CRISCY® REFIL CANETA
somatropina

Pó Liofilizado para Solução Injetável
30 UI

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

☐ **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 o 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 5mg de somatropina.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

Crianças
No tratamento do distúrbio de crescimento em crianças devido à secreção insuficiente do hormônio de crescimento ou associado à síndrome de Turner.
No distúrbio de crescimento (altura atual < -2,5 DP e altura ajustada pelos dados dos pais < -1 DP) em crianças de baixa estatura nascidas PIG (pequenos para a idade gestacional), com peso e/ou estatura ao nascimento abaixo de -2 DP, que não apresentaram *catch-up* (recuperação do crescimento em altura < 0 DP durante o último ano) até os 4 anos de idade ou mais.
Pacientes que apresentam síndrome de Prader-Willi, com o objetivo de melhorar o crescimento e a composição corpórea. O diagnóstico da síndrome de Prader-Willi deve ser confirmado através de teste genético apropriado.

No tratamento de baixa estatura idiopática, que é definida como altura abaixo de 2 SDS da altura média para determinada idade e gênero, associada a taxas de crescimento que provavelmente não permitam alcançar a altura adulta normal em pacientes pediátricos, cujas epífises não estejam fechadas e cujo diagnóstico exclui outras causas de baixa estatura que possam ser observadas ou tratadas por outros meios.

Adultos
Na terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento acentuada. Insuficiência grave de hormônio de crescimento na idade adulta pode ser devido à doença hipofisária hipotalâmica conhecida e com deficiência de no mínimo um hormônio hipofisário que não seja a prolactina. Estes pacientes devem ser submetidos a um teste de estímulo com a finalidade de diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento. Em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento isolada desde a infância (sem evidência de doença hipofisária hipotalâmica ou irradiação craniana), são recomendados dois testes de estímulo, exceto para aqueles que apresentam baixa concentração de IGF-I (< 2 DP) que pode ser considerado o primeiro teste. O ponto de corte para o teste de estímulo deve ser rigoroso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
CRISCY®® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **CRISCY®** REFIL CANETA e GENOTROPIN®. A comparabilidade do **CRISCY®** REFIL CANETA e do medicamento comparador GENOTROPIN®, em termos de eficácia clínica, foi demonstrada no Estudo CERES, um Estudo Clínico de Fase III em pacientes com deficiência no crescimento.

ESTUDOS COMPARATIVOS
Estudo clínico de fase I - A farmacocinética e a farmacodinâmica do r-hGH fabricado pelo Cristália foi avaliada de forma comparativa ao r-hGH fabricado pelos Laboratórios Pfizer Ltda, Genotropin®, em um estudo fase 1 cruzado, randomizado, aberto, de dois tratamentos, dois períodos, duas sequências e dose única subcutânea, em voluntários adultos, sadios, de ambos os gêneros. O estudo clínico fase 1 teve como parâmetro primário a comparação da farmacocinética dos produtos após administração de dose única subcutânea de 12,8 UI de r-hGH e como secundários, a comparação dos perfis farmacodinâmicos dos biomarcadores IGF-1 e IGFBP-3, avaliação de segurança pelos relatos de ocorrência e intensidade de eventos adversos e pela avaliação da tolerância local pela inspeção visual do local e relato de dor local (**Ver item 3. Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas para mais informações**).
Ref: Toffoletto O, Afiune J, Thiemann JE, Khandave SS, Patel S, Rodrigues DG. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation between a new biosimilar and reference recombinant human growth hormone. Growth Horm IGF Res. outubro de 2016;30–31:31–6.

Estudo clínico de fase III (Estudo Ceres)
O estudo clínico de fase III (Estudo Ceres), de não inferioridade, nacional, multicêntrico, randomizado, investigador-cego, com grupo controle ativo, teve como objetivo primário avaliar a eficácia do r-hGH Cristália comparado ao Genotropin®, após 12 meses de tratamento em crianças pré-púberes, com distúrbio no crescimento devido à deficiência do hormônio do crescimento e sem histórico de tratamento anterior. O desfecho de eficácia primário foi à diferença da velocidade de crescimento (VC) entre os grupos de tratamento e o desfecho de eficácia secundário foi à variação do escore z de altura (escore z de altura após 12 meses de tratamento - escore z de altura no início do tratamento). Os participantes no estudo foram randomizados em uma proporção 1:1 para rhGH Cristália (33 µg/kg/dia) ou Genotropin® (33 µg/kg/dia). A randomização foi estratificada por idade (corte: <10 anos; >10 anos de idade) e teste de estímulo de GH (corte: ≤ 5 ng/mL; >5 e ≤7 ng/mL). Os grupos de tratamento foram comparáveis em termos das características demográficas e antropométricas basais e dos resultados do teste de estímulo de GH basal, diferindo significativamente em termos dos valores médios da altura do pai (superior no grupo Cristália). Apesar desta diferença, os grupos não diferiram significativamente em termos do escore z para o alvo familiar, cujo cálculo tem como base a altura do pai, bem como a altura da mãe. A velocidade média de crescimento após 12 meses de tratamento foi de 9,7 cm/ano no grupo Cristália e de 9,5 cm/ano no grupo Genotropin®. De acordo com o modelo ANCOVA que considerou o tratamento, o teste GH (≤5 ng/mL vs. >5 e ≤7 ng/mL) e a idade (≤10 vs > 10 anos) como covariáveis, a diferença média estimada entre os grupos foi 0,16 cm/ano, favorável ao grupo Cristália, com um intervalo de confiança de 95 % a variar entre -0,72 cm/ano e 1,03 cm/ano. Uma vez que o limite inferior do intervalo de confiança a 95 % não excede a margem de δ = -2 cm/ano estabelecida, a não inferioridade foi verificada para o grupo Cristália. A mesma conclusão é obtida considerando as populações ITT e PP e com base nas análises de sensibilidade. Similarmente, o escore Z, 12 meses após o início do tratamento foi considerado semelhante entre os grupos de tratamento, independentemente do método de análise e população (ITT e PP), provando-se a não inferioridade do r-hGH Cristália.

Tabela 1 – Velocidade de crescimento após 12 meses – População ITT (desfecho primário)

		ANCOVA[a)] RhGH Cristália® (n=49)	Genotropin® (n=48)	ANCOVA[b)] RhGH Cristália® (n=49)	Genotropin® (n=48)	ANCOVA[c)] RhGH Cristália® (n=49)	Genotropin® (n=48)
LOCF	**VC na V6 (cm/ano)**						
	N	49	48	49	48	49	48
	Média	9.69	9.47	9.69	9.47	9.69	9.47
	Mediana	9.41	9.69	9.41	9.69	9.41	9.69
	Desvio padrão	2.59	1.53	2.59	1.53	2.59	1.53
	Mínimo	6.37	6.45	6.37	6.45	6.37	6.45
	Máximo	23.48	13.79	23.48	13.79	23.48	13.79
	Diferença entre médias	0.16	-	-	-	0.22	-
	IC 95% CI para a diferença de médias da VC entre grupos	-0.72 ; 1.03	-	-	-	-0.64 ; 1.08	-
Sem substituição de valores ausentes[d)]	**VC na V6 (cm/ano)**						
	N	45	43	45	43	45	43
	Média	9.41	9.41	9.41	9.41	9.41	9.41
	Mediana	9.31	9.65	9.31	9.65	9.31	9.65
	Desvio padrão	1.71	1.49	1.71	1.49	1.71	1.49
	Mínimo	6.37	6.45	6.37	6.45	6.37	6.45
	Máximo	15.28	13.79	15.28	13.79	15.28	13.79
	Diferença entre médias	-0.04	-	-	-	-0.00	-
	IC 95% CI para a diferença de médias da VC entre grupos	-0.73 ; 0.65	-	-	-	-0.68 ; 0.68	-

As células a cinza correspondem à análise principal do ensaio.
ITT (Intenção de tratar): constituída por todos os participantes que foram selecionados para o estudo, independente de terem concluído todas as avaliações previstas no protocolo.
LOCF: Last observation carried forward (foram considerados os dados da visita final do estudo/descontinuação, exceto para um participante que se considerou os dados da V5.)
[a)] ANCOVA com teste GH (<=5 vs >5 <=7) e idade (<=10 anos versus >10 anos) como covariáveis.
[b)] Como não foram identificadas associações estatisticamente significativas nas características de baseline não foi efetuado um modelo que considere a inclusão de outras covariáveis.
[c)] ANCOVA sem covariáveis.
[d)] Considerou-se valores ausentes para os pacientes que descontinuaram prematuramente.

