmaceuticals

Europe GmbH

40549 Düsseldorf

Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2029/001 1 caneta de 3 ml

EU/1/26/2029/002 5 canetas de 3 ml

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Dazparda

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dazparda 100 unidades/ml solução injetável
insulina aspártico
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dazparda 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia insulina aspártico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dazparda e para que é utilizado
2. O que precisa saber antes de utilizar Dazparda
3. Como utilizar Dazparda
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dazparda
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dazparda e para que é utilizado

Dazparda é uma insulina moderna (análogo de insulina) com um efeito de ação rápido. As insulinas modernas são versões melhoradas da insulina humana.

Dazparda é utilizado para reduzir o nível elevado de açúcar no sangue nos adultos, adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais, com diabetes mellitus (diabetes). A diabetes é uma doença em que o seu corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue. O tratamento com insulina aspártico ajuda a prevenir as complicações da sua diabetes.

Insulina aspártico começa a fazer baixar o seu açúcar no sangue 10–20 minutos depois de o injetar, ocorrendo um efeito máximo entre 1 e 3 horas após a injeção e o efeito dura 3–5 horas. Devido à sua ação curta, insulina aspártico deve ser normalmente administrado em associação com preparações de insulina de ação intermédia ou prolongada.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dazparda

Não utilize Dazparda

- Se tem alergia à insulina aspártico ou a qualquer outro componente deste medicamento (listados na secção 6).
- Se suspeitar que está a entrar em hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) (ver “a) Resumo dos efeitos indesejáveis graves e muito frequentes”, na secção 4).
- Se deixar cair, danificar ou partir a caneta pré-cheia.
- Se tiver sido armazenado incorretamente ou se tiver sido congelado (ver secção 5, “Como conservar Dazparda”).
- Se a insulina não tiver um aspeto transparente e incolor.

Se alguma destas situações se aplica a si, não utilize Dazparda. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para aconselhamento.

Antes de utilizar Dazparda

- Verifique o rótulo para se certificar de que é o tipo correto de insulina.
- Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção para evitar uma contaminação.
- As agulhas e a caneta pré-cheia não podem ser partilhadas.
- Dazparda só é adequado para injeção sob a pele. Fale com o seu médico se necessitar de injetar a insulina através de outro método.

Advertências e precauções

Registre o nome comercial (“Dazparda”) e o número de lote (incluídos nas embalagens exteriores e rótulos de cada caneta pré-cheia) do medicamento que está a utilizar e forneça esta informação quando comunicar quaisquer efeitos indesejáveis.

Algumas situações e atividades podem afetar as suas necessidades de insulina. Consulte o seu médico:

- Se tiver problemas de rins ou de fígado, ou com as glândulas suprarrenais, pituitária ou tiroideia.
- Se fizer mais exercício físico do que é habitual ou se pretende alterar o tipo de alimentação, uma vez que estas situações podem alterar o seu nível de açúcar no sangue.
- Se estiver doente, continue a tomar a insulina e consulte o seu médico.
- Se vai fazer uma viagem ao estrangeiro, as alterações nos fusos horários podem afetar as suas necessidades de insulina e a hora a que tem de administrar as suas injeções.

Alterações da pele no local de injeção

Os locais de injeção devem ser alternados para ajudar a prevenir alterações no tecido adiposo sob a pele, tais como espessamento da pele, encolhimento da pele ou nódulos sob a pele. A insulina poderá não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular, encolhida ou espessa (ver secção 3, “Como utilizar Dazparda”). Informe o seu médico se notar quaisquer alterações da pele no local de injeção. Informe o seu médico se estiver atualmente a administrar a injeção nestas áreas afetadas antes de começar a administrar a injeção numa área diferente. O seu médico poderá aconselhá-lo a verificar mais atentamente o seu nível de açúcar no sangue e a ajustar a sua dose de insulina ou de outros medicamentos antidiabéticos.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 1 ano de idade, uma vez que não foram realizados estudos clínicos em crianças com idade inferior a 1 ano.

Outros medicamentos e Dazparda

Informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos afetam o seu nível de açúcar no sangue e isso pode significar que a sua dose de insulina tenha de mudar. Abaixo encontra-se uma lista dos medicamentos que mais frequentemente podem afetar o seu tratamento com insulina.

O seu nível de açúcar no sangue pode baixar (hipoglicemia) se tomar:

- Outros medicamentos para o tratamento da diabetes
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (utilizados para tratar a depressão)
- Bloqueadores beta (utilizados para tratar a tensão arterial elevada)
- Inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (utilizados para tratar certas doenças do coração ou a tensão arterial elevada)
- Salicilatos (utilizados para aliviar as dores e baixar a febre)
- Esteroides anabolizantes (tais como a testosterona)
- Sulfonamidas (utilizadas para tratar infeções).

