CRISCY®
somatropina

Pó Liofilizado para Solução Injetável

4 UI, 12 UI, 16 UI e 30 UI

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CRISCY®
Somatropina

CRISCY® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao GENOTROPIN. O desenvolvimento do CRISCY® demonstrou que ele é comparável ao GENOTROPIN em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÕES
Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI (1,33 mg):
Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável e 1 frasco-ampola de solução diluente;

Pó Liofilizado para Solução Injetável 12 UI (4,00 mg):
Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável e 1 frasco-ampola de solução diluente;

Pó Liofilizado para Solução Injetável 16 UI (5,33 mg):
Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável e 1 frasco-ampola de solução diluente;

Pó Liofilizado para Solução Injetável 30 UI (10,13 mg):
Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável e 1 frasco-ampola de solução diluente;

USO SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola do produto contém:

	4 UI	**12 UI**	**16 UI**	**30 UI**
Substância-ativa: somatropina	1,33 mg	4,00 mg	5,33 mg	10,13 mg
Excipientes: glicina, fosfato de sódio dibásico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.				

Cada frasco-ampola da solução diluente contém:

	1,0 mL	**1,9 mL**
álcool benzílico	0,0086 mL	0,01634 mL
água para injetáveis	q.s.p.	q.s.p.

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 lípides (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:

- As 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 Genotropin® foi usado em tais pacientes.

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

Criscy® é um medicamento biossimilar (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 estrógeno

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 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 Padre 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 1° 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
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 fluidos (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 / dissecção 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 estiver amamentando.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos

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

Cuidados de conservação.

As concentrações de 4 UI, 12 UI,16 UI e 30 UI possuem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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 em geladeira (de 2 a 8 °C), protegido da luz. **Não congelar.**

A solução diluente deve ser conservada em sua embalagem original, fechado, junto ao produto, nas prateleiras da geladeira. **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 em geladeira (de 2 a 8 °C), protegido da luz. **Não congelar.**

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

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/m² área da superfície corpórea	UI/m² área da superfície corpórea
Deficiência do hormônio de crescimento em crianças[1]	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[2]	0,035	0,10	1,0	3,0
Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional[3]	0,035	0,10	1,0	3,0
Baixa estatura idiopática	Até 0,067	Até 0,2	Até 2,0	Até 6,0

[1] Doses maiores podem ser utilizadas.
[2] 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.
[3] 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	mg/dia	UI/ dia dose de	mg/ dia dose de

	dose inicial	dose inicial	manutenção que raramente excede	manutenção que raramente excede
Deficiência do hormônio de crescimento em adultos[1]	0,45 – 0,90	0,15 – 0,30	4	1,33

[1] 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 que 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.

Reconstituição:
O produto deve ser reconstituído com a solução diluente.

Instruções para reconstituição:
Para reconstituir o produto deve-se retirar exatamente 1,0 mL (para CRISCY® 4 UI, 12 UI e 16 UI) ou 1,9 mL (para CRISCY® 30 UI) da solução diluente com uma seringa estéril, injetando-o dentro do frasco de CRISCY®, direcionando o jato para a parede do frasco, fazendo movimentos leves e circulares no frasco. Não agitar vigorosamente. Soluções turvas ou com partículas não devem ser utilizadas.

Após o pó liofilizado ter sido dissolvido em 1,0 mL (para CRISCY® 4UI, 12 UI e 16 UI) ou 1,9 mL (para CRISCY® 30 UI) da solução diluente, as soluções finais terão 1,33 mg (4 UI), 4,0 mg (12 UI), 5,33 mg (16 UI) e 10,13 mg (30 UI) de somatropina por mL, respectivamente.

Utilize somente a quantidade recomendada da solução diluente (1,0 mL – para o CRISCY® 4 UI, 12 UI e 16 UI, ou 1,9 mL – para o CRISCY® 30 UI). O diluente restante no frasco-ampola da solução diluente deverá ser descartado.

