

## **CRISCY® REFIL CANETA**

**somatropina**

**Pó Liofilizado para Solução Injetável**

**30 UI**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

## **BULA PARA O PACIENTE**

- 
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
  - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
  - Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
  - Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
  - Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
  - Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
  - Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
  - Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
  - Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### CRISCY® REFIL CANETA somatropina

#### APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável 30 UI (10 mg):

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável, 1 carpule de solução diluente e 1 dispositivo de reconstituição CrisREC;

#### USO SUBCUTÂNEO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

**ESTE MEDICAMENTO DEVE SER ADMINISTRADO SOMENTE COM A CANETA APLICADORA CRISPEN.**

#### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola do produto Criscy® contém:

|  |              |
|--|--------------|
|  | <b>30 UI</b> |
| Substância-ativa: somatropina recombinante (correspondente à somatropina humana)       | 10 mg*       |
| Excipientes: glicina, fosfato de sódio dibásico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio. |              |

\*10 mg (30 UI) consiste na quantidade nominal de somatropina que é disponível ao paciente. Cada frasco-ampola possui excesso estabelecido no desenvolvimento (a quantidade de somatropina por frasco-ampola é equivalente a 11,89 mg / 35,7 UI) para compensar as perdas do líquido na preparação da mistura do pó liofilizado com o diluente.

Cada frasco-ampola da solução diluente contém:

|                      |                 |
|----------------------|-----------------|
|                      | <b>2,0 mL**</b> |
| álcool benzílico     | 0,0172 mL       |
| água para injetáveis | q.s.p.          |

\*\*O carpule com diluente apresenta volume nominal de 2,0 mL que é disponível ao paciente. O volume de envase é de 2,38 mL de solução, que contém 0,0205 mL de álcool benzílico. Este volume foi estabelecido durante o desenvolvimento para compensar as perdas líquido na preparação da mistura do pó liofilizado com o diluente.

Após reconstituição, cada mL contém 5 mg de somatropina.

## II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado:

- No tratamento de longo prazo de crianças com distúrbios de crescimento devido às seguintes condições: secreção insuficiente do hormônio de crescimento, síndrome de Turner (doença genética que só acomete mulheres), crianças nascidas pequenas para a idade gestacional que não recuperaram a altura nos primeiros quatro anos de vida e síndrome de Prader-Willi (doença genética que acomete ambos os sexos).
- No tratamento de baixa estatura idiopática (sem causa identificada).
- Na terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A somatropina é um hormônio que age no metabolismo de lípidos (gorduras do sangue), carboidratos e proteínas. Estimula o crescimento e aumenta a velocidade de crescimento em crianças que têm deficiência de hormônio de crescimento (GH) endógeno (produzido pelo organismo). Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém a composição corpórea normal através do estímulo do crescimento dos músculos e ossos e distribuição da gordura corpórea. A gordura dos órgãos é bastante responsiva ao GH. Além do aumento da quebra das gorduras, a somatropina diminui os estoques de gordura corporal.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A somatropina é contraindicada:

- Pacientes que apresentam hipersensibilidade (reação alérgica) à somatropina ou a qualquer componente da fórmula.
- As pacientes que possuam evidência de atividade neoplásica (câncer), pacientes com crescimento não controlado de tumores intracranianos (dentro do crânio) benignos.

A somatropina é contraindicada na presença de malignidade ativa. Qualquer doença maligna preexistente deve estar inativa e o tratamento ter sido finalizado antes de instituir a terapia com somatropina. Criscy® deve ser descontinuado se houver evidência de atividade recorrente. Como a deficiência do hormônio de crescimento pode ser um sinal precoce da presença de um tumor hipofisário (ou, raramente, de outros tumores cerebrais), a presença de tais tumores devem ser descartada antes do início do tratamento. A somatropina não deve ser utilizada em pacientes com qualquer evidência de progressão ou recorrência de um tumor intracraniano subjacente.

- Pacientes aguda e criticamente doentes por complicações após a cirurgia cardíaca (do coração), cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda (diminuição aguda da respiração).
- Para promover o crescimento em crianças com epífises (áreas de crescimento dos ossos) fechadas.
- A pacientes com retinopatia diabética (doença da retina causada por diabetes) proliferativa ativa ou não proliferativa grave. Criscy® é contraindicado a pacientes com síndrome de Prader-Willi gravemente obesos, com história de obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono, ou com comprometimento respiratório grave. Houve relatos de morte súbita quando somatropina foi usada em tais pacientes.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

CRISCY® é um medicamento bioequivalente (produto biológico desenvolvido pela via da comparabilidade). E seu produto biológico comparador é o medicamento Genotropin®.

#### Diabetes Mellitus e Tolerância à Glicose Prejudicada

A somatropina pode induzir resistência à insulina e hiperglicemia (aumento da glicose no sangue) em alguns pacientes. Raramente, pode ocorrer diabetes. Nos pacientes diabéticos em tratamento com somatropina pode ser necessário ajustar a dose dos hipoglicemiantes (medicamentos que reduzem a glicose no sangue).

#### Hipotireoidismo

A somatropina também pode interferir nos níveis sanguíneos dos hormônios da tireoide. É recomendado dosar estes hormônios no sangue antes do início e toda vez que ajustar a dose do CRISCY®.

#### Hipoadrenalismo

Os pacientes que recebem terapêutica com somatropina e que têm ou correm risco de deficiência de hormônios hipofisários podem correr o risco de níveis reduzidos de cortisol no soro e/ou de desmascarar o hipoadrenalismo central (secundário). Além disso, os pacientes tratados com substituição de glicocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento nas suas doses de manutenção ou de stress após o início do tratamento com CRISCY®.

#### Uso de terapia oral com estrogênio

Se uma mulher que toma somatropina iniciar a terapia oral com estrogênios, a dose de Criscy®, pode necessitar de ser aumentada para manter os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) dentro do intervalo adequado à idade normal. Por outro lado, se uma mulher sob tratamento com Criscy® interromper a terapia oral com estrogênios, a dose de somatropina poderá ter de ser reduzida para evitar o excesso de hormônio do crescimento e/ou efeitos secundários.

