



Euflexxa[®]

**Laboratórios Ferring Ltda.
Solução injetável 10mg/mL**

hialuronato de sódio**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Euflexxa®

hialuronato de sódio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 10 mg/mL de hialuronato de sódio, disponível em embalagens contendo 3 seringas preenchidas, embaladas individualmente em blister, com 2 mL cada.

VIA INTRA-ARTICULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1 mL de solução injetável contém:

hialuronato de sódio 10 mg

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Euflexxa® é destinado para o tratamento da dor causada por osteoartrite do joelho.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para este estudo, a principal análise de desempenho para a determinação da não inferioridade foi determinada utilizando a melhora na média da autoavaliação de pacientes quanto aos cinco parâmetros de avaliação de dor de cinco pacientes medidos pelo índice VAS WOMAC na 12ª semana. Esta análise foi realizada para ambas as populações alvo de tratamento (isto é, cada sujeito que recebeu a injeção) e a avaliação da população (isto é, os sujeitos que tiveram média de pontuação de dor de 41-80, permitindo apenas um parâmetro abaixo de 20 ou acima de 80 na visita de avaliação e na visita 1). Para os pacientes que saíram do estudo antes da 12ª semana, utilizou-se a última avaliação. Para os pacientes que receberam AINEs ou analgésicos durante o estudo, a última avaliação antes do uso do AINE ou analgésico foi utilizada para a análise. Os resultados indicam que o efeito de Euflexxa® no alívio da dor não foi inferior a outro hialuronato de sódio comercializado. Vide na tabela abaixo as alterações do início até a última visita na Pontuação Geral de Dor (*end point* primário, média de cinco pontuações de dor).¹

	EUFLEXXA®		Controle ativo (hialuronato de sódio disponível comercialmente)		Desvio padrão	Valor P (não inferioridade)
	N	Alteração a partir da linha basal (mm)	N	Alteração a partir da linha basal (mm)		
Intenção de tratar – paciente	160	29,9	161	28,4	21	0,0032
Avaliação – paciente	103	33,5	105	32,18	20	0,0083

Referências Bibliográficas:

¹ M. Kirchner, Marshall R.N. Double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *OsteoArthritis and Cartilage* (2006) 14, 154-162.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

O hialuronato de sódio é um biopolímero simples, de ocorrência natural que consiste em uma cadeia longa direta polissacarídica de alto peso molecular amplamente distribuído na matriz extracelular dos tecidos conectivos em humanos (humor vítreo e aquoso dos olhos, fluido sinovial, pele e cordão umbilical). O hialuronato de sódio possui propriedades mecânicas e farmacológicas e forma uma solução viscoelástica em água (pH fisiológico e concentração iônica). Funciona como um tecido e/ou lubrificação de articulação tendo um papel importante na modulação de interações entre os tecidos adjacentes. Acredita-se que a presença de receptores de hialuronato de sódio em vários tipos de células contribui para a atividade farmacológica que inclui a formação de um halo protetor em volta dos sítios receptores para prevenir que outras células, partículas ou mediadores liguem-se a eles e também inclui a ação de um inativador de radical livre ou transportador de molécula, que facilita o movimento de outras substâncias através das membranas.

O objetivo do tratamento é a restauração da homeostase reológica normal da articulação e fornecer a imediata proteção, lubrificação e absorção do choque ao joelho afetado, assim como estabelecer a barreira mecânica-química contra o estresse do joelho.

Propriedades farmacocinéticas

O hialuronato de sódio é um componente de ocorrência natural dos fluidos orgânicos e tecidos. Está presente em abundância no organismo e é continuamente biosintetizado por uma variedade de tipos de células. Os valores normais do hialuronato plasmático são baixos (300 ng/mL em homens) e dez vezes mais baixos do que os da linfa, portanto indicando uma taxa de “clearance” rápido. Estudos com hialuronato de sódio administrados pela via intravenosa mostraram que a meia-vida de desaparecimento no sangue é de minutos. O hialuronato sanguíneo não é diretamente excretado pela urina, porém é rapidamente metabolizado pelo fígado. O catabolismo da molécula envolve a degradação da cadeia polissacarídica em monômeros de carboidrato, que posteriormente são reutilizados pelos tecidos. Demonstrou-se que o hialuronato de sódio administrado pela via intravenosa e marcado com C14 é excretado pela via respiratória, enquanto a excreção urinária é baixa.