Ref: *Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Estudo clínico para comparar o hormônio do crescimento humano recombinante Cristália (r-hGH Cristália) versus Genotropin® em crianças pré-púberes com déficit de crescimento devido à deficiência do hormônio do crescimento (Estudo Ceres). Código do estudo: CRT-076. Fase de desenvolvimento clínico: III.*

ESTUDOS CLÍNICOS - Realizados com produto biológico comparador Genotropin®
Deficiência do hormônio de crescimento em adultos (DGHa)
Genotropin® pó liófilo injetável foi comparado com placebo em seis ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 172 pacientes adultos com DGH. Estes ensaios incluíram um período de tratamento duplo cego de 6 meses, durante o qual 85 pacientes receberam Genotropin® e 87 pacientes receberam placebo, seguido por um período de tratamento aberto no qual os pacientes participantes receberam Genotropin® por um período de até 24 meses. Genotropin® foi administrado por injeção subcutânea diária numa dose de 0,04 mg/kg/semana no primeiro mês de tratamento e 0,08 mg/kg/semana nos meses seguintes. Alterações benéficas na composição corporal foram observadas no final do período de tratamento de 6 meses para os pacientes que receberam Genotropin® comparado aos pacientes que receberam placebo. A massa corporal magra, água

corporal total e relação massa magra/gorda aumentaram enquanto a massa corporal gorda total e a circunferência da cintura diminuíram. Estes efeitos na composição corporal foram mantidos quando o tratamento foi continuado além de 6 meses. A densidade mineral óssea diminuiu após 6 meses de tratamento, mas retornou aos valores basais após 12 meses de tratamento.

Deficiência do hormônio de crescimento em crianças (DGHc)

Dois estudos avaliaram a eficácia e segurança de Genotropin® em crianças com deficiência de hormônio de crescimento (DGH). Bierich, em 1987, avaliou 77 crianças, 49 sem tratamento prévio e 28 previamente tratadas com GH hipofisário. A dose de Genotropin® utilizada foi 12 UI/m^2 (superfície corpórea) /semana (4 mg/m^2/semana), por via subcutânea (SC), 6 vezes por semana. Nos pacientes virgens deste tratamento, a velocidade de crescimento aumentou de 3,7 cm/ano para 14,9 cm/ano nos primeiros 3 meses, estabilizando-se em 12 cm/ano. Nos pacientes previamente tratados, a taxa de crescimento de 5,6 cm/ano, aumentou para 10,7 cm/ano nos primeiros 3 meses e 8,5 cm/ano em 9 a 12 meses. Efeitos colaterais indesejáveis não foram observados em nenhum paciente.

Albertsson-Wikland et. al., 1988, avaliaram 51 crianças, 23 sem tratamento prévio (grupo A) e 28 previamente tratadas com GH hipofisário (grupo B). A dose de Genotropin® utilizada foi de 0,1 UI/Kg/dia (0,033 UI/Kg/dia ou 0,23 mg/Kg/semana). Os resultados observados foram: no grupo A, a velocidade de crescimento aumentou de 4,0 ± 1,1 cm/ano para 10,7 ± 2,3 cm/ano e no grupo B, aumentou de 3,0 ± 1,6 cm/ano para 10,9 ± 1,8 cm/ano. Estes resultados corresponderam a um ganho significativo de 1 DP na altura para a idade cronológica. Relação inversa foi demonstrada entre o ganho na velocidade de crescimento e idade cronológica, demonstrando, desse modo, que o início precoce da terapia, aumenta o ganho em altura.

PIG – Pequenos para a idade gestacional

Pacientes pediátricos nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) que não apresentaram *catch-up* até 2 anos de idade

A segurança e a eficácia de Genotropin® no tratamento de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) foram avaliadas em 4 ensaios clínicos randomizados, abertos, controlados. Os pacientes (faixa de idade de 2 a 8 anos) foram observados por 12 meses antes de serem randomizados para Genotropin® (duas doses diferentes em cada estudo, mais frequentemente 0,24 e 0,48 mg/kg/semana) como injeção subcutânea diária ou nenhum tratamento pelos primeiros 24 meses dos estudos. Após 24 meses nos estudos, todos os pacientes receberam Genotropin®.

Pacientes que receberam qualquer dose de Genotropin® apresentaram aumentos significativos no crescimento durante os primeiros 24 meses do estudo comparado com pacientes que não receberam tratamento (veja Tabela 2). Crianças que receberam 0,48 mg/kg/semana demonstraram melhora significativa no escore de desvio padrão da altura (SDS) comparado com crianças tratadas com 0,24 mg/kg/semana. Ambas as doses resultaram em aumento mais lento, porém constante, no crescimento entre os meses 24 e 72 (dados não mostrados).

Tabela 2. Eficácia de Genotropin® (produto biológico comparador) em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (média ± DP)

	Genotropin® (0,24 mg/kg/semana) n=76	Genotropin® (0,48 mg/kg/semana) n=93	Controle não tratado n=40
Escore de desvio da altura padrão (SDS)			
SDS basal	-3,2 ± 0,8	-3,4 ± 1,0	-3,1 ± 0,9
SDS aos 24 meses	-2,0 ± 0,8	-1,7 ± 1,0	-2,9 ± 0,9
Variação do SDS basal no mês 24	1,2[a] ± 0,5	1,7[a,b] ± 0,6	0,1 ± 0,3

[a] p = 0,0001 vs. grupo controle não tratado

[b] p = 0,0001 vs. grupo tratado com Genotropin® 0,24 mg/kg/semana

Em estudos clínicos com crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), doses de 0,033 e 0,067 mg/kg de peso corporal por dia têm sido usadas para tratamento até que alcancem a altura final. Em 56 pacientes que foram tratados continuamente e chegaram (próximo) à altura final, a alteração de altura média do início do tratamento foi de +1,90 SDS (0,033 mg/kg de peso corporal por dia) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso corporal por dia). Dados da literatura sobre crianças PIG não tratadas e sem *catch-up* inicial espontâneo sugerem um crescimento tardio de 0,5 SDS. Os dados sobre segurança em longo prazo ainda são limitados.

Síndrome de Turner

Dois ensaios clínicos abertos e randomizados avaliaram a eficácia e segurança de Genotropin® em pacientes com síndrome de Turner com baixa estatura. Os pacientes com síndrome de Turner foram tratados apenas com Genotropin® ou com Genotropin® associado à terapia hormonal (etinilestradiol ou oxandrolona). Um total de 38 pacientes foi tratado somente com Genotropin® nos dois estudos. No Estudo 055, 22 pacientes foram tratados por 12 meses e, no Estudo 092, 16 pacientes foram tratados por 12 meses. Os pacientes receberam Genotropin® numa dose entre 0,13 a 0,33 mg/kg/semana. Desvio padrão (SDS) de velocidade de crescimento e altura são expressos usando os padrões de Tanner (Estudo 055) ou Sempé (Estudo 092) para crianças normais da mesma idade, bem como o padrão Ranke (ambos os estudos) para pacientes com síndrome de Turner da mesma idade não tratados. Como observado na Tabela 2, os valores de SDS da velocidade de crescimento e da altura foram menores no período basal e após o tratamento com Genotropin®, quando os padrões normativos foram utilizados ao invés do padrão da síndrome de Turner.
Ambos os estudos demonstraram aumentos estatisticamente significativos a partir do basal, em todas as variáveis de crescimento linear (ou seja, velocidade de altura média, SDS de velocidade de crescimento e SDS de altura) após tratamento com Genotropin® (veja Tabela 3). A resposta de crescimento linear foi maior no Estudo 055, no qual os pacientes foram tratados com uma dose maior de Genotropin®.