#### Neoplasias

Em pacientes com deficiência do hormônio de crescimento devido a tratamento de doenças malignas, é recomendado monitorar a recorrência dos sintomas durante o uso de Criscy®.

#### Deslizamento da epífise femoral proximal

Se a criança apresentar dificuldade para andar durante o tratamento com somatropina, ela deve ser avaliada.

### **Hipertensão Intracraniana**

Pacientes que apresentarem dor de cabeça grave ou frequente, alterações visuais, náuseas e/ou vômitos, devem fazer exame de fundo de olho. Em caso de alteração neste exame, o diagnóstico de hipertensão intracraniana (aumento da pressão do cérebro) benigna deve ser considerado. A experiência clínica mostra que pacientes que já apresentaram hipertensão craniana benigna podem ser tratados novamente com somatropina e não apresentam recorrência desta doença; os sintomas devem ser monitorados cuidadosamente.

### **Pacientes idosos**

A experiência com a somatropina em pacientes acima de 60 anos é limitada.

### **Síndrome de Prader-Willi em crianças**

Em crianças com síndrome de Prader-Willi, o tratamento com CRISCY® deve ser acompanhado de dieta com restrição calórica. Ocorrendo piora da escoliose (curvatura lateral da coluna vertebral) durante o uso de CRISCY®, o médico deverá ser consultado.

Caso ocorra obstrução das vias aéreas superiores (nariz e garganta) incluindo início ou aumento de ronco durante o tratamento com CRISCY®, consulte o médico.

A experiência com tratamentos prolongados em pacientes adultos ou com síndrome de Prader-Willi é limitada.

### **Progressão da escoliose pré-existente em pacientes pediátricos**

A progressão da escoliose pode ocorrer em pacientes que experimentam um crescimento rápido. Uma vez que Criscy® aumenta a taxa de crescimento, os pacientes com história de escoliose tratados com somatropina devem ser monitorados quanto à progressão da escoliose. No entanto, somatropina não demonstrou aumentar a ocorrência de escoliose. Anormalidades esqueléticas, incluindo escoliose, são comumente vistas em pacientes com síndrome de Turner não tratados. A escoliose também é comumente observada em pacientes não tratados com síndrome de Prader-Willi. Os médicos devem estar atentos a essas anormalidades, que podem se manifestar durante a terapia com Criscy®.

### **Pequenos para idade gestacional (PIG)**

Antes de iniciar o tratamento com somatropina para crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), outras razões que possam explicar o distúrbio do crescimento devem ser descartadas. Não é recomendado o início do tratamento com somatropina em crianças nascidas PIG em idade próxima ao início da puberdade. Se o tratamento com somatropina for interrompido antes de a criança atingir a altura final, o ganho em altura pode ficar prejudicado.

### **Insuficiência Renal Crônica**

Em pacientes com insuficiência renal crônica, onde a função renal esteja 50% abaixo do normal, sugere-se, antes da instituição da terapia com somatropina, o acompanhamento prévio do crescimento por um ano antes do início do tratamento. Uma terapia conservadora para insuficiência renal deve ser estabelecida e mantida durante o tratamento com somatropina. Deve-se descontinuar o tratamento com Criscy® em caso de transplante renal.

### **Doença crítica aguda**

Aumento da mortalidade em pacientes com doença crítica aguda devido a complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal ou trauma acidental múltiplo, ou aqueles com insuficiência respiratória aguda foi relatado após o tratamento com quantidades de somatropina (vide questão 3 Quando não devo usar este medicamento?) e, portanto, o potencial benefício da continuação do tratamento com somatropina em pacientes com doenças críticas agudas deve ser ponderado em relação ao risco potencial.

### **Pacientes pediátricos**

Quando não ocorre aumento da velocidade de crescimento, particularmente no 1º ano de tratamento, em pacientes pediátricos com baixa estatura idiopática, é necessário avaliar a adesão ao tratamento e outras causas de falha de crescimento, como hipotireoidismo, subnutrição, idade óssea avançada e anticorpos contra o rhGH.

### **Severa hipersensibilidade aos componentes**

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** – Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade sistêmica, incluindo reações anafiláticas e angioedema com a utilização de somatropina e, portanto, caso ocorra uma reação alérgica, deve ser solicitado atendimento médico imediato.

### **Retenção de fluídos**

Retenção de líquidos durante a terapia de reposição de somatropina em adultos pode ocorrer. As manifestações clínicas de retenção de fluídos (por exemplo, edema, artralgia, mialgia, síndromes de compressão de nervos, incluindo síndrome do canal carpal/parestesias) são habitualmente transitórias e dependentes da dose.

### **Otite Média e Transtornos Cardiovasculares na Síndrome de Turner**

Pacientes com síndrome de Turner devem ser cuidadosamente avaliados quanto à otite média e outros distúrbios do ouvido, uma vez que esses pacientes têm um risco aumentado de distúrbios auditivos. O tratamento com somatropina pode aumentar a ocorrência de otite média em pacientes com síndrome de Turner. Além disso, os pacientes com síndrome de Turner devem ser monitorados de perto, quanto a distúrbios cardiovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, aneurisma / dissecação da aorta, hipertensão), já que esses pacientes também correm risco de desenvolver essas condições.

### **Lipoatrofia**

Quando a somatropina é administrada por via subcutânea no mesmo local durante um longo período de tempo, pode ocorrer atrofia tecidual. Isso pode ser evitado ao alternar o local da injeção.

### **Testes laboratoriais**

Os níveis séricos de fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, paratormônio (PTH) e IGF-I podem aumentar durante a terapia com somatropina.

### **Pancreatite**

Casos de pancreatite foram raramente notificados em crianças e adultos que receberam tratamento com somatropina, com algumas evidências apoiando um maior risco em crianças em comparação com adultos. A literatura publicada indica que as meninas que têm a síndrome de Turner podem apresentar maior risco do que outras crianças tratadas com somatropina. A pancreatite deve ser considerada em qualquer paciente tratado com somatropina, especialmente uma criança, que desenvolva dor abdominal intensa persistente.

### **Fertilidade, gravidez e lactação**

**Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção do hormônio pelo estômago e intestino do lactente (bebê em fase de amamentação) é extremamente improvável. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

### **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Não foi observado efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas com o uso de CRISCY®.