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 preparo e aplicação com a seringa:

***Importante:** devem ser utilizadas agulhas 26G x 13mm, 31G x 6mm ou 30G x 8mm para a aplicação de injeção subcutânea.

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.

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

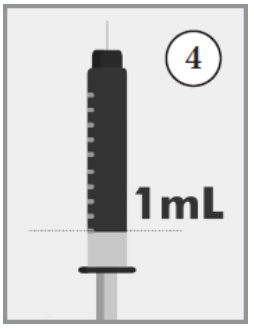
Reúna todo o material (frascos, seringas, algodão, álcool 70% e agulhas) necessário e lave as mãos antes de iniciar o processo.

1. Retirar a tampa plástica do frasco-ampola da solução diluente e limpar a tampa de borracha com algodão umedecido com álcool 70% antes de introduzir a agulha*.

2. Pegar o frasco-ampola da solução diluente:
Para CRISCY® 4 UI, 12 UI ou 16 UI: Introduzir a agulha da seringa através da tampa de borracha e retirar 1,0 mL do diluente.
Para CRISCY® 30 UI: Introduzir a agulha da seringa através da tampa de borracha e retirar 1,9 mL do diluente.
Virar o frasco-ampola de ponta cabeça para retirar o diluente com a seringa reta.

3. Pode ser necessário fazer um movimento na diagonal para completar a quantidade recomendada na seringa.

4. Certifique-se de que a quantidade de diluente na seringa está conforme a recomendação do menisco
(Para CRISCY® 4 UI, 12 UI e 16 UI: 1,0 mL e para CRISCY® 30 UI: 1,9 mL).



5. Assegurar-se que as bolhas de ar foram retiradas segurando a seringa com a agulha virada para cima e dando pequenos toques na seringa com o dedo indicador até que todas as bolhas se juntem no topo.
Empurrar lentamente o êmbolo da seringa para retirar todas as bolhas de ar até que haja uma pequena gota de líquido na extremidade da agulha.

6. Retirar a tampa plástica do frasco-ampola do CRISCY® e limpar a tampa de borracha com algodão umedecido de álcool 70% antes de introduzir a agulha.

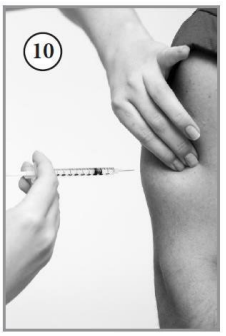
7. Introduzir a agulha com o diluente através da tampa de borracha do frasco-ampola de CRISCY® e injetar o diluente lentamente contra a parede de vidro para evitar a formação de espuma.

8. Diluir a solução através de movimentos rotativos suaves, até o conteúdo estar completamente dissolvido.
NÃO AGITAR VIGOROSAMENTE.
Se a solução estiver turva ou contiver partículas, não utilizar. O conteúdo deve ser límpido, isento de partículas e incolor a levemente amarelado após a preparação.

9. Com seringa e agulha novas*, retirar a dose calculada para o paciente.

Repetir os passos da **etapa 5**, agora para a solução já diluída de CRISCY®.

10. Limpar a pele no local de aplicação com novo algodão umedecido com álcool 70%, fazendo movimento circular de dentro para fora. Esperar secar e pinçar a pele formando uma dobra, introduzir a agulha em um ângulo reto (90 graus), como indicado na figura, e injetar lentamente o medicamento. Contar 5 segundos antes de retirar a agulha.



Assista a um filme explicativo capturando imagem do QR Code ao lado.

- **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 deve-se utilizar uma nova seringa com agulha e repetir o processo a partir da etapa 9, até que o frasco-ampola já preparado não tenha mais conteúdo para novas administrações.
- 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.
- Caso haja dificuldade em retirar volume suficiente do frasco com medicação reconstituída, pode ser necessária a abertura de um novo frasco para completar a dose. Neste caso, contatar um profissional de saúde para instruções.
- Coloque todas as seringas usadas, bem como os frascos-ampola 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).