O seu nível de açúcar no sangue pode subir (hiperglicemia) se tomar:

- Contracetivos orais (comprimidos para o controlo da natalidade)
- Tiazidas (utilizadas para tratar a tensão arterial elevada ou a retenção excessiva de líquidos)
- Glucocorticoides (tais como a ‘cortisona’, utilizada para tratar a inflamação)

- Hormonas da tiroide (utilizadas para tratar distúrbios da tiroide)
- Simpaticomiméticos (tais como epinefrina [adrenalina] ou salbutamol e terbutalina, utilizados para tratar a asma)
- Hormona do crescimento (medicamento para a estimulação do crescimento somático e do esqueleto e de grande influência nos processos metabólicos do organismo)
- Danazol (medicamento que atua sobre a ovulação)

O octreótido e o lanreótido (utilizados para tratamento da acromegalia, uma doença hormonal rara que ocorre, geralmente, nos adultos de meia-idade, causada pela produção excessiva de hormona do crescimento pela glândula pituitária) podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

Os bloqueadores beta (utilizados para tratar a tensão arterial elevada) podem atenuar ou suprimir por completo os primeiros sintomas de aviso que o ajudam a reconhecer um baixo nível de açúcar no sangue.

Pioglitazona (comprimidos utilizados para o tratamento da diabetes tipo 2)

Alguns doentes com diabetes tipo 2 de longa duração e com doença cardíaca ou antecedente de acidente vascular cerebral, que foram tratados com pioglitazona e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se sentir sinais de insuficiência cardíaca, tais como falta de ar involuntária ou rápido aumento de peso ou inchaço localizado (edema).

Se tomou algum dos medicamentos acima mencionados, informe o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Dazparda com álcool

Se beber bebidas alcoólicas, as suas necessidades de insulina podem mudar, uma vez que o seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir. É aconselhável uma vigilância cuidadosa.

Gravidez e amamentação

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Dazparda pode ser utilizado durante a gravidez. A sua dose de insulina pode necessitar ser ajustada durante a gravidez e após o parto. O controlo cuidadoso da sua diabetes e, em especial, a prevenção da hipoglicemia são importantes para a saúde do seu bebé. Não existem restrições ao tratamento com Dazparda durante a amamentação.

Se está grávida ou a amamentar, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pergunte ao seu médico se pode conduzir um carro ou utilizar máquinas:

- Se tiver hipoglicemias frequentes.
- Se tiver dificuldade em reconhecer uma hipoglicemia.

Se o seu açúcar no sangue estiver alto ou baixo, a sua concentração e capacidade de reação podem ser afetadas e, conseqüentemente, também a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Tenha em conta que pode colocar-se a si próprio ou a outras pessoas em perigo.

Dazparda tem um início de ação rápido, pelo que, se ocorrer uma hipoglicemia, esta situação poderá surgir pouco depois da injeção, quando comparada com a insulina humana solúvel.

Dazparda contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dazparda

Posologia e quando deve usar a sua insulina

Utilize sempre a sua insulina e ajuste a sua dose exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Insulina aspártico é geralmente, usada imediatamente antes de uma refeição. Coma uma refeição ou um lanche nos 10 minutos que se seguem à injeção, para evitar um nível baixo de açúcar no sangue.

Quando necessário, insulina aspártico pode ser administrada imediatamente após a refeição. Ver abaixo **Como e onde deve injetar**, para informação.

Não mude de insulina, exceto se o seu médico lhe disser para o fazer. Se o seu médico o tiver mudado de um tipo ou marca de insulina para outro, a sua dose poderá de ser ajustada pelo médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Insulina aspártico pode ser utilizada em adolescentes e crianças com 1 ano de idade ou mais, em substituição da insulina humana solúvel, quando houver vantagem num início rápido da ação. Por exemplo, quando é difícil definir a dose para a criança relativamente a uma refeição.

Utilização em grupos especiais de doentes

Se tem uma função reduzida dos rins ou do fígado, ou se tem mais de 65 anos de idade, deve medir o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente e fale com o seu médico sobre as alterações que possam ser necessárias na sua dose de insulina.