Tabela 3. Parâmetros de crescimento (média ± DP) após 12 meses de tratamento com Genotropin® em pacientes pediátricos com síndrome de Turner em dois estudos abertos

	Genotropin® 0,33 mg/kg/semana Estudo 055^ n=22	**Genotropin® 0,13–0,23 mg/kg/semana Estudo 092# n=16**
Velocidade de altura (cm/ano)		
Basal	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,0
Mês 12	7,8 ± 1,6	6,1 ± 0,9
Alteração basal (IC 95%)	3,7 (3,0; 4,3)	2,2 (1,5; 2,9)
SDS de velocidade de crescimento (Padrões de Tanner^/Sempé#)	(n=20)	
Basal	-2,3 ± 1,4	-1,6 ± 0,6
Mês 12	2,2 ± 2,3	0,7 ± 1,3
Alteração basal (IC 95%)	4,6 (3,5; 5,6)	2,2 (1,4; 3,0)
SDS de velocidade de crescimento (Padrão de Ranke)		
Basal	-0,1 ± 1,2	-0,4 ± 0,6
Mês 12	4,2 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Alteração basal (IC 95%)	4,3 (3,5; 5,0)	2,7 (1,8; 3,5)
SDS de altura (Padrões de Tanner^/Sempé#)		
Basal	-3,1 ± 1,0	-3,2 ± 1,0
Mês 12	-2,7 ± 1,1	-2,9 ± 1,0
Alteração basal (IC 95%)	0,4 (0,3; 0,6)	0,3 (0,1; 0,4)
SDS de altura (Padrão de Ranke)		
Basal	-0,2 ± 0,8	-0,3 ± 0,8
Mês 12	0,6 ± 0,9	0,1 ± 0,8
Alteração basal (IC 95%)	0,8 (0,7; 0,9)	0,5 (0,4; 0,5)

SDS = Escore de desvio padrão
Padrão de Ranke baseado em pacientes com síndrome de Turner não tratados, da mesma idade
Padrões de Tanner^/Sempé# baseados em crianças normais da mesma idade
p<0,05, para todas as alterações basais

Síndrome de Prader-Willi (SPW)
A segurança e a eficácia de Genotropin® no tratamento de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (SPW) foram avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados, abertos, controlados. Os pacientes receberam Genotropin® ou nenhum tratamento durante o primeiro ano dos estudos e todos os pacientes receberam Genotropin® durante o segundo ano. Genotropin® foi administrado como injeção subcutânea diária e a dose foi calculada para cada paciente a cada 3 meses. No Estudo 1, o grupo de tratamento recebeu Genotropin® numa dose de 0,24 mg/kg/semana durante todo o estudo.

Durante o segundo ano, o grupo controle recebeu Genotropin® numa dose de 0,48 mg/kg/semana. No Estudo 2 o grupo de tratamento recebeu Genotropin® numa dose de 0,36 mg/kg/semana durante todo o estudo. Durante o segundo ano o grupo controle recebeu Genotropin® numa dose de 0,36 mg/kg/semana.
Pacientes que receberam Genotropin® apresentaram aumentos significativos no crescimento linear durante o primeiro ano do estudo comparado com pacientes que não receberam tratamento (veja Tabela 4). O crescimento linear continuou no segundo ano, quando ambos os grupos receberam tratamento com Genotropin®.

Tabela 4. Eficácia de Genotropin® (produto biológico comparador) em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Estudo 1		Estudo 2	
	Genotropin® (0,24 mg/kg/semana) n=15	**Controle sem tratamento n=12**	**Genotropin® (0,36 mg/kg/semana) n=7**	**Controle sem tratamento n=9**
Crescimento linear (cm)				
Altura basal	112,7 ± 14,9	109,5 ± 12,0	120,3 ± 17,5	120,5 ± 11,2
Crescimento nos meses 0 a 12	11,6[a] ± 2,3	5,0 ± 1,2	10,7[a] ± 2,3	4,3 ± 1,5
Escore de desvio do padrão de altura (SDS) para a idade				
SDS basal	-1,6 ± 1,3	-1,8 ± 1,5	-2,6 ± 1,7	-2,1 ± 1,4
SDS após 12 meses	-0,5[b] ± 1,3	-1,9 ± 1,4	-1,4[b] ± 1,5	-2,2 ± 1,4

[a] $p \leq 0,001$
[b] $p \leq 0,002$ (ao comparar a alteração de SDS após 12 meses)

Também foram observadas alterações na composição corporal nos pacientes que receberam Genotropin® (produto biológico comparador, veja Tabela 5). Estas alterações incluíram diminuição na quantidade de massa gorda e aumento de massa corporal magra e da relação tecido magro/gordo, enquanto as alterações no peso corporal foram semelhantes às observadas em pacientes que não receberam nenhum tratamento. O tratamento com Genotropin® não acelerou a idade óssea comparado a pacientes que não receberam nenhum tratamento.

Tabela 5. Efeito de Genotropin® na composição corporal de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Genotropin® n=14	**Controle sem tratamento n=10**
Massa gorda (kg)		
Basal	12,3 ± 6,8	9,4 ± 4,9
Alteração dos meses 0 a 12	-0,9[a] ± 2,2	2,3 ± 2,4
Massa corporal magra (kg)		
Basal	15,6 ± 5,7	14,3 ± 4,0
Alteração dos meses 0 a 12	4,7[a] ± 1,9	0,7 ± 2,4
Massa corporal magra/Massa gorda		
Basal	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,8
Alteração dos meses 0 a 12	1,0[a] ± 1,4	-0,1 ± 0,6
Peso corporal (kg) [b]		
Basal	27,2 ± 12,0	23,2 ± 7,0
Alteração dos meses 0 a 12	3,7[c] ± 2,0	3,5 ± 1,9

[a] $p < 0,005$
[b] n=15 para o grupo que recebeu Genotropin®; n=12 para o grupo controle
[c] n.s.

Baixa estatura idiopática
A eficácia e segurança de longo prazo de Genotropin® em pacientes com baixa estatura idiopática foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, aberto e que incluiu 177 crianças. Os pacientes incluídos no período basal apresentavam baixa estatura, GH > 10 ng/mL após teste de estímulo e eram pré-puberes (critérios para baixa estatura idiopática foram aplicados retroativamente e mais 126 pacientes foram incluídos). Todos os pacientes foram observados durante 12 meses (evolução da estatura) e posteriormente randomizados para Genotropin® ou conduta expectante. Os pacientes foram acompanhados até atingirem a altura final. Duas doses de Genotropin® foram avaliadas neste estudo: 0,23 mg/kg/semana (0,033

mg/kg/dia) e 0,47 mg/kg/semana (0,067 mg/kg/dia). As características dos pacientes com baixa estatura idiopática pré-puberes na randomização (n = 105) foram: média (± SD): idade cronológica de 11,4 (1,3) anos, altura SDS -2,4 (0,4), velocidade de crescimento SDS -1,1 (0,8), velocidade de crescimento de 4,4 cm (0,9)/ano, IGF-1 SDS -0,8 (1,4). Os pacientes foram tratados durante um período médio de 5,7 anos. Os resultados para a altura final SDS são apresentados por grupo de tratamento, na Tabela 6. A terapia com Genotropin® melhorou a altura final em crianças com baixa estatura idiopática em relação ao grupo controle sem tratamento. O ganho observado na altura média final foi de 9,8 cm para meninas e 5,0 cm para meninos, para ambas as doses combinadas, em relação ao grupo controle sem tratamento. Um ganho de altura de 1 SDS foi observado em 10% dos indivíduos não tratados, 50% dos sujeitos recebendo 0,23 mg/kg/semana e 69% dos indivíduos que receberam 0,47 mg/kg/semana.