A resposta inicial ao tratamento de osteoartrite com hialuronato de sódio é de uma a duas semanas. O pico de resposta ao hialuronato de sódio é de 5 a 9 semanas.

A meia-vida de eliminação plasmática do hialuronato de sódio injetável é em média 2,5 a 5,5 minutos; no entanto, acredita-se que no líquido sinovial a meia vida seja mais longa.

Estudos farmacocinéticos demonstraram que o hialuronato de sódio é rapidamente distribuído pela membrana sinovial. Concentrações mais altas de hialuronato de sódio foram detectadas no fluido sinovial e na cápsula articular, seguida por, em ordem decrescente, membrana sinovial, ligamentos e o músculo adjacente. O hialuronato de sódio administrado pela via intra-articular é eliminado do fluido sinovial dentro de 2 a 3 dias. O hialuronato de sódio no fluido sinovial demonstrou não ser significativamente metabolizado.

Não há dados sobre a farmacocinética do hialuronato de sódio em pacientes com disfunção renal e/ou hepática.

O perfil farmacocinético de Euflexxa[®] foi estudado em coelhos e ratos. A administração de hialuronato de sódio, marcado com C14, pela via intravenosa demonstrou que a eliminação da circulação é rápida em ratos e coelhos. A meia-vida em coelhos foi de 5 minutos e em ratos foi de 3,7 minutos. O hialuronato de sódio não foi encontrado em uma variedade de órgão de ratos, exceto no fígado que é o local principal de metabolismo. Em estudos com ratos, cerca de 70% do hialuronato de sódio foi excretado pela respiração e 20% a 30% foi encontrado na urina, já em coelhos, 63% foi excretado pela respiração e 20% pela urina.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Euflexxa[®] está contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao hialuronato de sódio ou a qualquer um dos excipientes da formulação.
- Tratamento de pacientes com infecção no joelho.
- Pacientes que estejam com infecção na área de administração da injeção.
- Pacientes com doença de pele.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Euflexxa[®] deve ser administrado somente por médico qualificado.

O médico deverá remover qualquer derrame na articulação antes da administração. A eficácia e tolerância de uma injeção em conjunto com outros tratamentos intra-articulares, ou em outras articulações que não a do joelho não foram estabelecidas.

Euflexxa[®] não foi testado em crianças com menos de 18 anos.

Uma vez que Euflexxa[®] é uma substância purificada a partir de células bacterianas, a presença de quantidades muito diminutas de impurezas não pode ser totalmente excluída. O médico deve estar ciente dos riscos associados à injeção de substâncias biológicas.

A administração de Euflexxa[®] não deve ser feita com agulha utilizada em outros procedimentos. Para administrar o produto, utilizar uma agulha nova e estéril. Não reutilize a seringa, descarta-la imediatamente após o uso. Não use se a embalagem ou a seringa estiverem abertas ou danificadas.

Cuidados e advertências para populações especiais

Euflexxa[®] não foi testado em crianças com menos de 18 anos. Não há informações e/ou precauções adicionais para pacientes idosos.

Gravidez e Lactação

Euflexxa[®] não foi testado em mulheres grávidas.

Não é sabido se Euflexxa[®] é excretado no leite humano. Não foi estabelecida a segurança e eficácia do medicamento em mulheres lactantes.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento está classificado na categoria C conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas”: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Capacidade de dirigir e operar máquinas

Não há dados se Euflexxa® influencia na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERACOES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação conhecida até o momento.

Euflexxa® não deve ser administrado com agulha que foi previamente utilizada para administrar soluções contendo cloreto de benzalcônio.

Não há dados sobre a interação de Euflexxa® com alimentos e álcool.