Como e onde deve injetar

Dazparda destina-se a ser utilizado em injeção sob a pele (por via subcutânea). Nunca deve injetar-se diretamente numa veia (via intravenosa) ou músculo (via intramuscular). Dazparda só é adequado para injeção sob a pele. Fale com o seu médico se necessitar de injetar a insulina através de outro método.

Mude o local de injeção em cada administração dentro da área que usa para se injetar. Assim poderá reduzir o risco de desenvolvimento de inchaços ou deformações na pele (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”). Os melhores pontos para se autoinjetar são: na parte da frente da cintura (abdómen), no braço ou na parte da frente das coxas. A insulina terá um efeito mais rápido se for injetada na parte da frente da cintura. Deve sempre medir regularmente o seu nível de açúcar no sangue.

Como utilizar Dazparda caneta pré-cheia

Leia atentamente as instruções de utilização, incluídas neste folheto informativo. Tem de utilizar a caneta de acordo com a descrição feita nas INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO.

Assegure-se sempre de que utiliza a caneta correta antes de injetar a sua insulina.

Se utilizar mais insulina do que deveria

Se utilizar demasiada insulina, o seu açúcar no sangue fica muito baixo (hipoglicemia). Ver “a) Resumo dos efeitos indesejáveis graves e muito frequentes”, na secção 4.

Caso se tenha esquecido de utilizar a sua insulina

Se se esquecer de utilizar a sua insulina, o seu açúcar no sangue pode ficar muito alto (hiperglicemia). Ver “c) Efeitos da diabetes”, na secção 4.

Se parar de utilizar a sua insulina

Não pare de tomar a sua insulina sem falar com o médico, que o informará sobre o que precisa fazer. Esta situação pode levar a um nível muito alto de açúcar no sangue (hiperglicemia grave) e cetoacidose. Ver “c) Efeitos da diabetes”, na secção 4.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

a) Resumo dos efeitos indesejáveis graves e muito frequentes

Baixo nível de açúcar no sangue (hipoglicemia) é um efeito indesejável muito frequente. Pode afetar mais de 1 em 10 pessoas.

Pode ocorrer um baixo nível de açúcar no sangue se:

- Injetar demasiada insulina.
- Comer muito pouco ou se falhar uma refeição.
- Fizer mais exercício do que o habitual.
- Beber álcool (Ver “Dazparda com álcool” na secção 2).

Sinais de baixo nível de açúcar no sangue: Suores frios; pele fria e pálida; dor de cabeça; batimento rápido do coração; sensação de maldisposição; sensação de muita fome; alterações temporárias na visão; sonolência; sensação invulgar de cansaço e fraqueza; nervosismo ou tremores; sensação de ansiedade; sensação de desorientação; dificuldades de concentração.

A situação grave de baixo nível de açúcar no sangue pode levar ao estado de inconsciência. Se a situação grave e prolongada de baixo nível de açúcar no sangue não for tratada, pode causar uma lesão cerebral (temporária ou permanente) e até mesmo a morte. Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se lhe for administrada uma injeção da hormona glucagon por uma pessoa que saiba como usar o produto. Se lhe for injetado glucagon, irá precisar de açúcar ou um alimento muito açucarado logo que recupere a consciência. Se não responder ao tratamento com glucagon, terá de receber tratamento num hospital.

O que fazer se tiver um baixo nível de açúcar no sangue:

- Se tiver um baixo nível de açúcar no sangue, coma alguns rebuçados ou um lanche muito açucarado (doces, bolachas, sumo de fruta). Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e depois descanse. Traga sempre consigo alguns rebuçados ou lanches muito açucarados, para estar prevenido.
- Depois dos sintomas de um baixo nível de açúcar no sangue terem desaparecido ou após estabilização dos seus níveis de açúcar no sangue, continue o tratamento com insulina como habitualmente.
- Se tiver um nível de açúcar no sangue tão baixo que o leve a desmaiar, se houve necessidade de lhe ter sido injetado glucagon ou se teve muitas vezes um baixo nível de açúcar no sangue, fale com o médico. Pode ser necessário ajustar a dose de insulina ou a sua hora de administração, a quantidade de alimentos ou de exercício.

Informe as pessoas mais importantes de que tem diabetes e sobre quais poderão ser as consequências, incluindo o risco de poder desmaiar (ficar inconsciente) devido a um baixo nível de açúcar no sangue. Informe as pessoas que se desmaiarem, têm de virá-lo de lado e pedir ajuda médica imediatamente. Não podem dar-lhe nada para comer ou beber, pois pode correr o risco de sufocar.

Reações alérgicas graves a Dazparda ou a um dos seus componentes (designadas por reações alérgicas sistémicas) são um efeito indesejável muito raro, mas que pode, potencialmente, colocar a vida em perigo. Pode afetar menos de 1 em 10.000 pessoas.