Tabela 6. Resultados da altura final SDS para pacientes pré-púberes com baixa estatura idiopática*

	Sem tratamento (n=30)	**Genotropin® 0,033 (n=30)**	**Genotropin® 0,067 (n=42)**	**Genotropin® 0,033 *versus* Sem Tratamento (IC 95%)**	**Genotropin® 0,067 *versus* Sem Tratamento (IC 95%)**
Altura basal SDS Altura final SDS – altura basal	0,41 (0,58)	0,95 (0,75)	1,36 (0,64)	+0,53 (0,20, 0,87) p=0,0022	+0,94 (0,63,1,26) p<0,0001
Altura basal prevista Altura final SDS – altura basal prevista SDS	0,23 (0,66)	0,73 (0,63)	1,05 (0,83)	+0,60 (0,09, 1,11) p=0,0217	+0,90 (0,42, 1,39) p=0,0004

*Média (SDS) são valores observados.
**Média de mínimos quadrados, baseado num modelo de análise de covariância (ANCOVA) (altura final SDS e altura final SDS menos altura basal prevista SDS foram ajustados para altura basal SDS).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O princípio ativo de CRISPY® REFIL CANETA é a somatropina. A somatropina é um hormônio metabólico potente, importante no metabolismo de lípides, carboidratos e proteínas. Em crianças que possuem deficiência de hormônio de crescimento endógeno, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta a velocidade de crescimento. Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém a composição corpórea normal através do aumento da retenção de nitrogênio e estímulo do crescimento musculoesquelético e da mobilização da gordura corpórea. O tecido visceral adiposo é particularmente responsivo à somatropina. Além do aumento da lipólise, a somatropina diminui a captação de triglicérides para os estoques de gordura corporal. As concentrações séricas de IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) e IGFBP3 (proteína 3 de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina) são aumentadas pela somatropina. Além disso, foram demonstradas as seguintes ações da somatropina:

Metabolismo lipídico: a somatropina induz os receptores de colesterol hepáticos LDL e altera o perfil de lípides séricos e lipoproteínas. Em geral, a administração de somatropina para pacientes com deficiência de hormônio de crescimento resulta em reduções nos níveis séricos de LDL e apolipoproteína B. A redução no colesterol total sérico também pode ser observada.
Metabolismo de carboidratos: a somatropina aumenta a produção de insulina, porém a glicemia em jejum geralmente não sofre alterações. Crianças com hipopituitarismo apresentam hipoglicemia de jejum. Esta condição é revertida com o tratamento com somatropina.
Metabolismo mineral e água: a deficiência de hormônio de crescimento está associada à diminuição do volume plasmático e extracelular os quais aumentam rapidamente com o tratamento com somatropina. A somatropina induz retenção de sódio, potássio e fósforo.
Metabolismo ósseo: a somatropina estimula o remodelamento ósseo. A administração de longa duração de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio de crescimento com osteopenia resulta em aumento da densidade e do conteúdo mineral ósseo nos sítios de crescimento.
Capacidade física: o tratamento de longa duração com somatropina melhora a força muscular e a capacidade para exercícios físicos. A somatropina também aumenta o débito cardíaco, porém este mecanismo ainda não está claro. Uma diminuição da resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito.

Propriedades farmacocinéticas

a) Estudo de biodisponibilidade absoluta do produto biológico comparador Genotropin®

Absorção

A biodisponibilidade da somatropina após administração subcutânea na coxa de 1,3 mg/mL de somatropina (0,03 mg/kg) é de aproximadamente 80% da dose em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento, em comparação à dose disponível por via intravenosa. Os resultados foram semelhantes tanto em pacientes masculinos quanto femininos. Biodisponibilidade semelhante foi observada em homens adultos saudáveis.

Em homens adultos saudáveis, uma injeção subcutânea na coxa de 0,03 mg/kg fez com que a extensão de absorção (AUC) de uma concentração de 5,3 mg/mL de somatropina fosse 35% maior do que a concentração de 1,3 mg/mL de somatropina. A média (± desvio padrão) e o pico de níveis séricos (Cmáx) foram 23,0 (± 9,4) ng/mL e 17,4 (± 9,2) ng/mL, respectivamente. Em estudo similar envolvendo pacientes pediátricos com deficiência de hormônio de crescimento, uma dose de somatropina 5,3 mg/mL produziu uma AUC média 17% maior do que uma dose de somatropina 1,3 mg/mL. Os níveis médios de Cmáx foram 21,0 ng/mL e 16,3 ng/mL, respectivamente.

Pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento receberam duas únicas doses subcutâneas de 0,03 mg/kg de somatropina numa concentração de 1,3 mg/mL, com intervalo de uma a quatro semanas entre as injeções. Os níveis médios de Cmáx foram 12,4 ng/mL (primeira injeção) e 12,2 ng/mL (segunda injeção), alcançados em aproximadamente seis horas após a administração.

Não há dados de bioequivalência entre as formulações de 1,3 mg/ mL ou 5,3 mg/ mL nem para 12 mg/ mL.

Distribuição

O volume médio de distribuição de somatropina após administração em adultos com deficiência de hormônio de crescimento foi calculado em 1,3 (± 0,8) L/kg.

Metabolismo

O metabolismo de somatropina envolve catabolismo proteico tanto no fígado como nos rins. Em células renais, uma porção dos produtos de degradação retorna à circulação sistêmica. A meia-vida terminal média de somatropina após administração intravenosa em adultos com deficiência de hormônio de crescimento é de aproximadamente 0,4 horas. Entretanto, após a administração subcutânea, a meia-vida obtida é de 2-3 horas. As diferenças observadas ocorrem devido à lenta absorção no local da injeção após a administração subcutânea.

Eliminação

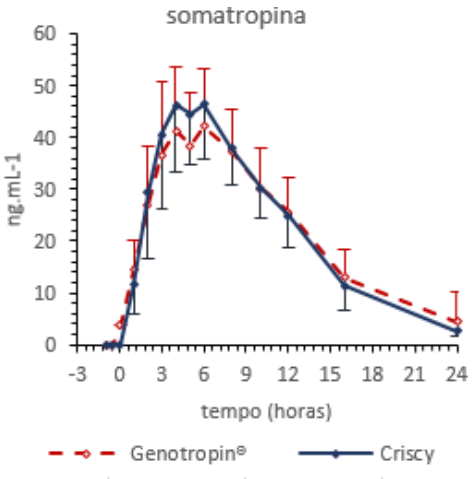
A liberação média de somatropina quando administrada subcutaneamente foi de 0,3 (± 0,11) L/h/kg em 16 pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

b) Estudo de bioequivalência entre o CRISPY® e Genotropin®

Estudo clínico de fase I - A farmacocinética e a farmacodinâmica do r-hGH fabricado pelo Cristália foi avaliada de forma comparativa ao r-hGH fabricado pelos Laboratórios Pfizer Ltda, Genotropin®, em um estudo fase 1 cruzado, randomizado, aberto, de dois tratamentos, dois períodos, duas sequências e dose única subcutânea, em voluntários adultos, sadios, de ambos os gêneros. O estudo clínico fase 1 teve como parâmetro primário a comparação da farmacocinética dos produtos após administração de dose única subcutânea de 12,8 UI de r-hGH e como secundários, a comparação dos perfis farmacodinâmicos dos biomarcadores IGF-1 e IGFBP-3, avaliação de segurança pelos relatos de ocorrência e intensidade de eventos adversos e pela avaliação da tolerância local pela inspeção visual do local e relato de dor local.

Os resultados do perfil farmacocinético das formulações do hormônio de crescimento Cristália e produto comparador seguem no gráfico abaixo. Os pontos do gráfico representam a média ± SD de 34 voluntários.

Figura 1. Perfil farmacocinético médio da somatropina.



O desfecho primário, incluindo os parâmetros farmacocinéticos após administração de dose única s.c. de 12,8 UI de CRISPY® e Genotropin® e comparações entre os produtos estão na tabela 7 e 8.

Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos da somatropina após administração de dose única S.C. de 12,8 UI de CRISPY® e Genotropin®. Os valores representam a média (SD) de 34 voluntários sadios.