### **Este medicamento pode causar doping.**

### **Tratamento com glicocorticoides**

O tratamento concomitante com glicocorticoides inibe os efeitos promotores do crescimento dos medicamentos contendo somatropina. Pacientes com deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre o crescimento. E devem ter seu crescimento cuidadosamente monitorado para avaliar o impacto potencial do tratamento com glicocorticoides no crescimento.

### **Medicamentos Metabolizados pelo Citocromo P450**

A administração de somatropina pode aumentar a eliminação de substâncias que sofrem metabolização pelo citocromo P450 3A4 (ex., esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina). O aumento da eliminação destes

compostos pode resultar na diminuição dos níveis plasmáticos (sanguíneos) dos mesmos. Ainda não se conhece a importância deste fato.

**Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

### Cuidados de conservação.

#### Antes da reconstituição:

O CRISCY® apresenta-se como um pó liofilizado branco ou quase branco. Possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

O CRISCY® deve ser mantido em sua embalagem original, deve ser conservado fechado sob refrigeração entre 2 a 8°C, protegido da luz. **Não congelar.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Após a reconstituição:

O CRISCY® reconstituído apresenta-se como uma solução límpida, com todo o conteúdo dissolvido, isenta de partículas e incolor a levemente amarelada. Deve ser conservado sob refrigeração entre 2° e 8°C, protegido da luz. **Não congelar.**

**ESTE MEDICAMENTO, DEPOIS DE RECONSTITUÍDO, DEVERÁ SER UTILIZADO EM NO MÁXIMO 28 DIAS (4 SEMANAS).**

Este medicamento, depois de reconstituído, deverá ser administrado somente com a caneta injetora CrisPEN.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose e o esquema de administração devem ser individualizados e estabelecidos somente pelo médico. A dose semanal de CRISCY® deve ser dividida em 6-7 injeções subcutâneas devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia (diminuição da gordura corporal localizada).

**Tabela 1: Doses recomendadas para crianças**

| Indicação  | Dose diária            |                        |   |   |
|--|------------------------|------------------------|---|---|
|  | mg/kg de peso corpóreo | UI/kg de peso corpóreo | mg/m <sup>2</sup> área da superfície corpórea | UI/m <sup>2</sup> área da superfície corpórea |
| Deficiência do hormônio de crescimento em crianças <sup>1</sup>  | 0,025 – 0,035          | 0,07 – 0,10            | 0,7 – 1,0                                     | 2,1 – 3,0                                     |
| Síndrome de Turner   | 0,045 – 0,050          | 0,14                   | 1,4   | 4,3   |
| Síndrome de Prader-Willi <sup>2</sup>                            | 0,035                  | 0,10                   | 1,0   | 3,0   |
| Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional <sup>3</sup> | 0,035                  | 0,10                   | 1,0   | 3,0   |
| Baixa estatura idiopática  | Até 0,067              | Até 0,2                | Até 2,0                                       | Até 6,0                                       |

<sup>1</sup> Doses maiores podem ser utilizadas.

<sup>2</sup> A dose diária não deve ultrapassar 2,7 mg. O tratamento não deve ser utilizado em crianças com velocidade de crescimento menor que 1 cm por ano e próximo ao fechamento das epífises (área de crescimento dos ossos). Em pacientes com distúrbio de crescimento o tratamento pode ser realizado até que a altura final seja atingida. O tempo de tratamento para melhora da composição corpórea deve ser avaliado pelo médico responsável pelo tratamento.

<sup>3</sup> Esta dose geralmente é recomendada até se atingir a altura final. O tratamento deve ser descontinuado se a velocidade de crescimento em altura for <2 cm/ ano e, se a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisário.

Baixa estatura idiopática (sem causa identificada): iniciar o tratamento com 0,15 UI/kg/dia, ajustando a dose de acordo com a resposta clínica e com as concentrações de IGF-1 no sangue. A dosagem periódica do IGF-1 no sangue, durante o tratamento com o CRISCY® é útil na avaliação da eficácia, segurança e da aderência à medicação, auxiliando no ajuste da melhor dose para cada paciente.

**Tabela 2: Doses recomendadas para pacientes adultos**

| Indicação  | UI/dia dose inicial | mg/dia dose inicial | UI/ dia dose de manutenção que raramente excede | mg/ dia dose de manutenção que raramente excede |
|--|---------------------|---------------------|---|---|
| Deficiência do hormônio de crescimento em adultos <sup>1</sup> | 0,45 – 0,90         | 0,15 – 0,30         | 4   | 1,33  |

<sup>1</sup> A dose deve ser aumentada gradualmente de acordo com as necessidades individuais do paciente, conforme determinado pela concentração de IGF-I (substância produzida por estímulo do GH - hormônio do crescimento). O objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações de IGF-I dentro de 2 DP (desvio padrão) a partir da média corrigida pela idade. Pacientes com concentrações normais de IGF-I no início do tratamento devem receber o CRISCY® até atingir, no máximo, nível normal de IGF-I, não excedendo 2 DP. A resposta clínica e os efeitos colaterais podem ser utilizados como parâmetros de determinação da dose. A dose diária de manutenção raramente excede 1,0 mg ao dia. Mulheres podem necessitar de doses maiores que os homens, sendo que os homens têm demonstrado aumento da sensibilidade ao IGF-I no decorrer do tempo. Isto significa que existe um risco de as mulheres, especialmente aquelas em tratamento de reposição oral de estrógeno (hormônio sexual feminino), sejam subtratadas, enquanto há o risco dos homens serem supertratados. A exatidão da dose do CRISCY® deve ser controlada, portanto, a cada 6 meses. As doses podem ser reduzidas visto que a produção fisiológica normal do hormônio de crescimento diminui com a idade. Deve ser utilizada a menor dose efetiva.

#### Uso em pacientes idosos

A segurança e eficácia do CRISCY® em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação do Criscy® e ser mais propensos a desenvolver reações adversas.

#### INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO COM O DISPOSITIVO CrisREC:

**\*Importante:** O produto deve ser reconstituído com a solução diluente utilizando o dispositivo CrisREC, ambos contidos na embalagem de CRISCY® REFIL CANETA.