Procure auxílio médico imediatamente:

- Se os sinais de alergia se espalharem a outras partes do seu corpo.
 - Se subitamente não se sentir bem e: começar a transpirar, começar a sentir-se mal disposto (vomitar), sentir dificuldade em respirar, tiver um batimento rápido do coração, sentir tonturas.
- Se notar algum destes sinais procure aconselhamento médico imediatamente.

Alterações da pele no local de injeção: Se injetar insulina no mesmo local, o tecido adiposo tanto pode encolher (lipoatrofia) como aumentar de espessura (lipohipertrofia) (pode afetar menos de 1 em 100 pessoas). Os nódulos sob a pele podem também ser causados pela acumulação de uma proteína chamada amiloide (amiloidose cutânea; a frequência com que ocorre não é conhecida). A insulina pode não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular, encolhida ou espessa. Altere o local da injeção a cada injeção para ajudar a evitar essas alterações na pele.

b) Lista de outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas)

Sinais de alergia: Reações alérgicas locais (dor, vermelhidão, erupção na pele com comichão, inflamação, náusea negra, inchaço e comichão) no local da injeção. Estas reações desaparecem, geralmente, ao fim de algumas semanas a tomar insulina. Se não desaparecerem ou se se espalharem pelo corpo, fale com o seu médico. Ver também acima Reações alérgicas graves.

Perturbações da visão: Quando iniciar o seu tratamento com insulina, pode sofrer perturbações da visão, mas estas perturbações são geralmente temporárias.

Articulações inchadas: Quando começar a tomar insulina, a retenção de líquidos pode provocar inchaço nos tornozelos e noutras articulações. Geralmente, esta situação desaparece rapidamente. Se não desaparecer, fale com o seu médico.

Retinopatia diabética (uma doença dos olhos relacionada com a diabetes, a qual pode levar à perda de visão): Se tiver retinopatia diabética e os seus níveis de açúcar no sangue melhorarem muito rapidamente, a retinopatia pode agravar-se. Fale com o seu médico sobre esta situação.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar menos de 1 em 1000 pessoas)

Neuropatia dolorosa (dor devida a lesão nos nervos): Se o seu nível de açúcar no sangue melhorar muito rapidamente, pode sentir dores nos nervos. Esta situação é designada por neuropatia dolorosa aguda, sendo, geralmente, temporária.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também pode comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

c) Efeitos da diabetes

Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia)

Pode ocorrer um nível alto de açúcar no sangue se:

- Não injetou insulina suficiente.
- Se esquecer de tomar a sua insulina ou se parar de tomar insulina.
- Tomar repetidamente menos insulina do que aquela de que necessita.
- Tiver uma infeção e/ou febre.
- Comer mais do que o habitual.
- Fizer menos exercício do que o habitual.

Sinais de aviso de um nível alto de açúcar no sangue:

Os sinais de aviso surgem gradualmente. Incluem: aumento da frequência urinária; sensação de sede; perda de apetite; enjoo (náuseas ou vômitos); sensação de sonolência ou cansaço; pele seca e com vermelhidão, boca seca e um hálito com cheiro a fruta (acetona).

O que fazer se tiver um nível alto de açúcar no sangue:

- Se tiver um destes sinais: teste o seu nível de açúcar no sangue, controle a presença de corpos cetônicos na urina, se puder, e depois procure auxílio médico imediatamente.
- Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado cetoacidose diabética (acumulação de ácidos no sangue, dado que o sangue está a decompor gordura em vez de açúcar). Caso não seja tratada, esta situação pode conduzir a coma diabético e, eventualmente, à morte.

5. Como conservar Dazparda

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior da caneta pré-cheia, após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Mantenha sempre a tampa colocada na caneta pré-cheia quando não estiver a utilizá-la para a proteger da luz.

Antes da abertura inicial: Dazparda caneta pré-cheia que não estiver a ser usada deve ser conservada no frigorífico entre 2 °C a 8 °C, afastado do gerador de frio. Não congelar.

Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente: Pode transportar a sua Dazparda caneta pré-cheia consigo e mantê-la a uma temperatura inferior a 30 °C um máximo de 4 semanas. Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dazparda

- A substância ativa é insulina aspártico. Cada ml contém 100 unidades de insulina aspártico. Cada caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina aspártico em 3 ml de solução injetável.
- Os outros componentes são glicerol, fenol, metacresol, cloreto de zinco, fosfato de hidrogénio dissódico, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio (ver secção 2 "[Dazparda contém sódio](#)"), e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Dazparda e conteúdo da embalagem

Dazparda 100 unidades/ml solução injetável em caneta pré-cheia (VitaClick) é uma solução límpida, incolor e aquosa.