Parâmetro	CRISPY®	Genotropin®
AUC_{0-t} ($h.\mu g.L^{-1}$)	500,2 ± 87,2	588 ± 133
AUC_{0-inf} ($h.\mu g.L^{-1}$)	542,5 ± 100,6	592 ± 1310
$C_{máx}$ ($\mu g.L^{-1}$)	49,6 ± 11,8	45,1 ± 11,9
$T_{máx}$ (h)	4,68 ± 1,07	5,41 ± 1,91
$T_{1/2}$ (h)	3,80 ± 0,98	3,96 ± 1,15
k_{el} (h^{-1})	0,19 ± 0,04	0,19 ± 0,05

Tabela 8. Resultados das comparações dos parâmetros farmacocinéticos obtidos no estudo fase 1. Os valores representam a média geométrica de 34 voluntários sadios.

Parâmetro	Média geométrica		Relação	Poder do cálculo	CV intra sujeito	IC90%	
	CRISPY®	Genotropin ®	CRISPY® / Genotropin ®			Inferior	Superior
AUC_{0-inf}	532,88	530,54	100,44	100	6,48	97,76	103,19
AUC_{0-t}	492,14	493,32	99,76	100	8,14	96,49	103,15
$C_{máx}$	48,28	43,6	110,73	100	12,31	105,28	116,44

As figuras 2 e 3 e a Tabela 9 ilustram o perfil farmacodinâmico das formulações CRISPY® REFIL CANETA e Genotropin® e resume os resultados da comparação entre os parâmetros farmacodinâmicos do IGF-1 e IGFBP-3. Os limites de aceitação para o IC90% são 80,00% (inferior) e 125,00% (superior).

Figuras 2 e 3. Perfil farmacodinâmico médio de IGF-1 e IGFBP3. Os pontos representam a média ± SD de 34 voluntários.

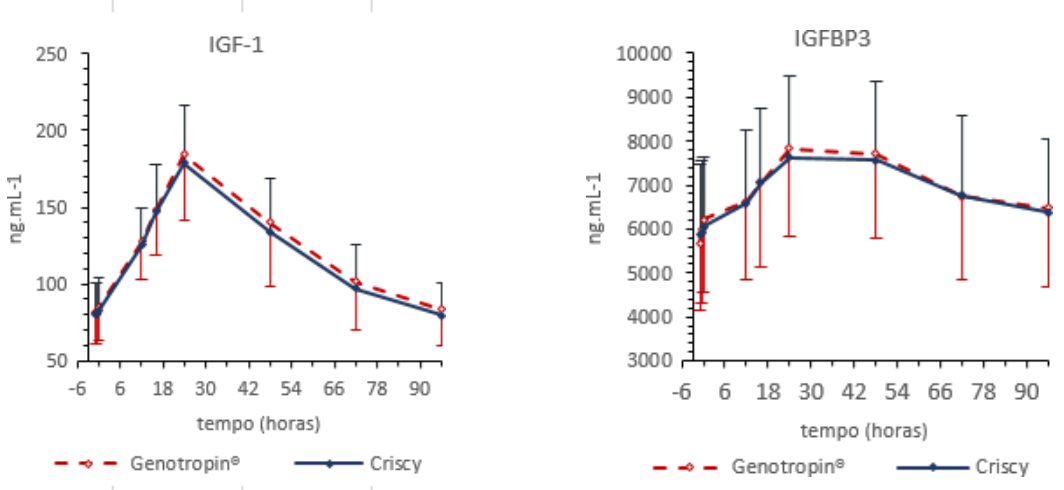


Tabela 9. Parâmetros farmacodinâmicos da somatropina após administração de dose única s.c. de 12,8 UI de CRISPY® e Genotropin®. Os valores representam a média (SD) ou a *mediana (mín; máx) de 34 voluntários sadios.

	Parâmetro	CRISPY®	Genotropin®
IGF-1	$AUCC_{0-t}$ (h.µg.L^{-1})	11.596 ± 2.483	12.170 ± 3.002
	$E_{máx}$ (µg.L^{-1})	179 ± 38	186 ± 43
	$T_{máx,E}$ (h)	24 (16; 48)	25 (24; 48)
IGFBP3	$AUCC_{0-t}$ (h.µg.L^{-1})	664.780 ± 163.699	683.921 ± 164.867
	$E_{máx}$ (µg.L^{-1})	8.057 ± 1.953	8.240 ± 2.025
	$T_{máx,E}$ (h)	32 (16; 48)	33 (16; 72)

Os resultados mostraram similaridade entre os produtos no aspecto farmacocinético, farmacodinâmico e com relação à segurança.

Ref: Toffoletto O, Afiune J, Thiemann JE, Khandave SS, Patel S, Rodrigues DG. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation between a new biosimilar and reference recombinant human growth hormone. Growth Horm IGF Res. outubro de 2016;30–31:31–6.

Populações especiais (Informações do produto biológico comparador Genotropin®)

Crianças: a farmacocinética de somatropina é similar em pacientes pediátricos e adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

Gênero: não foram realizados estudos de gênero em pacientes pediátricos com deficiência de hormônio de crescimento; entretanto, em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento a biodisponibilidade absoluta da somatropina parece ser similar em homens e mulheres.

Raça: a farmacocinética da somatropina em pacientes de diferentes raças não foi estudada.

Insuficiência renal ou hepática: informações sobre a farmacocinética da somatropina em pacientes com insuficiência renal

ou hepática é deficiente ou incompleta.

Dados pré-clínicos de segurança (Informações do produto biológico comparador Genotropin®)
Não foi observado efeito clinicamente relevante em estudos de toxicidade geral, tolerância local e genotoxicidade. Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* sobre mutações pontuais e sobre induções de aberrações cromossômicas foram negativos.

Foi observado aumento na fragilidade dos cromossomos em um estudo *in vitro* com linfócitos de pacientes, após tratamento de longa duração com somatropina e após a adição do fármaco radiomimético bleomicina. O significado clínico deste achado não está claro.
Em outro estudo, não foi verificado aumento de anormalidades cromossômicas nos linfócitos de pacientes que receberam tratamento de longa duração com somatropina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

• Neoplasias
A somatropina é contraindicada a pacientes que possuam qualquer evidência de atividade neoplásica e a pacientes com crescimento não controlado de tumores intracranianos benignos. O tratamento antitumoral deve estar finalizado antes do início da terapia com somatropina.

• Síndrome de Prader-Willi em Crianças
A somatropina é contraindicada em pacientes com síndrome de Prader-Willi gravemente obesos, com história de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou com comprometimento respiratório grave. Houve relatos de morte súbita quando a somatropina foi usada em tais pacientes.

• Malignidade Ativa
Em geral, a somatropina é contraindicada na presença de malignidade ativa. Qualquer doença maligna preexistente deve estar inativa e o tratamento finalizado antes de se instituir a terapia com somatropina. A somatropina deve ser descontinuada se houver evidência de atividade recorrente. Como a deficiência de hormônio do 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.

• Epífises Consolidadas
A somatropina não deve ser utilizada para promover crescimento em crianças com epífises consolidadas.

• Doença Crítica Aguda
O tratamento com somatropina é contraindicado em pacientes com doença crítica aguda por complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda.

• Hipersensibilidade
A somatropina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à somatropina ou a qualquer componente da fórmula.

• Retinopatia Diabética
A somatropina é contraindicada em pacientes com retinopatia diabética proliferativa ativa ou não proliferativa grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1. Intolerância à Glicose e *Diabetes Mellitus*
A somatropina reduz a sensibilidade à insulina e, portanto, os pacientes devem ser observados quanto à intolerância à glicose. Em raros casos, a terapia com somatropina pode produzir uma intolerância à glicose suficiente para preencher os critérios diagnósticos de *diabetes mellitus* tipo 2. O risco de desenvolvimento da diabetes durante o tratamento com somatropina é maior em pacientes com outros fatores de risco para a *diabetes mellitus* tipo 2, como obesidade, síndrome de Turner, histórico familiar de diabetes, tratamento com esteroides ou distúrbio prévio de intolerância à glicose. Nos pacientes com *diabetes mellitus* pré-existente, pode ser necessário ajuste da dose da terapia hipoglicemiante ao se iniciar a terapia com somatropina.

