

IFU Synvisc  
Brazil - side 1  
Item No. 71014303  
Rev. 04.30.09



CONFIDENTIAL

## Símbolos Symbols

	Fabricante Manufacturer
	Para injeção intra-articular apenas por um médico For intra-articular injection only by a physician
	Uma seringa com 2 mL One syringe with 2 ml
	Synvisc e Genzyme são marcas registradas da Genzyme Corporation Synvisc and Genzyme are registered trademarks of Genzyme Corporation
	Atenção, consultar instruções de uso Caution, consult accompanying documents
	Uso único Single use
	Usar antes de Use by
	Lote Lot number
	Armazenar entre +2°C e +30°C Temperature limitation
	Número do produto Product number
	Estéril por técnica asséptica Sterile by aseptic technique
	Os componentes da embalagem são recicláveis Packaging components are recyclable
	Não use se a embalagem estiver danificada ou aberta Do not use if package is damaged or open

Fabricado:



1125 Pleasant View Terrace  
Ridgefield, NJ 07657, EUA

Uma divisão da  
Genzyme Corporation  
500 Kendall Street  
Cambridge, MA 02142, EUA

Importado e distribuído por:  
Genzyme do Brasil Ltda.  
Rua Padre Chico, 224  
Vila Pompéia - São Paulo - SP  
CNPJ: 68.132.950/0001-03  
SAC 08007712373  
Reg. MS: 80149670007  
Resp. Técnica: Márcia Regina Moscatelli  
CRF-SP 18713

## DESCRIÇÃO

Synvisc® (hilano G-F 20) é um líquido estéril, apirogênico, elastoviscoso, que contém hilanos. Os hilanos são derivados do hialuronano (sal sódico do ácido hialurônico) e consistem em unidades repetidas de dissacarídeos de N-acetilglucosamina e glucuronato de sódio. O hilano A possui um peso molecular médio de aproximadamente 6.000.000 e o hilano B é um gel hidratado. O Synvisc contém hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por mL) em solução fisiológica de cloreto de sódio tamponada (pH 7,2 ±0,3).

## CARACTERÍSTICAS

Synvisc é biologicamente semelhante ao hialuronano. O hialuronano é um componente do líquido sinovial, responsável por sua viscoelasticidade. As propriedades mecânicas (elastoviscosas) do Synvisc são, entretanto, superiores às das do líquido sinovial e das soluções de hialuronano de concentrações comparáveis. O Synvisc tem a 2,5 Hz uma elasticidade (módulo de armazenamento G') de 111 ±13 Pascals (Pa) e uma viscosidade (módulo de perda G'') de 25 ± 2 Pa. A elasticidade e a viscosidade do líquido sinovial do joelho de indivíduos entre 18 e 27 anos de idade, medidas com método comparável, a 2,5 Hz são G' = 117 ± 13 Pa e G'' = 45 ± 8 Pa. Os hilanos se degradam no corpo pela mesma via que o hialuronano, e os produtos da degradação não são tóxicos.

## INDICAÇÕES E USO

- Synvisc é um suplemento e substituto temporário do líquido sinovial.
- Synvisc é benéfico para pacientes em qualquer estágio de patologia articular.
- Synvisc é mais eficaz em pacientes que estejam usando ativa e regularmente a articulação afetada.
- Synvisc só é indicado para administração intra-articular a ser efetuada por um médico, para o tratamento da dor associada à osteoartrite do joelho, do quadril, do tornozelo e do ombro.

Synvisc alcança seu efeito terapêutico através da viscosuplementação, um processo no qual os estados fisiológico e reológico dos tecidos da articulação artrítica são restaurados. A viscosuplementação com Synvisc é um tratamento para diminuir a dor e o desconforto, permitindo um movimento mais amplo da articulação. Estudos *in vitro* demonstraram que Synvisc protege as células da cartilagem contra determinadas lesões físicas e químicas.

## CONTRA-INDICAÇÕES

- Se houver estase venosa ou linfática no membro afetado, Synvisc não deverá ser injetado na articulação.
- Synvisc não deve ser usado em articulações infectadas ou gravemente inflamadas, ou em pacientes com doenças de pele ou infecções no local da injeção.