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.

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 osteonecrose/necrose avascular (incluindo síndrome de Legg-Calvé-Perthes) 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 (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥ 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 (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥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

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446
Registro: 1.0298.0509

Registrado e produzido por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

RM_0509_04

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/05/2026	—	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Adequação a RDC nº 768/22	VP/VPS	Pó Liofilizado para SoluçãoInjetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI
22/08/2025	1134769/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Adequação a RDC nº 768/22	VP/VPS	Pó Liofilizado para SoluçãoInjetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI

12/09/2024	1257703/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	4- O que devo saber antes de usar esse medicamento 5 - Advertências e precauções	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI
12/11/2021	4486747/21-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	3.Quando não devo usar este medicamento? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 9.Reações adversas	VP/VPS	Pó Liofilizado para SoluçãoInjetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI

23/04/2021	1557615/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações adversas 6.Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Disponibilização da versão para destinação institucional	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI
22/05/2010	1612845/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	6. Como devo usar este medicamento?	VP	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI

03/12/2019	3335096/19-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão inicial de texto de bula **Notificação realizada para disponibilização em Bulário Eletrônico*	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI
14/11/2019	3147619/19-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI

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

CRISCY® REFIL CANETA é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao GENOTROPIN. O desenvolvimento do CRISCY® REFIL CANETA demonstrou que ele é comparável ao GENOTROPIN em termos de qualidade, segurança e eficácia.

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 PREFERENCIALMENTE COM A CANETA APLICADORA CRISPEN.

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola do produto Criscy® REFIL CANETA contém:

	30 UI
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:

	2,0 mL**
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 lípides (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® REFIL CANETA 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.

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

CRISCY® REFIL CANETA é um medicamento biossimilar (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® REFIL CANETA.

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® REFIL CANETA.

Uso de terapia oral com estrógeno

Se uma mulher que toma somatropina iniciar a terapia oral com estrogênios, a dose de Criscy® REFIL CANETA, 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® REFIL CANETA 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® REFIL CANETA .

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® REFIL CANETA deve ser acompanhado de dieta com restrição calórica. Ocorrendo piora da escoliose (curvatura lateral da coluna vertebral) durante o uso de CRISCY® REFIL CANETA , 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® REFIL CANETA , 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® REFIL CANETA .

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® REFIL CANETA 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 1° 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
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 fluidos (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 / dissecção 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.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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® REFIL CANETA.

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.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos

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

Cuidados de conservação.

Antes da reconstituição:
O CRISCY® REFIL CANETA 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® REFIL CANETA deve ser mantido em sua embalagem original, deve ser conservado fechado em geladeira (de 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® REFIL CANETA reconstituído apresenta-se como uma solução límpida, com todo o conteúdo dissolvido, isenta de partículas e incolor a levemente amarelada. Deve ser conservado em geladeira (de 2 a 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 preferencialmente com a caneta injetora CrisPEN.

Em caso de uso com seringa de insulina, verifique a tabela **12: Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades** no item 2.4 da Instruções para preparo e aplicação com a seringa.

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® REFIL CANETA 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/m² área da superfície corpórea**	**UI/m² área da superfície corpórea**
Deficiência do hormônio de crescimento em crianças[1]	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[2]	0,035	0,10	1,0	3,0
Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional[3]	0,035	0,10	1,0	3,0
Baixa estatura idiopática	Até 0,067	Até 0,2	Até 2,0	Até 6,0

[1] Doses maiores podem ser utilizadas.
[2] 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.
[3] 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

	UI/dia	mg/dia	UI/ dia dose de	mg/ dia dose de
Indicação	**dose inicial**	**dose inicial**	**manutenção que raramente excede**	**manutenção que raramente excede**
Deficiência do hormônio de crescimento em adultos[1]	0,45 – 0,90	0,15 – 0,30	4	1,33

[1] 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® REFIL CANETA em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação do Criscy® REFIL CANETA 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 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 liófilo 10 mg (30 UI) + diluente).
* Use somente com frasco-ampola contendo pó liofilizado para solução injetável de CRISCY® REFIL CANETA (somatropina) 10 mg (30 UI) e seu respectivo carpule contendo o diluente.
* Pacientes com deficiência visual devem utilizar o CRISCY® REFIL CANETA somente com a ajuda de alguém treinado para preparo e aplicação do medicamento.