Embalagens de 1 e 5 canetas pré-cheias de 3 ml (sem agulhas). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gan & Lee Pharmaceuticals Europe GmbH, Prinzenallee 11a, 40549 Düsseldorf, Alemanha.

Fabricante

IL-CSM Clinical Supplies Management GmbH Marie-Curie-Strasse 8 Loerrach, Baden-Württemberg, 79539 Alemanha

Agora vire o folheto para informações sobre como utilizar a caneta pré-cheia.

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Dazparda Solução injetável em caneta pré-cheia (VitaClick)

Dazparda (VitaClick) é uma caneta pré-cheia para a injeção de insulina aspártico.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre a técnica de injeção correta antes de utilizar a caneta.

As pessoas invisuais ou com problemas de visão não devem utilizar a caneta sem ajuda de uma pessoa treinada para utilizar a caneta.

Leia com atenção todas as informações e instruções do folheto informativo antes de utilizar Dazparda. Se não for capaz de utilizar Dazparda ou seguir as instruções sozinho, na íntegra, deve utilizar Dazparda apenas se tiver ajuda de alguém capaz de as seguir.

Pode seleccionar doses de 1 a 60 unidades em intervalos de 1 unidade. Pode administrar a si próprio várias doses utilizando uma caneta. Se a dose prescrita for superior a 60 unidades, terá de aplicar mais do que 1 injeção.

Conserve este folheto.

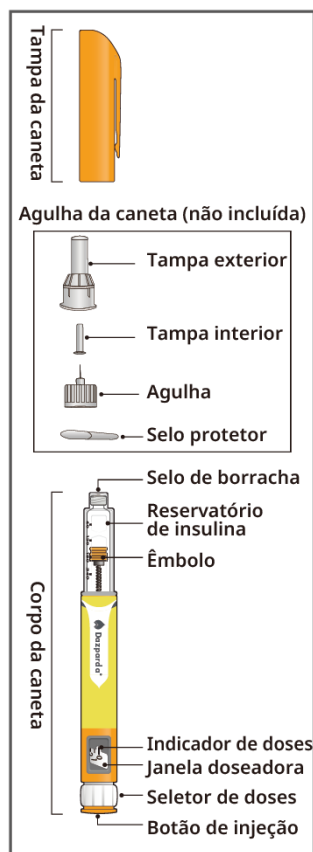


Figura A Visão geral da caneta pré-cheia Dazparda (VitaClick) e agulhas (exemplo)

Informações importantes que precisa de saber antes de injetar Dazparda

- **Leia sempre o rótulo da sua caneta antes de injetar.** Se utilizar mais do que um tipo de caneta de insulina, guarde as canetas com medicamentos diferentes em áreas separadas e leia o rótulo da sua caneta antes de injetar. Se tomar o tipo errado de insulina, o seu nível de açúcar no sangue pode ficar muito alto ou muito baixo.

- **Não partilhe a sua Dazparda com outras pessoas, mesmo que a agulha tenha sido substituída. Esta caneta destina-se apenas ao seu uso pessoal.** Pode provocar uma infeção grave noutra pessoa ou apanhar uma infeção grave de alguém.
- **Não** utilize a sua caneta se esta estiver danificada ou se não tiver a certeza de que está a funcionar corretamente. Tenha cuidado para não dobrar nem danificar a agulha antes de a utilizar.
- **Não** selecione uma dose e/ou carregue no botão de injeção sem ter uma agulha colocada.
- **Não** reutilize agulhas. Coloque sempre uma agulha nova antes de cada utilização.
- Se a injeção é dada por outra pessoa, esta tem de tomar precauções para evitar ferimentos acidentais provocados pela agulha e transmissão de infeções.
- Realize sempre um teste de segurança antes de cada injeção (ver **Passo 3**).
- Tenha sempre uma caneta e agulha sobresselentes, para o caso de as perder ou danificar.

Precisa de ajuda?

Se tiver alguma dúvida sobre a Dazparda ou sobre a diabetes, pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou ligue para o número do representante local na capa deste folheto informativo.

Materiais necessários

Certifique-se de que tem os seguintes itens:

Incluído na sua embalagem

- O seu Dazparda (ver **Figura A**).