Para reconstituir o produto deve-se utilizar o dispositivo CrisREC seguindo o passo a passo das instruções de uso detalhadas.

Após o pó liofilizado ter sido dissolvido na solução diluente, a solução final terá 5,0 mg de somatropina por mL.

Assista a um filme explicativo da reconstituição com o CrisREC capturando a imagem do QR Code ao lado.



QR CODE

## CrisREC – Dispositivo para reconstituição do pó liofilizado

### Instruções de uso

Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar o **CrisREC**.

**CrisREC** é um dispositivo que ajudará na reconstituição do medicamento (Pó líófilo 10 mg (30 UI) + diluente).

\* Use somente com frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução injetável de CRISCY® (somatropina) 10 mg (30 UI) e seu respectivo carpule contendo o diluente.

\* Pacientes com deficiência visual devem utilizar o CRISCY® somente com a ajuda de alguém treinado para preparo e aplicação do medicamento.

### Componentes do CRISCY® refil caneta

#### Componentes do Criscy refil caneta



### ETAPA 1 – Verificação dos materiais necessários para a administração de Criscy®

- Lavar as mãos.

Aviso: Usar o dispositivo com as mãos sujas pode causar contaminação e possivelmente infecção.

- Separar algodão e álcool 70%

- Frasco-ampola com Criscy 10 mg (30 UI) - Pó Líófilo para solução injetável

- Confirmar se o produto está na data de validade.
- Confirmar a concentração de Criscy 10 mg (30 UI).
- Confirmar se o frasco está íntegro e se a tampa não está danificada.

**- Carpule diluente**

**Diluente para reconstituição da somatropina no dispositivo CrisREC. Contém 2 mL de água bacteriostática**

- Confirmar se o produto está na data de validade.
- Verificar se o líquido está límpido, praticamente isento de partículas e incolor.
- Confirmar se o carpule está íntegro.

**- Dispositivo CrisREC**

- Confirmar se o produto está na data de validade.
- Confirmar se o selo de esterilidade não está danificado.
- Confirmar se o dispositivo não está rachado ou danificado.

- Após verificação, coloque todos os componentes necessários em cima da mesa: frasco-ampola Criscy 10 mg (30 UI), carpule diluente, Dispositivo CrisREC, algodão e álcool 70%

**ETAPA 2 – Preparação**



**- Frasco-ampola**

- 2.1.** Retire a tampa protetora do frasco-ampola e descarte no lixo apropriado para perfuro cortantes (vide item 7.3).
- 2.2.** Limpe a borracha no topo do frasco com algodão embebido em álcool 70%.

**- Carpule diluente**

- 2.3.** Retire a etiqueta externa e descarte no lixo. A etiqueta interna deve permanecer no carpule.
- 2.4.** Limpe a borracha na parte superior do carpule com algodão embebido em álcool líquido 70%.



**- Dispositivo CrisREC**

- 2.5.** Retire o selo de esterilidade da embalagem e descarte no lixo.

**Cuidado: Não tente remover o dispositivo da embalagem.**



**ETAPA 3 – Anexando o dispositivo CrisREC ao frasco-ampola**

- 3.1.** Apoie o frasco ampola em uma superfície plana. Encaixe o **CrisREC** no topo do frasco-ampola que contem o medicamento e empurre a embalagem com firmeza até que se encaixe no lugar. Você sentirá alguma resistência para ir até o final e ouvirá um "clique" confirmando que está **totalmente** encaixado.

**Cuidado: Certifique-se de que o frasco-ampola esteja totalmente inserido dentro do conector**



Frasco-ampola →

- 3.2.** Retire a embalagem externa do **CrisREC** com uma mão enquanto segura o frasco com a outra mão. Descarte a embalagem no lixo.

**ETAPA 4 – Anexando o carpule diluente**

- 4.1.** Segure o suporte do carpule do CrisREC (verde) com uma mão. Com a outra mão, desenrosque a unidade de transferência (sentido anti-horário) e reserve-a para uso posterior (item 4.3).
- 4.2.** Insira e empurre com firmeza o carpule na abertura do suporte do CrisREC com a tampa de metal voltada para baixo. Você sentirá e ouvirá um "clique" confirmando que está totalmente inserido.

Nota: para aumentar a visibilidade do conteúdo do carpule, alinhe o espaço livre da etiqueta do carpule com o espaço aberto do suporte do CrisREC.

- 4.3.** Coloque novamente a unidade de transferência de volta no suporte do **CrisREC** e enrosque no sentido horário até o travamento.

**Cuidado: Não force a haste do êmbolo de transferência para baixo, deixe a haste do êmbolo da unidade de transferência se elevar sozinha durante a etapa de fixação, como indicado na imagem.**



#### ETAPA 5 – Misturando o frasco-ampola de Criscy com o diluente



**5.1.** Segure o dispositivo ligeiramente inclinado e empurre lentamente a haste do êmbolo para transferir todo o conteúdo do diluente para o frasco. Você sentirá alguma resistência. Solte a haste do êmbolo após a conclusão da transferência. A haste do êmbolo subirá sozinha depois de liberada.

**Cuidado:** Para evitar a formação de espuma, sempre realize a transferência lentamente (mínimo 10 segundos).



**5.2.** Verificar se ainda há diluente visível no carpule e, em caso positivo, repita a etapa 5.1.

**5.3.** Misture bem o frasco-ampola de Criscy com o diluente, fazendo movimentos rotativos suaves, até o conteúdo estar completamente dissolvido. **NÃO AGITAR VIGOROSAMENTE.**

**5.4.** Verifique se o conteúdo está completamente dissolvido. Se a solução estiver turva ou contiver partículas, não utilizar e ligue para o serviço de atendimento ao cliente (SAC). O conteúdo deve ser límpido, praticamente isento de partículas e incolor ou levemente amarelado após a preparação.