## ADVERTÊNCIAS

- Não injete intravascularmente.
- Não injete extra-articularmente ou dentro dos tecidos e da cápsula sinovial. Eventos adversos, geralmente no local da injeção, ocorreram após injeção extra-articular de Synvisc.
- Não faça uso concomitante de desinfetantes que contenham sais quaternários de amônio para o preparo da pele, pois o hialuronano pode precipitar na presença deles.

## PRECAUÇÕES

- Synvisc não deve ser usado se houver grande derrame intra-articular anterior à injeção.
- Como em qualquer procedimento invasivo em articulação, recomenda-se que o paciente evite atividades intensas após a injeção intra-articular, e só retorne às atividades habituais depois de alguns dias.
- Não há estudos clínicos realizados com Synvisc em gestantes ou em menores de 18 anos de idade.
- Synvisc contém pequenas quantidades de proteína aviária e não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidades relacionadas a este tipo de produto.

## EVENTOS ADVERSOS

- Eventos adversos envolvendo a articulação onde foi feita a injeção: dor passageira e/ou inchaço e/ou derrame da articulação injetada podem ocorrer após injeções intra-articulares de Synvisc. Em alguns casos o derrame pode ser intenso e causar dor acentuada; é importante remover e analisar o líquido para descartar a possibilidade de infecção ou artropatias. Essas reações geralmente diminuem no prazo de alguns dias. O benefício clínico do tratamento pode ainda ser aparente após essas reações. Não ocorreram infecções intra-articulares em nenhuma das pesquisas clínicas, e foram relatadas raramente apenas durante o uso clínico de Synvisc.
- A experiência pós-comercialização identificou a rara ocorrência dos seguintes eventos sistêmicos com a administração de Synvisc: erupções cutâneas, urticária, cecceira, febre, náusea, dor de cabeça, tontura, calafrios, câimbras, parestesia, edema periférico, mal-estar, dificuldades respiratórias, rubor e edema facial. Nas pesquisas clínicas controladas, não houve diferenças estatisticamente significativas no número ou tipos de eventos adversos sistêmicos entre o grupo de pacientes que recebeu Synvisc e o grupo que recebeu os tratamentos de controle.

Na ocorrência de eventos adversos relacionados ao produto comunicar a ANVISA, através do Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária – NOTIVISA. Poderão utilizar o NOTIVISA os profissionais de saúde ou os cidadãos.

## DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

- Retire o líquido sinovial ou o derrame antes de cada injeção de Synvisc.
- Não use Synvisc se a embalagem estiver aberta ou danificada.
- Injete em temperatura ambiente.
- Para remover a seringa do suporte (ou bandeja), segure-a pelo corpo, sem tocar a haste do êmbolo.
- Administre usando procedimentos rigidamente assépticos, tomando particular cuidado ao remover a tampa da extremidade.
- Gire a tampa cinza da ponta antes de puxá-la para fora, pois isso minimizará a perda do produto.
- Use uma agulha com calibre (ex.: calibre 18 a 22), e comprimento apropriados, dependendo da articulação a ser tratada.
- Para assegurar um vedamento correto e evitar vazamento durante a administração, prenda a agulha com firmeza enquanto aberta o adaptador da mesma.
- Não aperte ou aplique força excessiva ao prender a agulha ou removê-la, pois isso pode quebrar a ponta da seringa.
- Não reesterilize Synvisc.
- Injete apenas no espaço sinovial, usando, se necessário,

- orientação apropriada como fluoroscopia, especialmente em articulações como a do quadril e do ombro.
- O conteúdo da seringa deve ser usado uma única vez.
- Quando a orientação fluoroscópica for utilizada, poderá ser usado um agente de contraste iônico ou não iônico. No máximo 1 mL do agente de contraste deve ser utilizado por 2 mL de Synvisc.
- Para garantir rastreabilidade do produto, destacar o RÓTULO DE REGISTRO DO PACIENTE e colar na ficha de registro do paciente. Estas informações de rastreabilidade do produto devem ser fornecidas ao paciente sempre que solicitadas.