5.2. Hipotireoidismo
Geralmente, os níveis de hormônios tireoidianos periféricos se mantêm dentro dos valores normais de referência para indivíduos saudáveis durante o tratamento com somatropina. Entretanto, foi observada conversão aumentada de T4 para T3, o que pode resultar na redução da concentração sérica de T4 e no aumento da concentração sérica de T3. Os efeitos da somatropina nesses níveis hormonais podem ser de relevância clínica em pacientes com hipotireoidismo central subclínico, nos quais o hipotireoidismo pode, teoricamente, se desenvolver. Inversamente, pode ocorrer hipertireoidismo leve em pacientes que recebem terapia de reposição com tiroxina. Portanto, recomenda-se avaliar a função tireoidiana após o início do tratamento com somatropina e após os ajustes de dose.
O hipotireoidismo não diagnosticado/não tratado pode impedir uma resposta ótima à somatropina, em particular, a resposta de crescimento em crianças. Pacientes com síndrome de Turner têm um risco inerentemente maior de desenvolver doença tireoidiana autoimune e hipotireoidismo primário. Em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento,o hipotiroidismo central (secundário) pode tornar-se evidente ou agravar-se durante o tratamento com somatropina.

5.3. Hipoadrenalismo
A introdução ao tratamento com somatropina pode resultar na inibição da 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11β-HSD-1) e na redução das concentrações séricas de cortisol. Em pacientes tratados com somatropina, o hipoadrenalismo central (secundário), anteriormente não diagnosticado, pode ser desmascarado e pode ser necessária a substituição de glicocorticoides. Além disso, os pacientes tratados com terapia de substituição com glicocorticoides para o hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento das suas doses de manutenção ou dose de estress, após o início do tratamento com somatropina (vide item 6. Interações medicamentosas).

5.4. Estrogênio Oral
Se uma mulher que toma a somatropina iniciar a terapia oral com estrogênios, a dose de somatropina 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 somatropina 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 (vide item 6. Interações medicamentosas).

5.5. Recidiva de Malignidade
Nos casos de deficiência do hormônio de crescimento secundária ao tratamento de doenças neoplásicas, recomenda-se especial atenção aos sinais de possível recidiva de malignidade.

5.6. Deslizamento da Epífise Femoral Proximal em Pacientes Pediátricos
O deslizamento da epífise femoral proximal pode ocorrer com maior frequência em pacientes com distúrbios endócrinos (incluindo síndrome de deficiência de hormônio de crescimento e Turner), ou em pacientes em rápido crescimento. O deslizamento da epífise femoral proximal pode levar à osteonecrose. Foram relatados casos de deslizamento da epífise femoral proximal, com ou sem osteonecrose, em pacientes pediátricos de baixa estatura tratados com somatropina, incluindo Genotropin®. Qualquer paciente pediátrico com início de claudicação ou queixas de dor nos quadris ou joelho durante o tratamento com **SOMATROPINA** deve ser avaliado para deslizamento da epífise femoral proximal e osteonecrose e devidamente tratado.

5.7. Hipertensão Intracraniana
Foi notificada hipertensão intracraniana (HI) com papiledema, alterações visuais, cefaleia, náusea e/ou vômito em um pequeno número de pacientes tratados com produtos de somatropina. Os sintomas usualmente ocorreram dentro das primeiras oito (8) semanas após o início da terapia com somatropina. Em todos os casos notificados, os sinais e sintomas associados à HI desapareceram rapidamente após a cessação da terapêutica, ou uma redução da dose de somatropina. O exame fundoscópico deve ser realizado rotineiramente antes do início do tratamento com somatropina para excluir papiledema preexistente e periodicamente durante o curso da terapia com somatropina. Se papiledema for observado por fundoscopia durante o tratamento com somatropina, o tratamento deve ser interrompido. Se for diagnosticada HI induzida por somatropina, o tratamento com somatropina pode ser reiniciado com uma dose mais baixa após a resolução dos sinais e sintomas associados à HI. Pacientes com síndrome de Turner e síndrome de Prader-Willi podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de HI.

5.8. Síndrome de Prader-Willi em Crianças
Em pacientes com síndrome de Prader-Willi, o tratamento deve ser sempre acompanhado por uma dieta de restrição calóri-

ca.
Foi relatada morte associada ao uso de hormônio de crescimento em pacientes com síndrome de Prader-Willi que apresentaram um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, histórico de insuficiência respiratória, apneia do sono ou infecção respiratória não identificada. Pacientes masculinos com um ou mais destes fatores podem ter o risco aumentado.

Antes do início do tratamento com somatropina em pacientes com síndrome de Prader-Willi, sinais de obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono ou infecções respiratórias devem ser avaliadas. Caso sejam observadas alterações durante avaliação da obstrução das vias aéreas superiores, a criança deve ser encaminhada a um otorrinolaringologista para o tratamento e resolução do distúrbio respiratório antes do início do tratamento com somatropina.
Antes do início do tratamento com somatropina, a apneia do sono deve ser avaliada, através de métodos reconhecidos como polissonografia ou oximetria noturna; o paciente deve ser monitorado em caso de suspeita de apneia do sono.
Caso os pacientes apresentem obstrução das vias aéreas superiores (incluindo início ou aumento de ronco) durante o tratamento com somatropina, este deve ser interrompido. E deve ser realizada uma nova avaliação com o otorrinolaringologista.
Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser monitorados caso haja suspeita de apneia do sono.
Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecção respiratória, que devem ser diagnosticados assim que possível e tratados agressivamente.
A experiência com tratamentos prolongados em pacientes adultos ou com síndrome de Prader-Willi é limitada.

5.9. Progressão da escoliose pré-existente em pacientes pediátricos
A progressão da escoliose pode ocorrer em pacientes que experimentam um crescimento rápido. Uma vez que a somatropina aumenta a taxa de crescimento, os pacientes com história de escoliose tratados com somatropina devem ser monitorados quanto à progressão da escoliose. No entanto, a 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 somatropina.

5.10. Crianças de Baixa Estatura Nascidas PIG (Pequenas para a Idade Gestacional)
Devem ser consideradas outras razões médicas ou tratamentos que possam explicar o distúrbio de crescimento em crianças com baixa estatura nascidas PIG antes do início do tratamento com somatropina.
Em crianças nascidas PIG é recomendável avaliar a insulina e glicemia em jejum antes do início do tratamento e anualmente após o início do mesmo. Em pacientes com risco aumentado de *diabetes mellitus* (por exemplo, histórico familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, *acantosis nigricans*) deve ser realizado o teste oral de tolerância à glicose. Caso o diabetes seja comprovado, a somatropina não deve ser administrada.
Em crianças PIG, é recomendada a avaliação dos níveis de IGF-I antes do início do tratamento e após isso, 2 vezes por ano. Caso os níveis de IGF-I em avaliações repetidas excedam + 2 DP comparadas às referências de acordo com a idade e o status puberal, a razão IGF-I/ IGFBP-3 pode ser utilizada para considerar ajuste de dose.
A experiência no tratamento em pacientes nascidos PIG perto do início da puberdade é limitada. Portanto, o início do tratamento nesta idade não é recomendado. A experiência em pacientes com síndrome de Silver-Russel também é limitada.
O ganho em altura em pacientes de baixa estatura nascidos PIG tratados com hormônio de crescimento pode ser perdido caso o tratamento seja interrompido antes que a altura final seja atingida.

5.11. Insuficiência Renal
Em pacientes com insuficiência renal crônica, a função renal deve estar 50% abaixo do normal antes da instituição da terapia com somatropina. Para se verificar o distúrbio de crescimento, o crescimento deve ser acompanhado por um ano antes da instituição do tratamento. Uma terapia conservadora para insuficiência renal deve ser estabelecida e mantida durante o tratamento com somatropina. O tratamento conservador para insuficiência renal deve ser estabelecido e mantido durante o tratamento com hormônio de crescimento. Deve-se descontinuar o tratamento com somatropina em caso de transplante renal.