**5.5.** Em caso de formação de espuma, aguardar de 3 a 5 minutos até o seu desaparecimento. Isso facilita a aspiração.

#### ETAPA 6 – Transferindo a solução de Criscy® com o diluente de volta para o carpule

**Cuidado:** Segure o dispositivo CrisREC na vertical (não inclinado) ao transferir o Criscy®

**6.1.** Vire o CrisREC de cabeça para baixo para que o frasco-ampola de Criscy fique por cima. Empurre a haste do êmbolo para remover todo o ar do cartucho lentamente de forma a evitar uma grande quantidade de espuma. Você pode sentir alguma resistência.

**6.2.** Puxe lentamente a haste do êmbolo até aproximadamente a metade da altura do carpule. Você começará a notar a solução diluída de Criscy® fluindo para o carpule.

**Nota:** Pode ser que a haste do êmbolo se desloque para trás sozinha, sem a necessidade de você puxar.

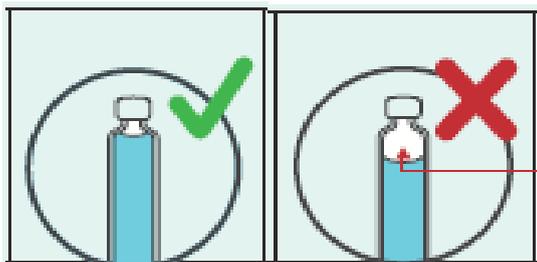
**6.3.** Empurre a haste do êmbolo novamente para remover qualquer ar restante dentro do carpule. Caso necessário, dê pequenas batidas na unidade de transferência para facilitar a retirada das bolhas.

**6.4.** Puxe lentamente a haste do êmbolo para baixo até que ela pare. **Todo** o líquido deve ser transferido para o carpule. Caso tenha líquido remanescente no frasco, repita o procedimento de empurrar a haste e puxar até verificar que **todo** o conteúdo seja transferido.

**Nota:** Não há problema em deixar uma pequena quantidade de bolhas de ar no carpule.

**6.5.** Para uma boa visualização da solução, segure o dispositivo de forma que o carpule fique no nível dos olhos e inspecione se há bolhas de ar dentro do carpule.

Se houver uma bolha de ar grande no carpule, repita as etapas **6.3** e **6.4**.



**Nota:** se uma grande bolha de ar não for removida após 5 tentativas, ligue para o serviço de atendimento ao cliente (SAC).

### ETAPA 7 – Removendo o carpule

**7.1.** Vire o **CrisREC** para que o frasco-ampola fique na parte de baixo. Segure o suporte do carpule do **CrisREC** (verde) com uma mão e desenrosque a unidade de transferência do **CrisREC** com a outra mão (sentido anti-horário). Separe a unidade de transferência.

**Cuidado:** Para a etapa seguinte, certifique-se de segurar o suporte do carpule do **CrisREC** (verde) para removê-lo.



**7.2.** Remova o carpule puxando-o para cima e coloque sobre a mesa.

**Nota:** Uma pequena gota de Criscy pode ser visível dentro da abertura do suporte do carpule.

**7.3.** Conecte a unidade de transferência, junto com o suporte do carpule do **CrisREC** (verde) e frasco-ampola vazio anexado, enroscando-o (sentido horário) e jogue o conjunto em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes imediatamente após o uso. Não jogue fora em seu lixo doméstico. Se você não tiver um recipiente para objetos perfuro cortantes, você pode usar um recipiente doméstico que seja: feito de um material resistente, bem fechado com tampa resistente a perfurações, sem que objetos cortantes ou perfurantes possam sair e que seja resistente a vazamentos e rotulado para alertar sobre a presença de resíduos perigosos no interior.



### ETAPA 8 – Registro da data de reconstituição de Criscy® com o diluente

**8.1.** Escreva a data atual (data da reconstituição da solução) no espaço em branco na etiqueta interna do carpule.

### ETAPA 9 - Armazenamento e manuseio do carpule de Criscy® reconstituído

**9.1.** O carpule com o medicamento agora está pronto para o uso com a caneta injetora automática **CrisPEN**.

**9.2.** O carpule de **Criscy®** reconstituído deve ser utilizado exclusivamente com a caneta injetora **CrisPEN** (conforme instrução própria). Armazenar o carpule de **Criscy®** reconstituído no refrigerador entre 2 °C e 8 °C dentro da caneta injetora automática **CrisPEN** conforme instrução. O produto irá expirar em 28 dias após a data de reconstituição (data escrita no carpule – item 8.1). O carpule deve ser retirado da caneta injetora somente após a utilização de toda a medicação, e então substituído por um novo carpule refil.

### Instruções para aplicação com a caneta injetora **CrisPEN**:

**\*Importante:** A solução de **CRISCY® REFIL CANETA** é somente para uso na caneta injetora **CrisPEN**. A caneta

**CrisPEN** não está contida na embalagem de **CRISCY® REFIL CANETA**. Consulte a sua distribuidora ou o **SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)** para informações de aquisição da sua **CrisPEN**.

**Caso você tenha adquirido **CRISCY® KIT COMPLETO**, deverá ter recebido a **CrisPEN**, juntamente com os demais componentes descritos em bula.**

Para injeção do produto deve-se utilizar a caneta injetora **CrisPEN** seguindo o passo a passo das instruções de uso detalhadas.

O produto deve ser administrado por indivíduos devidamente treinados e familiarizados com o seu uso.

Assista a um filme explicativo da reconstituição com o CrisPEN capturando a imagem do QR Code ao lado.



QR CODE

## CRISPEN - Caneta injetora automática de somatropina

### Instruções de uso

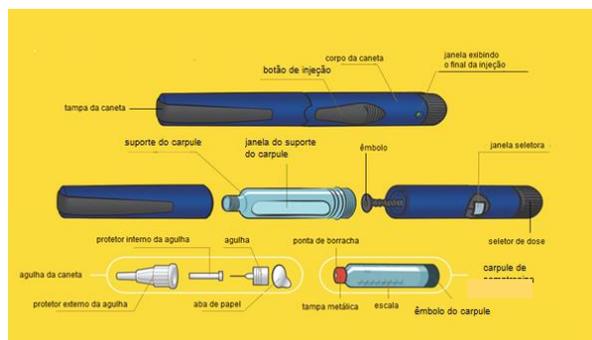
Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar **CrisPEN**.