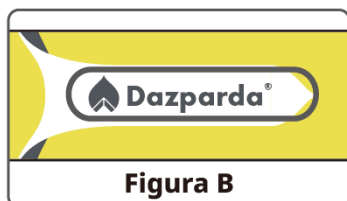
Não incluído na sua embalagem (obter separadamente)

- Nova agulha estéril. Utilizar apenas agulhas que sejam compatíveis para utilização com a caneta pré-cheia Dazparda, cujos tamanhos são compatíveis com esta caneta:
 - **31G, 5 mm**
 - **32G, 4-6 mm**
 - **33G, 4 mm**
 - **34G, 4 mm**
- Algodão com álcool
- Recipiente para eliminação de objetos cortantes para agulhas usadas

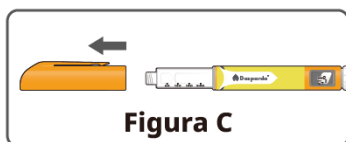
Passo 1. Verifique a caneta e a insulina

Se a sua caneta Dazparda estiver no frigorífico, retire-a 1 a 2 horas antes da injeção para que atinja a temperatura ambiente. Injetar insulina fria pode ser desconfortável.

- Lave as mãos com água e sabão.
- A. Verifique o nome da caneta, **para ter a certeza que tem a insulina correta** (ver **Figura B**) – isto é especialmente importante se tiver outras canetas.
- Dazparda é laranja e amarelo com um botão de injeção laranja.



- B. Verifique o prazo de validade (VAL).
 - **Não** utilize a sua caneta após o fim do prazo de validade.
- C. Retire a tampa da caneta (ver **Figura C**).

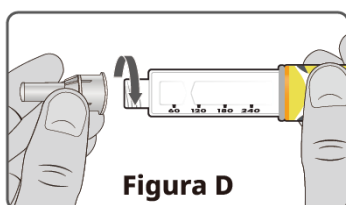


- D. Verifique o aspeto da insulina. Deazpada é uma insulina l ímpida.
- **Não** utilize a sua caneta se a insulina n ão parecer l ímpida e incolor.

Passo 2. Coloca ção de uma agulha nova

Utilize sempre uma agulha nova esterilizada para cada inje ção. Isto ajuda a prevenir a contamina ção e poss ível entupimento da agulha.

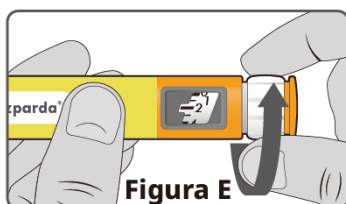
- A. Limpe o selo de borracha com um algod ão com álcool.
- B. Retire o selo protetor da nova agulha.
- C. Mantenha a agulha direita e enrosque-a na caneta at é que esteja fixa (ver **Figura D**).
- Se a agulha n ão é mantida direita enquanto a enrosca, pode danificar o selo de borracha, causar uma fuga de insulina ou a quebra da agulha.



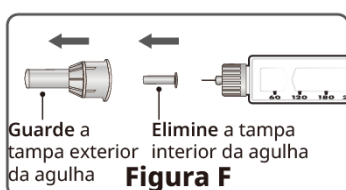
Passo 3. Realize um teste de seguran ça

Antes de cada inje ção execute sempre um teste de seguran ça para:

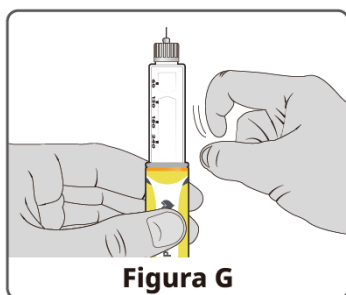
- garantir que a caneta e a agulha est ão a funcionar corretamente.
 - garantir que recebe a dose correta removendo as bolhas de ar.
- A. Selecione uma dose de 2 unidades rodando o seletor de dose (ver **Figura E**).
- Se necess ário, a dose selecionada pode ser corrigida ao girar o seletor de dose para baixo.



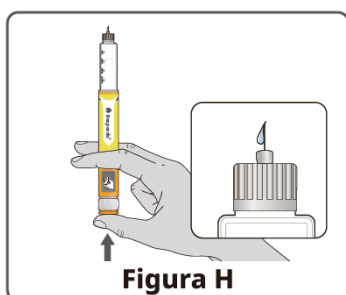
- B. Retire a tampa exterior da agulha (ver **Figura F**) e guarde-a para retirar a agulha usada ap ós a inje ção.
- C. Retire a tampa interior da agulha (ver **Figura F**) e descarte-a.