Componentes do CRISCY® refil caneta (Figura 1)

Figura 1

ETAPA 1 – Verificação dos materiais necessários para a administração de Criscy® REFIL CANETA
- 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® REFIL CANETA 10 mg (30 UI) - Pó Liófilo 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 a 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 (Figura 2) protetora do frasco-ampola e descarte no lixo apropriado para pérfuro-cortantes (vide item 7.3).

2.2. Limpe a borracha no topo do frasco com algodão embebido em álcool 70%.

(Figura 2)

- Carpule diluente

2.3. Retire a etiqueta externa e descarte no lixo. A etiqueta interna deve permanecer no carpule (Figura 3).

2.4. Limpe a borracha na parte superior do carpule com algodão embebido em álcool líquido 70%.

Figura 3

- Dispositivo CrisREC

2.5. Retire o selo de esterilidade da embalagem e descarte no lixo (Figura 4).

Cuidado: Não tente remover o dispositivo da embalagem.

Cuidado: O selo de esterilidade só deve ser retirado no momento da execução do procedimento.

Figura 4

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 contém 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 duplo "clique" confirmando que está **totalmente** encaixado.

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

Frasco-ampola

Figura 5

3.2. Retire a embalagem externa do **CrisREC** com uma mão enquanto segura o frasco com a outra mão. Descarte a embalagem no lixo (Figura 6).

Cuidado: Só é possível a remoção da embalagem externa do CrisREC após a total fixação do dispositivo ao frasco-ampola (item 3.1).

Figura 6

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 (parte acrílica) no sentido anti-horário (Figura 7) 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. Sempre segurando no suporte (verde) (Figura 8).
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.

Figura 7

Figura 8

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

Figura 9

5.1. Segure o dispositivo no ângulo de 180° (horizontal) e empurre lentamente (mínimo de 25 segundos) a haste do êmbolo para transferir todo o conteúdo do diluente para o frasco ampola (figura 9).
Você sentirá alguma resistência. Solte a haste do êmbolo após a conclusão da transferência.

Cuidado: Para evitar a formação de espuma, sempre realize a transferência lentamente (mínimo 25 segundos).

Figura 10

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 circulares suaves, até o conteúdo estar completamente dissolvido (Figura 10). **NÃO AGITAR VIGOROSAMENTE. Todo o processo deve ser feito com calma e lentamente.**
5.4. Verifique se o conteúdo está completamente dissolvido. O conteúdo deve ser límpido, praticamente isento de partículas e incolor ou levemente amarelado após a preparação
5.5. O processo de transferência pode levar a formação de espumas. Em caso de formação de espuma, aguardar de 3 a 5 minutos até a sua redução. Em casos de um excesso de espuma, aguardar 24 horas com o medicamento na geladeira. Isso facilita a aspiração.

Nota: Se a solução estiver turva/ esbranquiçada ou contiver partículas, não utilizar e ligue para o serviço de atendimento ao cliente (SAC).

ETAPA 6 – Transferindo a solução de Criscy® REFIL CANETA **com o diluente de volta para o carpule**

6.1. Pressione a haste contra o êmbolo para garantir que todo o conteúdo de solução seja posteriormente transferido a partir do frasco e, ainda pressionando a haste, vire o **CrisREC** para baixo para que o frasco ampola de Criscy fique por cima (figura 11);

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

Figura 11

6.2. Inicie a transferência puxando LENTAMENTE a haste do êmbolo para baixo. **Logo no início do movimento pode haver formação de bolha**, quando isso acontecer, mantenha a mesma posição e pressione de volta lentamente a haste para cima para remover a bolha. Após, seguir com a transferência puxando LENTAMENTE a haste para baixo até que ela pare e perceba-se uma resistência (figura 12). O líquido deve ser transferido para o carpule. Caso tenha liquido remanescente no frasco, empurre a haste e repita o procedimento de puxar para que todo o conteúdo seja transferido.