**CrisPEN** é um injetor automático de somatropina reutilizável e intuitivo, que oferece uma forma de administração de somatropina precisa, segura e sem esforço nas doses recomendadas pelo médico, na faixa de 0,05 a 3 miligramas por injeção.

### Antes do primeiro uso

- **CrisPEN** destina-se a ser usado exclusivamente com carpules de Crispy® (somatropina) 10 mg (30 UI) reconstituído 2 mL (preparado previamente). Vide etapa de reconstituição.
- Use **CrisPEN** apenas na dosagem recomendada por seu médico. Se você ou seu filho administrou uma dose muito alta, procure orientação com seu médico.
- **Não use CrisPEN com marcas de somatropina diferentes de Crispy® (somatropina) 10 mg (30 UI) – kit de reconstituição “Crispy® refil caneta”.**
- **CrisPEN** é projetado para uso com agulhas descartáveis 31G, 5mm / 32G, 4mm/ 31G, 8mm.
- Use uma nova agulha para cada injeção para garantir a esterilidade, prevenir infecções ou vazamento de somatropina e reduzir o risco de entupimento da agulha.
- **CrisPEN** deve ser usado por apenas uma pessoa e não deve ser compartilhado com outras pessoas.
- Não use **CrisPEN** se a caneta não estiver funcionando corretamente ou se algum de seus componentes parecer danificado.
- Usar **CrisPEN** sem o carpule de somatropina pode causar problemas de funcionamento.
- **CrisPEN** não é recomendado para autoadministração de somatropina por pessoas cegas, com deficiência visual ou crianças sem a ajuda de outra pessoa, treinada na sua utilização.
- Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta, na etiqueta disponível no cartucho. O paciente poderá colar esta etiqueta no estojo da caneta.

### Componentes de CrisPEN



Agulha para caneta de insulina  
31G, 5 mm  
32G, 4 mm  
31G, 8mm

### ETAPA 1 - Instalação do carpule e agulha da caneta

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Lave as mãos e confira os itens necessários: **CrisPEN**, carpule de Criscy® (somatropina) 10 mg (30 UI) (solução reconstituída), agulha da caneta, algodão embebido com álcool líquido 70%. Após verificação disponha os componentes de uma forma fácil para o preparo.



**1.1.** Retire a tampa da caneta.

**1.2.** Desrosqueie o suporte do carpule do corpo da caneta girando no sentido anti-horário.

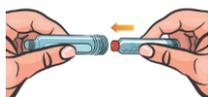


**1.3.** Pressione o êmbolo no corpo da caneta.

**Nota:** O êmbolo permanecerá a uma altura de aproximadamente 1,5 cm do corpo da caneta.



**1.4.** Limpe a tampa de borracha do carpule contendo Criscy® 10 mg (30 UI) (solução reconstituída) com o algodão embebido em álcool líquido 70%.



**1.5.** Verifique se o carpule contendo Criscy® 10 mg (30 UI) (solução reconstituída) está íntegro (sem a presença de rachadura ou quebra). Verifique se a solução se encontra límpida, praticamente isenta de partículas e incolor ou levemente amarelada, caso contrário, não utilizar. Insira o carpule contendo Criscy® 10 mg (30 UI) (solução reconstituída) no suporte do carpule com a tampa de metal para a frente.

**1.6.** Anexe o suporte do carpule cuidadosamente ao corpo da caneta girando no sentido horário até sentir que está bem firme.



**1.7.** Remova a aba de papel da proteção externa da agulha.

**Nota:** Não utilizar a agulha caso o lacre de proteção esteja violado.

**1.8.** Insira a agulha com sua proteção externa no suporte do carpule girando no sentido horário até o travamento.

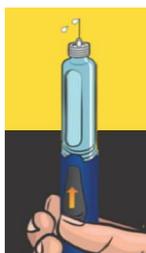
**1.9.** Remova a proteção externa da agulha. Guarde-a para a remoção da agulha após a conclusão do processo de injeção.

**1.10.** Remova a proteção interna da agulha e descarte no lixo destinado a perfuro cortantes (vide item 5.1).

**Nota:** para minimizar o risco de penetração indesejada da agulha e transmissão de doenças infecciosas, nunca recoloque a tampa interna da agulha depois de removida.

#### ETAPA 2 – Preparando dosagem da sua CrisPEN

**2.1.** Usando o seletor de dose, selecione 0,1 miligramas de somatropina. Rode o seletor de dose no sentido horário até que a descrição **0.1** apareça na janela do seletor.



**2.2.** Pegue a caneta com a agulha apontando para cima. Bata suavemente no cartucho com o dedo indicador até que todas as bolhas se juntem no topo. Usando o polegar, deslize o botão de liberação na direção da agulha. Segure o botão de liberação até que um ponto verde apareça na janela, indicando o final da injeção.

**Obs:** Se uma gota de somatropina não aparecer no final da agulha, repita as etapas 2.1 e 2.2. Se uma gota de somatropina não aparecer após várias tentativas, remova a agulha de acordo com a etapa 6.1. Depois, repita as etapas 1.7 a 2.2.

Prepare seu CrisPEN antes de cada injeção.



**ETAPA 3 – Injetando uma dose**

**3.1.** Gire o seletor de dose para a dose desejada. Ex: 0,2 miligramas, como mostrado na imagem. Se você marcar uma dose maior que a recomendada, você pode corrigir a dose girando o seletor de dose para no sentido anti-horário.

Antes de toda injeção verifique se a solução se encontra límpida, praticamente isenta de partículas e incolor ou levemente amarelada. Caso contrário, não utilizar.

**3.2.** Limpar a pele no local de aplicação com algodão umedecido com álcool líquido 70%, fazendo movimento espiral do centro para fora. Esperar secar e pinçar a pele formando uma dobra. Insira a ponta da agulha no tecido subcutâneo em um ângulo reto (90 graus). Usando o polegar, deslize o botão de liberação na direção da agulha. Variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia (diminuição localizada da gordura corporal).