5.12. 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 farmacológicas de somatropina (vide item 4. Contraindicações).
A somatropina é contraindicada a pacientes com doença crítica aguda por complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda.
Dois ensaios clínicos controlados por placebo em pacientes adultos com deficiência de hormônio não relacionado ao crescimento (n = 522) com estas condições em unidades de cuidados intensivos revelaram um aumento significativo da

mortalidade (42% vs. 19%) entre pacientes tratados com somatropina (doses de 5,3 a 8 mg/dia) em comparação com aqueles que receberam placebo. A segurança da continuação do tratamento com somatropina em pacientes que recebem dos es de reposição para as indicações aprovadas e que desenvolvem concomitantemente estas doenças não foi estabelecida.

Portanto, o potencial benefício da continuação do tratamento com somatropina em pacientes com doenças críticas agudas deve ser ponderado em relação ao risco potencial.

5.13 Baixa Estatura Idiopática
A resposta à terapia com somatropina em pacientes pediátricos tende a diminuir com o tempo. No entanto, em pacientes pediátricos, a falha em aumentar a velocidade de crescimento, particularmente durante o 1° ano da terapia, indica a necessidade de uma avaliação da adesão ao tratamento e avaliação de outras causas de falha de crescimento, tais como hipotireoidismo, subnutrição, idade óssea avançada e anticorpos contra o hormônio de crescimento (rhGH).

5.14. Reações Graves de Hipersensibilidade
Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade sistêmica, incluindo reações anafiláticas e angioedema, com utilização pós-comercialização de produtos com somatropina. Pacientes e cuidadores devem ser informados de que tais reações são possíveis e que deve ser solicitado atendimento médico imediato caso ocorra uma reação alérgica (vide item 4. Contraindicações).

5.15. Fertilidade, gravidez e lactação
5.15.1 Gravidez
Estudos em animais não mostraram evidências de efeitos nocivos nos fetos de fêmeas prenhas. No entanto, não há estudos em mulheres grávidas. Como estudos em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, o medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se realmente necessário.
Durante a gravidez normal, após a 20ª semana, os níveis do hormônio de crescimento hipofisário diminuem consideravelmente, sendo repostos quase que na totalidade pelo hormônio de crescimento placentário a partir da 30ª semana. Por este motivo, é improvável que a terapia de reposição continuada com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência do hormônio de crescimento no terceiro trimestre de gravidez.
CRISPY® REFIL CANETA é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5.15.2 Lactação
Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção da proteína intacta pelo trato gastrintestinal do lactente é extremamente improvável.
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

5.16. Uso em idosos
A experiência em pacientes com idade acima de 60 anos é limitada. A segurança e eficácia de somatropina em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de somatropina e mais propensos a desenvolver reações adversas. Uma baixa dose de início e um pequeno aumento de dose deve ser considerado para pacientes idosos.

5.17. Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas
Não foi observado efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas com o uso de somatropina.

5.18 Neoplasias
Em sobreviventes de câncer infantil que foram tratados com radioterapia no cérebro/cabeça para a sua primeira neoplasia e subsequentemente desenvolveram deficiência do hormônio do crescimento e foram tratados com somatropina, foi relatado um aumento do risco de recidiva. Os tumores intracranianos, em especial os meningiomas, foram os mais comuns destas segundas neoplasias. Em adultos, se desconhece se há alguma relação entre a terapêutica de substituição com somatropina e a recorrência do tumor no SNC (ver item 4. Contraindicações). Monitore rotineiramente para progressão ou recorrência do tumor, todos os pacientes com história de deficiência de hormônio do crescimento secundária a uma neoplasia intracraniana, durante todo o tratamento com somatropina. Como as crianças com certas causas genéticas raras de baixa estatura têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas, os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefí-

cios de iniciar o tratamento com somatropina nesses pacientes. Se o tratamento com somatropina for iniciado, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de neoplasias.

Monitore cuidadosamente os pacientes em tratamento com somatropina com neoplasias cranianas preexistentes para recidivas ou potenciais alterações malignas.

5.19. 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.

5.20. 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.

5.21. 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.

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

5.23. 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.

Este medicamento pode causar doping.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

11 β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1
A enzima microssomal 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11βHSD-1) é necessária para a conversão da cortisona em seu metabólito ativo, o cortisol, no tecido hepático e adiposo. GH e somatropina inibem 11βHSD-1.
Consequentemente, os indivíduos com deficiência de GH não tratada têm aumentos relativos em 11βHSD-1 e cortisol sérico. A introdução do tratamento com somatropina pode resultar na inibição da 11βHSD-1 e na redução das concentrações séricas de cortisol. Como consequência, o hipoadrenalismo central (secundário) previamente não diagnosticado pode ser desmascarado e a substituição de glicocorticoides pode ser necessária em pacientes tratados com somatropina. Além disso, os pacientes tratados com reposição de glicocorticoides para o hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento em suas doses de manutenção ou estresse após o início do tratamento com somatropina; isso pode ser especialmente verdadeiro para pacientes tratados com acetato de cortisona e prednisona, uma vez que a conversão desses medicamentos para seus metabólitos biologicamente ativos depende da atividade do 11βHSD-1.

Terapia Farmacológica com Glicocorticoides e Tratamento Supra Fisiológico com Glicocorticoides
A terapêutica farmacológica com glicocorticoides e o tratamento suprafisiológico com glicocorticoides podem atenuar os efeitos promotores do crescimento da somatropina em crianças. Por conseguinte, a dose de substituição de glicocorticoides

deve ser cuidadosamente ajustada em crianças que recebem tratamentos concomitantes com somatropina e glicocorticoides, para evitar tanto o hipoadrenalismo como um efeito inibitório do crescimento.

Medicamentos Metabolizados pelo Citocromo P450
Dados publicados limitados indicam que o tratamento com somatropina aumenta a depuração de antipirina mediada pelo citocromo P450 (CYP450) no homem. Estes dados sugerem que a administração de somatropina pode alterar a depuração de compostos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas hepáticas CYP450 (por exemplo, corticosteroides, esteroides sexuais, anticonvulsivos, ciclosporina). Recomenda-se monitorização cuidadosa, quando a somatropina é administrada em associação com outros medicamentos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas hepáticas CYP450. No entanto, estudos formais de interação medicamentosa não foram conduzidos.

Estrogênio oral
Nos pacientes em tratamento com substituição oral de estrogénios, pode ser necessária uma dose maior de somatropina para atingir o tratamento definido.

Insulina e/ou agentes hipoglicemiantes orais/injetáveis
Em pacientes com diabetes mellitus que requerem terapia medicamentosa, a dose de insulina e/ou agente oral/injetável pode haver a necessidade de ajuste de dose, quando a terapia com somatropina for iniciada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes da reconstituição:
O CRISPY® REFIL CANETA apresenta-se como um pó liofilizado branco ou quase branco. O Criscy® REFIL CANETA 30 UI possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.
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, fechada, 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 produto 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.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose e o esquema de administração devem ser individualizados e somente estabelecidos pelo médico. A dose semanal de CRISPY® REFIL CANETA deve ser dividida em 6-7 injeções subcutâneas devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

Tabela 10: Doses recomendadas para pacientes pediátricos

Indicação	Dose diária			
	mg/kg de peso corpóreo	UI/kg de peso corpóreo	mg/m^2 área da superfície corpórea	UI/m^2 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. 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: iniciar o tratamento com 0,15 UI/kg/dia, ajustando a dose de acordo com a resposta terapêutica e com as concentrações séricas de IGF-1. A dosagem periódica do IGF-1 durante o tratamento com rhGH é útil na avaliação da eficácia, segurança e da adesão, auxiliando no ajuste da melhor dose para cada paciente.

Tabela 11: Doses recomendadas para pacientes adultos

Indicação	UI/dia dose inicial	mg/dia dose inicial	UI/ dia dose de manutenção que raramente excede	mg/ dia dose de manutenção que raramente excede
Deficiência do hormônio de crescimento em adultos[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. O objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações de IGF-I dentro de 2 DP a partir da média corrigida pela idade. Pacientes com concentrações normais de IGF-I no início do tratamento devem receber CRISCY® REFIL CANETA 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, sejam subtratadas, enquanto há o risco dos homens serem supertratados. A exatidão da dose de 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 de CRISCY® REFIL CANETA em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de 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 detalhadas.