Nota: O procedimento de puxar deve ser lento e deve durar em média 2 minutos.

Quando sentir a resistência do dispositivo, pare de puxar e mantenha a haste do êmbolo pressionada, até o limite, por 15 segundos. Esse procedimento auxilia que o conteúdo seja transferido.

Figura 12

6.3. 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 **6.2**
Nota: se uma grande bolha de ar não for removida após 5 tentativas, ligue para o serviço de atendimento ao cliente (SAC), que irá auxiliar no procedimento de remoção de bolha, sendo que a mesma não causa prejuízo ao tratamento.

Figura 13

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 no sentido anti-horário (Figura 13). 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 (Figura 14).
Nota: Uma pequena gota de Criscy® pode ser visível dentro da abertura do suporte do carpule.

Figura 14

7.3. Para descarte dos componentes do CrisREC, enrosque, no sentido horário,a unidade de transferência ao suporte do carpule do CrisREC (verde) com frasco-ampola vazio anexado. 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.

Figura 15

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 (Figura 15).

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® REFIL CANETA **reconstituído deve ser utilizado preferencialmente 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 para uso preferencial na caneta injetora CrisPEN.**
A caneta CrisPEN não está contida na embalagem de CRISCY® REFIL CANETA.
Consulte o local onde efetuou a compra ou entre em contato o SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor) ou ligue para o Programa de Suporte ao Paciente 0800 000 6565 para informações de aquisição da sua CrisPEN.

Nas situações em que não for possível usar a caneta aplicadora Crispen (como perda ou quebra), é possível administrar o produto com uma seringa apropriada (ex. seringa de insulina). Caso seja usada uma seringa de insulina, a dose de Criscy®® deve ser calculada conforme a equivalência apresentada na **Tabela 12: Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades.**

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

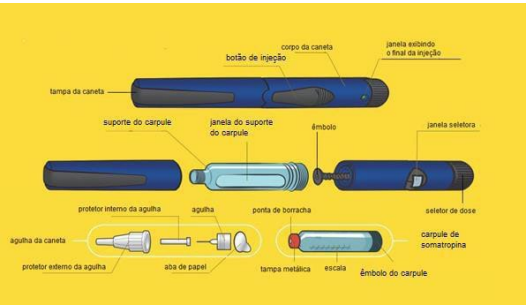
Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar **CrisPEN**.

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 Criscy®® (somatropina) 10 mg (30 UI) – kit de reconstituição "Criscy®® refil caneta".**
- **CrisPEN** é projetado para uso com agulhas descartáveis 31G, 5mm / 32G, 4mm/ 31G, 8mm.
  NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS.
- 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 (Figura 1)



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

Figura 1

ETAPA 1 - Instalação do carpule e agulha da caneta

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 a verificação disponha os componentes de uma forma fácil para o preparo.

1.1. Retire a tampa da caneta (Figura 2)

Figura 2

1.2. Desrosqueie o suporte do carpule do corpo da caneta girando no sentido anti-horário (Figura 3).

Figura 3

1.3. Rosquear o êmbolo até sentir uma leve resistência (Figura 4)
Nota: O êmbolo permanecerá a uma altura de aproximadamente 1,5 cm do corpo da caneta. Ainda com o suporte desencaixado (antes de inserir o carpule) verificar se o indicador de dispensação está verde. Caso não esteja, realizar um disparo com o botão de aplicação.

Figura 4

1.4. Limpe a tampa de borracha do carpule contendo Criscy® REFIL CANETA 10 mg (30 UI) (solução reconstituída) com o algodão embebido em álcool líquido 70% (Figura 5).