- D. Segure a caneta apontando a agulha para cima. Bata suavemente no reservatório de insulina (ver **Figura G**) para que quaisquer bolhas de ar subam para a agulha.



- E. Pressione o botão de injeção completamente (ver **Figura H**).
- Verifique se a insulina é expelida através da agulha. A sua caneta está a funcionar corretamente se a insulina sair da agulha. Se não verificar o fluxo de insulina, poderá receber pouca insulina ou não receber nenhuma insulina. Isto pode levar a um nível muito alto de açúcar no sangue.



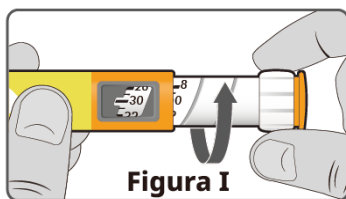
Pode ter de repetir o teste de segurança diversas vezes até a insulina sair pela ponta da agulha.

- Se não for expelida insulina pela ponta da agulha, verifique a existência de bolhas de ar e repita o teste de segurança mais duas vezes até estas desaparecerem.
- Se mesmo assim não for expelida insulina, a agulha pode estar entupida. Mude de agulha e repita o teste de segurança (ver **Passo 3**).
- Se não for expelida insulina após mudar a agulha, a sua caneta pode estar danificada. **Não** utilize esta caneta. Utilize uma caneta nova.

Passo 4. Selecione a sua dose

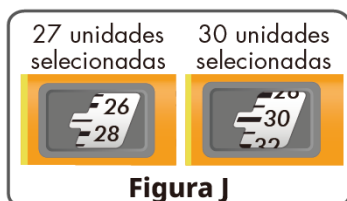
Pode escolher a dose em intervalos de 1 a 60 unidades, em passos de 1 unidade de insulina (um passo equivale a 1 unidade de insulina). Se necessita de uma dose superior a 60 unidades, deve administrá-la em duas ou mais injeções.

- A. Verifique se a janela doseadora mostra “0” após o teste de segurança.
- B. Selecione a dose necessária girando o seletor de dose até o indicador de dose ficar alinhado com a sua dose (ver **Figura I**: a dose selecionada é de 30 unidades neste exemplo).



- Se passar a dose, pode voltar a baixar.

- Ir á ouvir um clique para cada unidade marcada. **Não** defina a dose contando o número de cliques que ouve, pois pode obter uma dose incorreta. Os números pares são apresentados em linha com o indicador de dose, os números ímpares são apresentados como uma linha entre os números pares (ver **Figura J**).

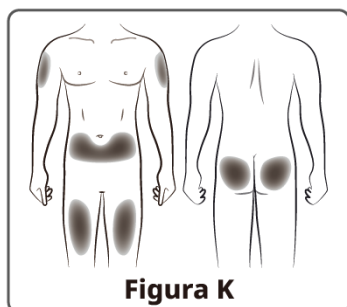


- Verifique sempre o número na janela doseadora para se certificar que marcou a dose correta.
- A caneta não permite marcar mais do que o número de unidades restantes na caneta.
- Se a quantidade de insulina que ficar na caneta for inferior à sua dose, injete o que restou na caneta e complete a sua dose com uma caneta nova ou use uma caneta nova para administrar a sua dose completa.
- Pode ver aproximadamente quantas unidades de insulina restam, observando a posição do êmbolo na escala de insulina. **Não** utilize esta escala impressa no cartucho para medir a sua dose de insulina.

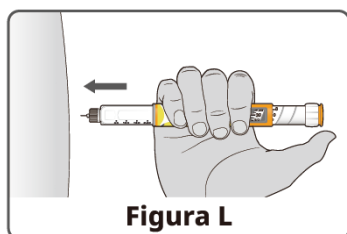
Passo 5. Injetar a dose

Use a técnica de injeção tal como foi ensinada pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

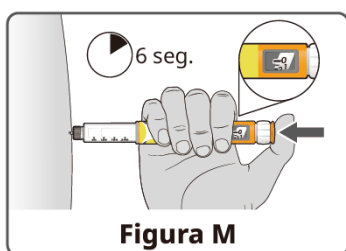
- A. Escolha o local da injeção.
- A caneta pode ser injetada na sua coxa, na zona do estômago (abdômen), nas nádegas ou na parte superior do braço (ver **Figura K**).
 - Troque (alterne) o local da injeção a cada injeção.
 - **Não** injete onde a pele apresente sulcos, espessamento ou caroços.
 - **Não** injete onde a pele estiver sensível, ferida, descamativa ou endurecida, ou em cicatrizes ou pele lesionada.