**3.3.** Segure o botão de liberação até que apareça um ponto verde na janela, indicando o final da injeção.

**Obs:** Se o ponto verde não aparecer, significa que não há somatropina suficiente no carpule para administração da dose completa. Anote o número que aparece no visor, pois corresponde à quantidade de somatropina que você deve selecionar após a substituição do carpule para completar a injeção. Execute as ações descritas nas etapas 3.4. a 5.1. Prepare seu CrisPEN para injeção procedendo de acordo com as etapas 1.7 a 2.2. Para completar a administração de dose interrompida, gire o seletor no sentido horário até o número que você viu na janela do seletor aparecer, em seguida, execute as ações descritas nas etapas 3.2 a 3.3.

**3.4.** Conte pelo menos até dez. Remova a agulha da pele.

**ETAPA 4 – Removendo a agulha**

**4.1.** Coloque a proteção externa da agulha na agulha. Gire a proteção exterior da agulha no sentido anti-horário segurando o suporte do carpule. Remova a agulha usada. Descarte em local apropriado para objetos perfurocortantes imediatamente após o uso. Não descarte em seu lixo doméstico. Se você não tiver um recipiente para objetos perfuro cortantes, você pode usar um recipiente doméstico que seja feito de um material resistente, a perfurações, bem fechado, evitando vazamentos e que objetos cortantes ou perfurantes possam sair. Rotule para alertar sobre a presença de resíduos perigosos no interior.

**Nota:** Agulhas usadas e carpules vazios de somatropina são classificados como resíduos potencialmente perigosos. Mantenha-os fora do alcance das crianças e animais.

**ETAPA 5 – Substituindo um carpule**

**5.1.** Desrosqueie o suporte do carpule como descrito na etapa 1.2. Agite o suporte contendo o carpule vazio para ejetá-lo. Descarte em local apropriado para objetos perfurocortantes imediatamente após o uso ou utilize um recipiente doméstico que seja feito de um material resistente, a perfurações, bem fechado, evitando vazamentos e que objetos cortantes ou perfurantes possam sair. Não jogue fora em seu lixo doméstico.



**5.2.** Ajuste o seletor de dose para a posição "0" girando-o no sentido anti-horário. Siga as etapas 1.3 a 1.6.

**ETAPA 6 – Substituindo a agulha**

**6.1.** Siga as instruções descritas na etapa 4.1. Em seguida, execute os procedimentos descritos nas etapas 1.7 a 1.8.

**6.2.** Não reutilizar a agulha após o uso, pois há risco de contaminação e acidentes.

**ETAPA 7 – Armazenamento e limpeza**

- Sempre mantenha seu **CrisPEN** e agulhas fora do alcance de outras pessoas, especialmente crianças.
- **CrisPEN** deve ser sempre armazenado e transportado com a tampa superior, sem agulha.
- **CrisPEN** com o carpule de somatropina deve ser armazenado em refrigerador entre 2° C e 8° C.
- Evitar o armazenamento perto do freezer/congelador ou na porta da geladeira. Não congelar o produto.
- **CrisPEN** deve ser armazenado em seu estojo.
- Limpe seu **CrisPEN** todos os dias. Use apenas um pano úmido para limpeza.
- Não mergulhe a caneta injetora na água.
- Não use álcool, água oxigenada, desinfetantes ou lubrificantes para limpar a caneta injetora.
- Mantenha **CrisPEN** longe de temperaturas extremas, umidade, poeira e exposição direta ao sol.
- **CrisPEN** deve ser protegido contra grandes forças físicas.

#### Informações do fabricante

- **CrisPEN** atende aos requisitos da norma ISO 11608-1 com relação aos requisitos gerais, precisão de dosagem e robustez.
- **CrisPEN** deve ser usado com agulhas descartáveis 31G, 5 mm | 32G, 4 mm | 31G, 8mm
- **CrisPEN** deve ser substituído após **3 anos de uso**, por decisão do médico ou em qualquer caso quando houver dúvidas quanto à sua funcionalidade.
- **CrisPEN** é feito de materiais que não causam reações na pele do paciente.

❖ **Uma vez reconstituída, a solução de CRISCY® pode ser armazenada por 28 dias, seguindo instruções dos cuidados de armazenamento contido em bula.**

❖ **Não congelar ou expor ao sol. E não usar o medicamento após o prazo de validade.**

❖ A cada nova administração de Criscy® Refil Caneta com a caneta injetora CrisPEN deve-se utilizar uma nova agulha e repetir o processo descrito na instrução de uso específica, até que não seja possível novas administrações com o carpule contendo o medicamento reconstituído.

❖ Variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia (diminuição localizada da gordura corporal).

❖ Utilizar sempre a dose prescrita em todas as aplicações, conforme orientação do seu médico.

❖ Coloque o frasco-ampola acoplado ao dispositivo CrisREC já utilizado, as agulhas usadas e carpules vazios, em um local seguro para evitar acidentes. Pode ser utilizado um recipiente de “perfuro-cortantes” apropriado.

❖ Pacientes com deficiência visual devem utilizar o CRISCY® somente com a ajuda de alguém treinado para preparo e aplicação do medicamento.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

#### 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

- Se você esquecer de aplicar o Criscy® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, você deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima.

- Neste caso, você não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

#### 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A seguir são apresentadas as reações adversas listadas de acordo as categorias de frequência:

##### a) Reações adversas descritas na bula de Genotropin® (produto comparador)

**Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

**Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento:** reação no local da injeção.

**Crianças com Síndrome de Turner:** artralgia (dor nas articulações).

**Crianças PIG (pequenos para idade gestacional):** não conhecido.

**Crianças com Síndrome de Prader-Willi:** não conhecido.

**Crianças com Baixa estatura idiopática:** não conhecido.

**Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento:** artralgia (dor nas articulações) e edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).

□ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

□ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

□ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

□ **Unidade IV** – Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

□ **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

□ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

□ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

□ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

□ **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

**Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):****Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento:** não conhecido.**Crianças com Síndrome de Turner:** não conhecido.**Crianças PIG (pequenos para idade gestacional):** erupção cutânea, urticária, reação no local da injeção.**Crianças com Síndrome de Prader-Willi:** parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, artralgia, mialgia (dor muscular), edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).**Crianças com Baixa estatura idiopática:** prurido, artralgia (dor nas articulações) e edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).**Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento:** parestesia (dormência e formigamento), mialgia (dor muscular), rigidez muscular.**Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):****Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento:** leucemia, erupção cutânea, prurido, urticária, artralgia (dor nas articulações).**Crianças com Síndrome de Turner:** não conhecido.**Crianças PIG (pequenos para idade gestacional):** prurido, artralgia (dor nas articulações).**Crianças com Síndrome de Prader-Willi:** não conhecido.**Crianças com Baixa estatura idiopática:** parestesia (dormência e formigamento), urticária, reação no local de injeção.**Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento:** não conhecido.**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):****Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento:** não conhecido.**Crianças com Síndrome de Turner:** não conhecido.**Crianças PIG (pequenos para idade gestacional):** não conhecido.**Crianças com Síndrome de Prader-Willi:** não conhecido.**Crianças com Baixa estatura idiopática:** não conhecido.**Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento:** não conhecido.**Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):****Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento:** não conhecido.**Crianças com Síndrome de Turner:** não conhecido.**Crianças PIG (pequenos para idade gestacional):** não conhecido.**Crianças com Síndrome de Prader-Willi:** não conhecido.**Crianças com Baixa estatura idiopática:** não conhecido.**Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento:** não conhecido.**Frequência desconhecida (não foi possível estimar com os dados disponíveis):****Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento:** diabetes tipo 2, parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), edema facial, diminuição do cortisol no sangue.**Crianças com Síndrome de Turner:** leucemia, diabetes tipo 2, parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, prurido, urticária, mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), edema facial, reação no local de injeção, diminuição do cortisol no sangue.**Crianças PIG (pequenos para idade gestacional):** leucemia, diabetes tipo 2, parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), edema facial, diminuição do cortisol no sangue.**Crianças com Síndrome de Prader-Willi:** leucemia, diabetes tipo 2, prurido, urticária, rigidez muscular, edema facial, reação no local de injeção, diminuição do cortisol no sangue.**Crianças com Baixa estatura idiopática:** leucemia, diabetes tipo 2, hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema facial, diminuição do cortisol no sangue.**Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento:** diabetes tipo 2, hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, prurido, urticária, edema facial, reação no local de injeção, diminuição do cortisol no sangue.

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Unidade IV** – Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

**Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP: 39404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

**Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

**Unidade VI** – Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

**Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

**Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Na experiência pós-comercialização, casos raros de morte súbita foram relatados em pacientes portadores de síndrome de Prader-Willi tratados com Genotropin®, embora nenhuma relação causal tenha sido demonstrada.

Foram relatadas ocorrências de deslizamento da epífise femoral proximal e de síndrome de Legg-Calvé-Perthes (osteonecrose/necrose avascular, ocasionalmente associada a deslizamento da epífise femoral proximal) em crianças tratadas com hormônio de crescimento. Casos foram relatados com Genotropin®.

#### b) Reações adversas registradas no estudo de fase III (Estudo Ceres)

Ao longo do estudo, foram registrados efeitos adversos (EAs) em um total de 85 participantes, sendo a percentagem de participantes com pelo menos um EA semelhante entre os grupos de tratamento: 87,8 % no grupo Cristália e 87,5 % no grupo Genotropin®. Não se verificaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos face à incidência global de EAs, número mediano de EAs ou incidência de EAs com relação possível, provável ou definida com a medicação. A intensidade dos EAs foi também semelhante entre os grupos de tratamento, sendo a maioria dos EAs reportados de intensidade moderada (79,8 % no grupo Cristália e 73,3 % no grupo Genotropin®). Apesar de uma alta incidência de EAs no presente estudo, pode observar-se que a relação causal da maioria dos EAs reportados em ambos os grupos foi classificada como "improvável" (49,4 % no grupo Cristália vs. 62,0 % no grupo Genotropin®). Adicionalmente, é de salientar que a grande maioria de EAs foram resolvidos sem sequelas (94,0 % no grupo Cristália vs. 92,0 % no grupo Genotropin®), apenas 1,7 % conduziram à hospitalização (grupo Cristália) e nenhuma morte ou descontinuação devido a EAs foram observadas durante o estudo. Cinco EAGs (2,1 %) foram observados no grupo Cristália, sendo 3 em uma paciente com craniofaringioma em que foi relatada a progressão da porção cística do tumor em 3 ocasiões. Apesar destes relatos terem sido considerados de relação possível com a medicação, a progressão desse tumor benigno pode acontecer mesmo sem o uso concomitante do hormônio do crescimento e os dados da literatura são inconclusivos quanto à relação causal entre progressão de um craniofaringioma e uso do hormônio de crescimento. Quanto à imunogenicidade, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento em termos da incidência de anticorpos durante o período de tratamento. Em nenhum grupo se observou a presença de anticorpos neutralizantes. A tabela 13 mostra as reações adversas registradas no Estudo Ceres classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência para crianças e adultos separadamente, usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ); não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 13: Reações adversas com causalidade relacionada (possível, provável ou definida) com o produto CRISCY®**

| Classe de sistema de órgãos                                | Muito comum ( $\geq 1/10$ ) | Comum ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ) | Incomum ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )                     | Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ) | Muito raro ( $< 1/10.000$ ) |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|-----------------------------|
| Doenças do sistema nervoso                                 |                             | Cefaleia                          |  |  |                             |
| Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos     |                             |                                   | Dores nas extremidades, artralgia, dor cervical, dorsalgia |  |                             |
| Doenças endócrinas   |                             |                                   | Hiperglicemia  |  |                             |
| Doenças gastrointestinais                                  |                             |                                   | Náusea, dor abdominal, vômito                              |  |                             |
| Afecções oculares  |                             | Edema palpebral                   |  |  |                             |
| Perturbações gerais e alterações no local da administração |                             |                                   | Dor no local da aplicação                                  |  |                             |
| Doenças renais e urinárias                                 |                             |                                   | Infecção do trato urinário                                 |  |                             |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                   |                             |                                   | Trombocitose   |  |                             |

**Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

A superdose aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue) e, subsequentemente, em hiperglicemia (aumento da glicose no sangue). A superdose em longo prazo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos de excesso de hormônio de crescimento.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III - DIZERES LEGAIS**

**Reg. MS nº 1.0298.0509**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446**

**CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



**RM\_0509\_02**