Figura 5

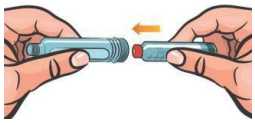


Figura 6

1.5. Verifique se o carpule contento Criscy® REFIL CANETA 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 (Figura 6).

1.6. Anexe o suporte do carpule cuidadosamente ao corpo da caneta girando no sentido horário até sentir que está bem firme e ouvir um clique suave (Figura 7).

Figura 7

Figura 8

1.7. Remova a aba de papel da proteção externa da agulha (Figura 8).
Nota: Não utilizar a agulha caso o lacre de proteção esteja violado.

Figura 9

1.8. Insira a agulha com sua proteção externa no suporte do carpule girando no sentido horário até o travamento (Figura 9).

Figura 10

1.9. Remova a proteção externa da agulha. Guarde-a para a remoção da agulha após a conclusão do processo de injeção (Figura 10).

1.10. Remova a proteção interna da agulha (Figura 11) e descarte no lixo destinado a perfuro cortantes (vide item 5.1).

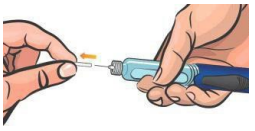


Figura 11

Cuidado: 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 (Figura 12).

Figura 12

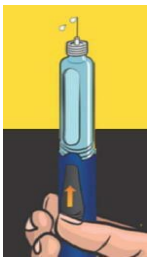


Figura 13

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 (Figura 13). Faça isso até que o êmbolo da caneta (preto) encoste no pistão do carpule.
Obs: Para garantir a eliminação total do ar, é necessário observar a saída contínua de 3 a 4 gotas, assegurando que a caneta está pronta para uso e que a agulha não apresenta obstrução. Caso não observe a saída das gotas repita as etapas 2.1 e 2.2 ou remova a agulha de acordo com a etapa 6.1 e depois repita as etapas 1.7 a 2.2.
Prepare seu CrisPEN a cada troca de carpule.

ETAPA 3 – Injetando uma dose

3.1. Gire o seletor de dose para a dose desejada (Figura 14). 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.

Figura 14

3.2. Selecione o local de aplicação desejado de acordo com a figura abaixo, 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 (Figura 15). Variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia (diminuição localizada da gordura corporal).

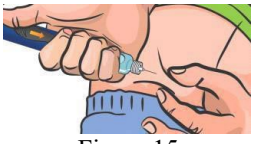


Figura 15

3.3. Mantenha o botão de liberação pressionado por 10 segundos, mesmo que o ponto verde já tenha surgido no visor (figura 16 e 17). Solte o botão de liberação, desfaça a prega desfaça a prega cutânea e retire a agulha da pele.

Nota: 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.

Figura 16

Figura 17

Nota: Logo após a retirada da agulha da pele, esta deve ser removida da caneta, para evitar vazamento e perda de produto, conforme orientação da etapa abaixo.

ETAPA 4 – Removendo a agulha

4.1. Após a remoção da agulha da pele, coloque a proteção externa da agulha na agulha (Figura 18). 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: Não reutilizar a agulha após o uso, pois há risco de contaminação e acidentes.

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

Figura 18

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 (Figura 19). 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.

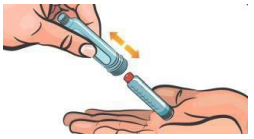


Figura 19

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 "perfurocortantes" 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.

Instruções para preparo e aplicação com a seringa:

Nas situações em que não for possível usar a caneta aplicadora Crispen, é possível administrar o produto com uma seringa apropriada, graduada em UI (ex. seringa de insulina). A dose de Criscy® REFIL CANETA deve ser calculada conforme a equivalência apresentada na **Tabela 12: Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades**.
O processo de reconstituição não muda.

Assista a um filme explicativo com a seringa capturando a imagem do QR Code ao lado.