- B. Limpe o local da injeção com um algodão com álcool. Deixe secar antes de injetar.
- C. Introduza a agulha na pele (ver **Figura L**).



- D. Pressione o botão de injeção laranja até ao fundo para administrar a dose. O número na janela doseadora irá voltar a “0” à medida que se injeta. **Não** tente injetar a sua insulina rodando o seletor de dose. **Não** receberá a sua insulina rodando o seletor de dose.
- Certifique-se sempre de que o seletor de dose volta a “0” após a injeção. Se o seletor de dose parar antes de voltar a “0”, a dose completa não foi administrada e as unidades restantes a serem injetadas com uma nova caneta são mostradas na janela doseadora.
- E. **Mantenha o botão de injeção laranja completamente pressionado. Conte devagar até 6** (ver **Figura M**) antes de retirar a agulha da pele. Isto assegura que é administrada a dose completa. É normal existir uma gota de insulina na ponta da agulha. Não irá afetar a sua dose.



O êmbolo da caneta move-se com cada dose. O êmbolo alcança o fim do cartucho quando são utilizadas o total de 300 unidades de insulina. Se vir sangue após ter retirado a agulha da sua pele, prima ligeiramente o local da injeção com um pedaço de gaze ou com um cotonete.

Se tiver dificuldade em premir o botão de injeção:

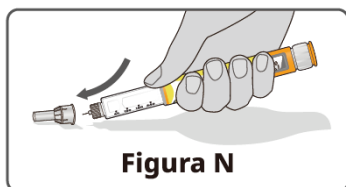
- **Não** force, pois pode partir a caneta.
- Troque a agulha (ver **Passo 6** e **Passo 2**) e prepare a caneta (ver **Passo 3**).
- Se ainda tiver dificuldade em pressionar, utilize uma caneta nova.
- Nunca utilize uma seringa para retirar insulina da sua caneta.

Passo 6. Retire e deite fora a agulha

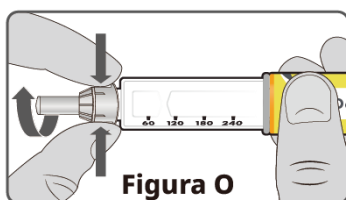
Retire sempre a agulha após cada injeção e conserve a caneta sem nenhuma agulha colocada. Isto ajuda a prevenir:

- Contaminação e/ou infeção.
- Entrada de ar no reservatório de insulina e derrame de insulina, o que pode provocar uma dosagem incorreta.

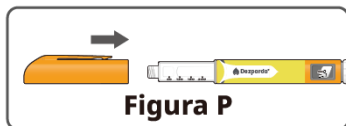
- A. Coloque, cuidadosamente, a tampa exterior da agulha novamente na agulha (ver **Figura N**) para reduzir o risco de ferimentos acidentais com a agulha.
- **Nunca** substitua a tampa interior da agulha.



- B. Aperte a base da tampa exterior da agulha para desenroscar a agulha usada (consulte a **Figura O**).



- C. Elimine a agulha de forma segura, de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- D. Coloque sempre a tampa da caneta de volta (ver **Figura P**). Conserve a caneta até à sua próxima injeção.



Instruções de conservação

Antes da primeira utilização

- Mantenha a sua caneta no frigorífico entre os 2 °C e os 8 °C até à primeira utilização.
- **Não** congele. Deite a sua caneta fora se tiver sido congelada.

Após a primeira utilização

- Conserve a caneta que estiver a utilizar no momento à temperatura ambiente, abaixo dos 30 °C e ao abrigo da luz, pó e sujidade.
- A caneta que estiver em utilização não pode ser conservada no frigorífico.
- Após retirar a caneta do frigorífico, pode utilizá-la durante um período até 28 dias. **Não** a utilize após o fim deste período.
- **Não** conserve a sua caneta com a agulha inserida.
- **Mantenha a sua caneta longe do alcance e vista das crianças e de qualquer pessoa que não seja suposto ter contacto com ela.**
- Quando a caneta estiver vazia, descarte-a sem a agulha colocada, como instruído pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Manutenção

- Pode limpar o exterior da sua caneta esfregando-a com um pano húmido (apenas com água).
- **Não** molhe, lave ou lubrifique a caneta, porque pode danificá-la.
- A sua caneta deve ser manuseada com cuidado. Evite situações em que a caneta possa ser danificada. Se estiver preocupado com o facto de a sua caneta estar danificada utilize uma nova.

Estas instruções de utilização foram revistas pela última vez em MM/AAAA