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

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

QR CODE

CrisREC – Dispositivo Para Reconstituição Do Pó Liofilizado

Instruções de uso
Leia estas instruções cuidadosamente antes de usar o **CrisREC**.
CrisREC é um dispositivo que ajudará na reconstituição do medicamento (Pó 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 **refil caneta (Figura 1)**



Figura 1

ETAPA 1 – Verificação dos materiais necessários para a administração de Criscy®®
- Lavar as mãos.
Aviso: Usar o dispositivo com as mãos sujas pode causar contaminação e possivelmente infecção.
- Separar algodão e álcool 70%

- Frasco-ampola com Criscy® 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 (Figura 5).

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

Frasco-ampola



Figura 5



Figura 6

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).

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

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.



Figura 9

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.

Observação: 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.

ETAPA 7 – Removendo o carpule



Figura 13

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.



Figura 14

7.2. Remova o carpule puxando-o para cima e coloque sobre a mesa (Figura 14)**.**

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

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® REFIL CANETA **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® REFIL CANETA **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® REFIL CANETA 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.

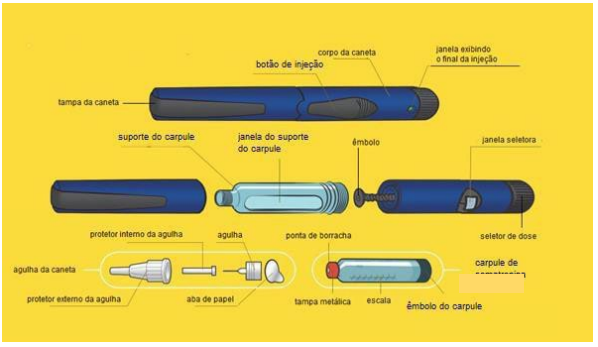
Antes do primeiro uso

- **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)

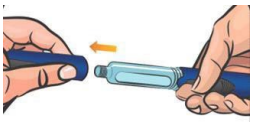


Figura 2

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



Figura 3



Figura 4

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.

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



Figura 5

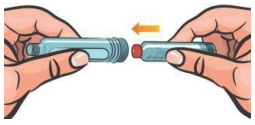


Figura 6

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



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 8



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

Figura 9



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

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

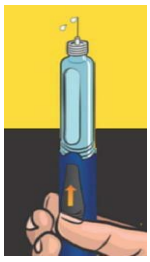
Cuidado: Para minimizar o risco de penetração indesejada da agulha e transmissão de doenças infecciosas, nunca recoloque a tampa interna da agulha depois de removida.

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



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.

Figura 13

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).

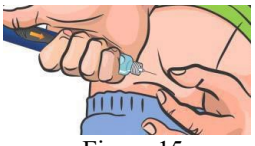


Figura 15

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 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 "perfuro-cortantes" apropriado.

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

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 apre-sentada 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® REFIL CANETA
- 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®® (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 embe-bido 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 racha-dura ou quebra). Verifique se a solução se encontra límpida, praticamente isenta de partículas e incolor ou levemente ama-relada, 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.

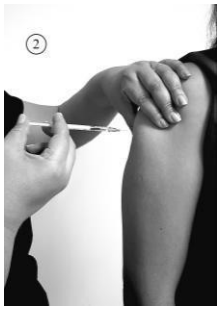


Figura 2

2.8 Armazenar o carpule de Criscy®® 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes com deficiência do hormônio de crescimento são caracterizados por déficit de volume extracelular. Quando o tratamento com somatropina é iniciado, este déficit é rapidamente corrigido. Em geral, em pacientes adultos, os efeitos adversos relacionados à retenção de líquidos, tais como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia e parestesia são leves a moderados, aparecendo durante os primeiros meses de tratamento e diminuindo espontaneamente ou com a redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, idade dos pacientes e, possivelmente, inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência do hormônio de crescimento.

a) Reações adversas descritas na bula do Genotropin®

Lista tabulada de reações adversas: As tabelas a seguir mostram as reações adversas 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: Lista de Reações Adversas em Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento (DGHc)

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)	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			Leucemia†			
Distúrbios de metabolismo e nutrição						*Diabetes mellitus* tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso						Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos			Erupção cutânea**, Prurido**, Urticária**			
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reação no local da injeção$					Edema periférico* Edema facial *
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.
**Reação adversa identificada pós-comercialização.
$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.
‡ A relevância clínica é desconhecida.
† Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 14: Lista de Reações Adversas em Crianças com Síndrome de Turner

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)**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						*Diabetes mellitus* tipo 2
Distúrbios do Sistema nervoso						Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos						Erupção cutânea** Prurido** Urticária**
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração						Edema periférico* Edema facial* Reação no local de injeção$
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.
**Reação adversa identificada pós-comercialização.
$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.
‡ A relevância clínica é desconhecida.
†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 15: Lista de Reações Adversas em Crianças PIG (Pequenos para idade gestacional)

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)**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados**

						disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						*Diabetes mellitus* tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso						Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Erupção cutânea** Urticária	Prurido**			
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Reação no local de injeção$				Edema periférico* Edema facial*
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.
**Reação adversa identificada pós-comercialização.
$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.
‡ A relevância clínica é desconhecida.
†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 16: Lista de Reações Adversas em Crianças com Síndrome de Prader-Willi (SPW)

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)**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						*Diabetes mellitus* tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna				
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Erupção cutânea**				Prurido** Urticária **
Distúrbios		Artralgia*				Rigidez

musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo		Mialgia*				musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema periférico*				Edema facial * Reação no local de injeção$
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.
**Reação adversa identificada pós-comercialização.
$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.
‡ A relevância clínica é desconhecida.
†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento

Tabela 17: Lista de Reações Adversas em Crianças com Baixa estatura idiopática (BEI)

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)**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						*Diabetes mellitus* tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso			Parestesia*			Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Prurido**	Urticária**			Erupção cutânea **
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo		Artralgia*				Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema periférico*	Reação no local de injeção$			Edema facial *
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.
**Reação adversa identificada pós comercialização.
$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.
‡ A relevância clínica é desconhecida.
†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 18: Lista de Reações Adversas em Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento (DGHa)

Classe de sistema	**Muito comum**	**Comum**	**Incomum**	**Raro**	**Muito raro**	**Frequência**

de órgãos	(≥1/10)	(≥1/100 a <1/10)	(≥1/1.000 a <1/100)	(≥1/10.000 a <1/1.000)	(<1/10.000)	não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						
Distúrbios de metabolismo e nutrição						*Diabetes mellitus* tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia*				Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos						Erupção cutânea ** Prurido** Urticária**
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez musculoesquelética*				
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Edema periférico*					Edema facial * Reação no local de injeção$
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de cresci-mento.
**Reação adversa identificada pós comercialização.
$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.
‡ A relevância clínica é desconhecida.

Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças. Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionada à somatropina. A relevância clínica desses resultados é desconhecida.
Foram relatados casos raros de leucemia em crianças com deficiência de hormônio de crescimento tratadas com somatropi-na, mas a incidência parece ser similar àquela em crianças sem a deficiência de hormônio de crescimento.
Na experiência pós-comercialização, casos raros de morte súbita foram relatados em pacientes afetados pela síndrome de Prader-Willi tratados com somatropina, 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 (vide item 5. Advertências e Precauções).
Casos foram relatados com Genotropin®.

b) Reações adversas registradas no estudo de fase III (Estudo Ceres) com o produto CRISCY® REFIL CANETA ***versus*** **Genotropin®**

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 18 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 19: 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		

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

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.

10. SUPERDOSE
A superdose aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemia e, subsequentemente, em hiperglicemia. Superdose em longo prazo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos de excesso de hormônio de crescimento.
Em caso de intoxicação 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 Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