QR CODE

ETAPA 1 – Verificação dos materiais necessários para a administração de Criscy®®
- Lave as mãos e confira os itens necessários: seringa de insulina, carpule de Criscy® REFIL CANETA (somatropina) 10 mg (30 UI) (solução reconstituída), algodão embebido com álcool líquido 70%
Aviso: Usar o dispositivo com as mãos sujas pode causar contaminação e possivelmente infecção.

- **Seringa e agulha (preferencialmente de 6 mm) de insulina**
- ☐ Confirmar se o produto está na data de validade.

- Após a verificação, coloque todos os componentes necessários em cima da mesa: carpule de Criscy® REFIL CANETA (somatropina) 10 mg (30 UI) (solução reconstituída), seringa de insulina, algodão e álcool 70%

ETAPA 2 – Aplicação do Criscy® com seringa

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

2.2. Verifique se o carpule contendo Criscy® REFIL CANETA 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.

2.3. Introduza a agulha da seringa através da tampa de borracha do carpule de Criscy® REFIL CANETA (figura 1).

2.4. **Para a conversão da dose para a seringa de insulina, consulte a Tabela 12: Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades.**

Vire o carpule de cabeça para baixo e aspire a solução, retirando a dose total necessária de Criscy® reconstituído, de acordo com a tabela de conversão de dose.

(Imagem ilustrando a aspiração do carpule)

Figura 1

Tabela 12: Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades

CRISCY®® REFIL CANETA		
Prescrição de Criscy®® em mg	**Prescrição de Criscy®® em UI**	**Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades**
0,1	0,3	2
0,2	0,6	4
0,3	0,9	6
0,4	1,2	8
0,5	1,5	10
0,6	1,8	12
0,7	2,1	14
0,8	2,4	16
0,9	2,7	18
1,0	3,0	20
1,1	3,3	22
1,2	3,6	24
1,3	3,9	26
1,4	4,2	28
1,5	4,5	30
1,6	4,8	32
1,7	5,1	34
1,8	5,4	36
1,9	5,7	38
2,0	6,0	40
2,1	6,3	42
2,2	6,6	44
2,3	6,9	46

2,4	7,2	48
2,5	7,5	50
2,6	7,8	52
2,7	8,1	54
2,8	8,4	56
2,9	8,7	58
3,0	9,0	60
3,1	9,3	62
3,2	9,6	64
3,3	9,9	66
3,4	10,2	68
3,5	10,5	70
3,6	10,8	72
3,7	11,1	74
3,8	11,4	76
3,9	11,7	78
4,0	12,0	80
4,1	12,3	82
4,2	12,6	84
4,3	12,9	86
4,4	13,2	88
4,5	13,5	90
4,6	13,8	92
4,7	14,1	94
4,8	14,4	96
4,9	14,7	98
5,0	15,0	100

2.5. Retire as bolhas de ar da seringa com a agulha virada para cima e dando pequenos toques até que todas as bolhas se juntem no topo. Empurre lentamente o êmbolo para retirar todas as bolhas de ar até que haja uma pequena gota de líquido na extremidade da agulha.

2.6. Limpe a pele no local de aplicação com novo algodão umedecido com álcool 70%, fazendo movimento circular de dentro para fora. Espere secar e pince a pele formando uma dobra.

2.7 Introduza a agulha (preferencialmente de 6 mm) em um ângulo de 90 graus (45 graus para agulhas de 8 mm ou mais) como indicado na figura 2 e injete lentamente o medicamento. Conte 10 segundos antes de retirar a agulha.

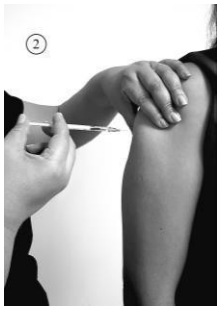


Figura 2

2.8 Armazenar o carpule de Criscy® REFIL CANETA reconstituído, após uso, na caixa original do produto encaixado no suporte, de forma que fique firme, em refrigerador entre 2° C e 8° C. O produto irá expirar em 28 dias após a data de reconstituição (data escrita no carpule - item 8.1).