Em estudos clínicos realizados com o produto, não foram observadas alterações laboratoriais relevantes após a administração de Euflexxa®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Euflexxa® deve ser armazenado em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C) e protegido da luz, nestas condições permanece viável para uso por 36 meses a partir da sua data de fabricação impressa no cartucho.

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 administração da injeção, a seringa não deverá ser reutilizada.

Características físicas e organolépticas

Cada seringa possui solução injetável que é um gel incolor e transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Euflexxa® deve ser administrado por um médico.

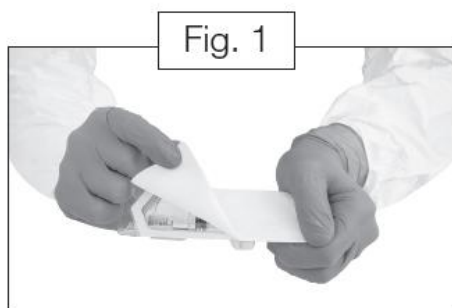
Euflexxa® deve ser administrado pela via intra-articular. Não administrar pela via intravascular, pois pode causar reações adversas sistêmicas.

Não utilizar substâncias para limpar o local de administração que contenham sais quaternários de amônio.

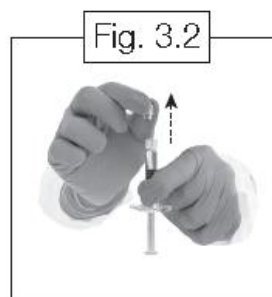
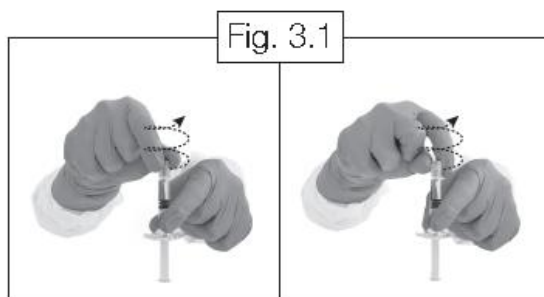
Necessário adquirir 3 agulhas com calibre de valor de 17 a 21 gauges para administração intra-articular

Instruções de uso

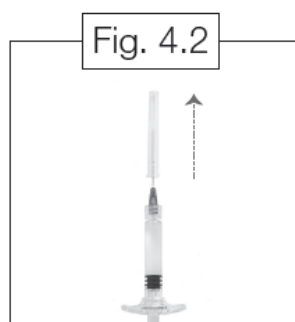
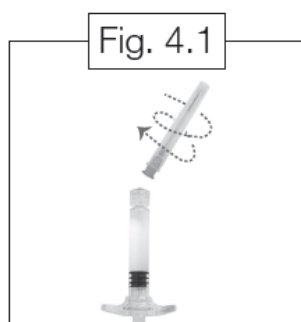
1. Remova o derrame articular, se houver.
2. Vinte a trinta minutos antes da utilização, retire um blister contendo uma seringa do cartucho do produto do refrigerador e deixe que este atinja a temperatura ambiente.
3. Descole o verso do blister (a seringa deve ser utilizada imediatamente após a abertura do blister individual), conforme demonstrado na Figura 1.
4. Segure o blister com a parte aberta direcionada para baixo, dobre o blister e deixe que a seringa caia suavemente em uma superfície estéril. Alternativamente, segure o blister com a abertura virada para cima e dobre o blister até que a extremidade do luer (parte da seringa para conectar a agulha, entre o corpo da seringa e a tampa cinza) fique exposta. Segure na extremidade do luer, remova a seringa do blister. **Não remova a seringa pelo êmbolo.** (Figura 2)



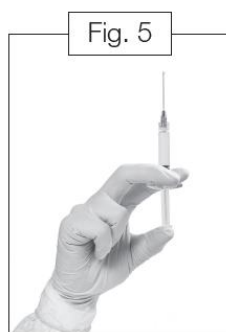
5. Remova a tampa da seringa (Fig 3.1, Fig 3.2) e encaixe uma agulha esterilizada de tamanho apropriado, por exemplo, calibre de valor de 17 a 21 gauges (Figuras 4.1, 4.2):



Atenção: Não faça pressão no êmbolo enquanto a agulha estiver sendo fixada. Verifique se a agulha está apropriadamente encaixada no adaptador tipo Luer Lock. Não aperte demais o adaptador; isto pode fazer com que o adaptador se solte da seringa.