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

Nota: Não reutilizar a agulha após o uso, pois há risco de contaminação e acidentes.
Nota: Agulhas usadas e seringas vazias de somatropina são classificados como resíduos potencialmente perigosos. Mantenha-os fora do alcance das crianças e animais.

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).

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.

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 osteonecrose/necrose avascular (incluindo síndrome de Legg-Calvé-Perthes) 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 (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥ 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 (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥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		

c) Reações adversas registradas na experiência pós-comercialização com CRISCY® REFIL CANETA **30 UI (somatropina) refil caneta.**
Frequência desconhecida (não foi possível estimar com os dados disponíveis):
Distúrbios no local de aplicação: Dor, edema, equimose, hematoma e sangramento.

Gerais: Alteração da cor da pele; cefaleia; cisto; dor de ouvido; dor no pescoço; eritema; faringite; hepatomegalia; miliária; parestesia; peso aumentado; tontura e urticária.

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

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446
Registro: 1.0298.0509

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

RM_0509_05

Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Nº Expediente**	**Assunto**	**Data de Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP /VPS)**	**Apresentações relacionadas**
16/10/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Intrução de uso CrisREC: ETAPA 3 – Anexando o dispositivo CrisREC ao frasco-ampola ETAPA 4 – Anexando o carpule diluente ETAPA 5 – Misturando o frasco-ampola de Criscy® com o diluente ETAPA 6 – Transferindo a solução de Criscy® REFIL CANETA como diluente de volta para o carpule Instrução de uso CrisPEN: ETAPA 1 - Instalação do carpule e agulha da caneta ETAPA 2 – Preparando dosagem da sua CrisPEN	VP/VPS	Criscy® Refil Caneta Pó Liofilizado para Solução Injetável 30 UI

11/05/2026	0455533/26-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Adequação a RDC nº 768/22	VP/VPS	Criscy® Refil Caneta Pó Liofilizado para Solução Injetável 30 UI
22/08/2025	1134769253	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Adequação a RDC nº 768/22	VP/VPS	Criscy® Refil Caneta Pó Liofilizado para Solução Injetável 30 UI

12/09/2024	1257703/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Identificação do medicamento 4- O que devo saber antes de usar esse medicamento 5 – Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento 6 – Como devo usar esse medicamento 8- Quais os males que esse medicamento pode me causar 5 - Advertências e precauções 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento 8 - Posologia e modo de usar 9 -reações adversas	VP/VPS	Criscy® Refil Caneta Pó Liofilizado para Solução Injetável 30 UI

11/05/2023	0477855/23-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	----	---	---	Atualização editorial na bula apresentação Criscy® 30 UI – Refil Caneta: Item: INSTRUÇÕES PARA APLICAÇÃO COM A CANETA INJETORA Crispen Inclusão de novo QR Code que dá acesso ao vídeo sobre Instruções de uso do Refil, CrisREN e caneta, CrisPEN	VP/VPS	30 UI PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + CAR VD TRANS DIL X 2,0 ML + ADAPT
03/03/2023	0214582/23-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	----	---	---	Nova Apresentação Criscy® 30 UI – Refil Atualizações editoriais: Inclusão do símbolo de marca registrada (®) ao nome do produto Criscy®.	VP/VPS	30 UI PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS + CAR VD TRANS DIL X 2,0 ML + ADAPT

10/11/2021	4486747/216	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/12/2021	8531998/21-8	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	19/09/2022	3.Quando não devo usar este medicamento? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 9.Reações adversas	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30 UI
23/04/2021	1557615/21-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações adversas 6.Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Disponibilização da versão para destinação institucional	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30UI

22/05/2010	1612845/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	6. Como devo usar este medicamento?	VP	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI /30UI
03/12/2019	3335096/19-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão inicial de texto de bula **Notificação realizada para disponibilização em Bulário Eletrônico*	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30UI
14/11/2019	3147619/19-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI / 16 UI / 30UI