6. Aplique uma pressão suave sobre o êmbolo de forma a expelir o ar da agulha e para verificar que a seringa está funcionando apropriadamente. (Figura 5)



7. A seringa está pronta para ser utilizada.
8. Injete intra-articularmente na cápsula sinovial do joelho usando procedimentos estritamente assépticos. Injete o conteúdo total de 2 mL num único joelho. Caso o tratamento seja realizado nos dois joelhos, utilize seringas separadas para cada joelho.

Caso não seja utilizado o conteúdo total de 2 mL, descartar a quantidade restante.
Não use a seringa caso o blister esteja aberto ou danificado.

Posologia

Euflexxa® destina-se a ser injetado no espaço sinovial. Cada seringa de Euflexxa® destina-se a uma única aplicação. A seringa deve ser utilizada imediatamente após a abertura do blister individual. Habitualmente, uma dose de 2 mL é injetada no joelho afetado em intervalos semanais durante três semanas, num total de três injeções. Para o melhor efeito, devem ser administradas as três injeções. Não use Euflexxa® se a embalagem blister ou a seringa estiverem abertas ou tenham sido mexidas ou danificadas.

Deixe a seringa de Euflexxa® atingir a temperatura ambiente antes do uso. Use técnicas assépticas quando manusear a seringa e administrar a injeção. Vide a seção “Instruções de uso” para saber os detalhes da preparação da seringa para a sua utilização. Se o paciente apresentar derrame, este deve ser removido antes de Euflexxa® ser injetado na articulação. Injete todo o conteúdo da seringa (2 mL) em apenas um joelho. Descarte qualquer quantidade não utilizada do medicamento. Se for necessário o tratamento em ambos os joelhos, utilizar uma seringa diferente para cada joelho.

Para pacientes que respondem ao tratamento, o efeito do tratamento dura pelo menos doze semanas.

9. REACOES ADVERSAS

As seguintes reações adversas podem ser observadas:

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): artralgia e inchaço na articulação.

Outros efeitos notados foram: derrame, náusea, hiperestesia não especificada, dor nas costas, parestesia, irritação da pele e hipertensão não especificada. Podem ocorrer no local da injeção sintomas associados tais como: comichão, vermelhidão, inchaço e dor. A aplicação de gelo na articulação tratada pode aliviar estes sintomas. Estes sintomas geralmente diminuem dentro de um curto período de tempo.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem não é esperada, uma vez que o regime posológico descrito na seção “Posologia” deve ser rigorosamente seguido. Porém, caso seja realizada a administração de mais de uma seringa na mesma hora, o volume de solução excedente deve ser removido ou aspirado do joelho.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2876.0018

Importado e Registrado por:

Laboratórios Ferring Ltda.
Av. Engenheiro Luis Carlos Berrini, nº 105, 12º andar
04571-900 - São Paulo - SP
CNPJ: 74.232.034/0001-48

Produzido por:

Bio-Technology General (Israel) Ltd.
Kiryat Malachi, Israel

SAC: 0800 772 4656
www.ferring.com.br

Venda sob prescrição.

BUL_EUF_SOL_VPS_07



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2013	0668146/13-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRA-INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
15/08/2013	0676671/13-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
09/12/2016	2583145/16-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
12/01/2017	0058050/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
01/07/2020	2109777/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2018	0199354/18-2	10387 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração moderada do processo de fabricação do produto em sua embalagem primária	24/12/2018	APRESENTAÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
27/04/2021	1612055/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRA-INDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML

28/04/2023	0429966/23-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
30/08/2024	1197193/24-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
09/10/2024	1386536/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
25/10/2025	1471837246	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5.ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 3 SER PREENCH VD INC X 2 ML

NA= Não Aplicável