## INSTRUÇÕES PARA DOSAGEM

A dose indicada de Synvisc dependerá da articulação a ser tratada.

### Osteoartrite do joelho:

O esquema de tratamento recomendado com Synvisc é de três injeções no joelho, com uma semana de intervalo. Para alcançar o efeito máximo, é essencial administrar todas as três injeções. A dose máxima recomendada é de seis injeções no período de seis meses, com um intervalo mínimo de quatro semanas entre os esquemas de tratamento.

### Osteoartrite do quadril:

Recomenda-se tratamento inicial com uma única injeção. Se, entretanto, não houver alívio sintomático adequado após essa injeção, recomenda-se administrar uma segunda injeção. Dados clínicos demonstram que os pacientes se beneficiam dessa segunda injeção quando ela é administrada entre 1 e 3 meses depois da primeira injeção.

### Osteoartrite do tornozelo:

Recomenda-se tratamento inicial com uma única injeção. Se, entretanto, não houver alívio sintomático adequado após essa injeção, recomenda-se administrar uma segunda injeção. Dados clínicos demonstram que os pacientes se beneficiam dessa segunda injeção quando ela é administrada entre 1 e 3 meses depois da primeira injeção.

### Osteoartrite do ombro:

Recomenda-se tratamento inicial com uma única injeção. Se, entretanto, não houver alívio sintomático adequado após essa injeção, recomenda-se administrar uma segunda injeção. Dados clínicos demonstram que os pacientes se beneficiam dessa segunda injeção quando ela é administrada entre 1 e 3 meses depois da primeira injeção.

## DURAÇÃO DO EFEITO

Em geral, a duração do efeito para aqueles pacientes que respondem ao tratamento foi relatada como sendo de até 26 semanas, embora também tenham sido observados períodos mais curtos e mais longos. Entretanto, dados clínicos prospectivos de pacientes com OA (osteoartrite) do joelho mostraram benefícios do tratamento de até 52 semanas de duração, após uma única série de três injeções de Synvisc. O tratamento com Synvisc afeta apenas a articulação injetada; não produz um efeito sistêmico geral.

## CONTEÚDO POR mL

Cada 1 mL contém: 8,0 mg de hilano, 8,5 mg de cloreto de sódio, 0,16 mg de hidrogênio fosfato dissódico, 0,04 mg de diidrogênio fosfato de sódio hidratado e água para injeção q.s.

## APRESENTAÇÃO

Synvisc é comercializado em uma seringa de vidro de 2,25 mL contendo 2 mL de Synvisc. O conteúdo da seringa é estéril e apirogênico. Armazenar entre +2°C e +30°C. Não congelar.



#### DESCRIPTION

Synvisc® (hylan G-F 20) is a sterile, nonpyrogenic, elastoviscous fluid containing hylans. Hylans are derivatives of hyaluronan (sodium salt of hyaluronic acid) and consist of repeating disaccharide units of N-acetylglucosamine and sodium glucuronate. Hylan A has an average molecular weight of approximately 6,000,000 and hylan B is a hydrated gel. Synvisc contains hylan A and hylan B (8.0 mg ± 2.0 mg per ml) in buffered physiological sodium chloride solution (pH 7.2 ± 0.3).

#### CHARACTERISTICS

Synvisc is biologically similar to hyaluronan. Hyaluronan is a component of synovial fluid which is responsible for its viscoelasticity. The mechanical (elastoviscous) properties of Synvisc are, however, superior to those of synovial fluid and hyaluronan solutions of comparable concentration. Synvisc has an elasticity (storage modulus G') at 2.5 Hz of 111 ± 13 Pascals (Pa) and a viscosity (loss modulus G'') of 25 ± 2 Pa. Elasticity and viscosity of knee synovial fluid of 18- to 27-year-old humans measured with comparable method at 2.5 Hz are G' = 117 ± 13 Pa and G'' = 45 ± 8 Pa. Hylans are degraded in the body by the same pathway as hyaluronan, and breakdown products are nontoxic.

#### INDICATIONS AND USAGE

- Synvisc is a temporary replacement and supplement for synovial fluid.
- Synvisc is beneficial for patients in all stages of joint pathology.
- Synvisc is most effective in patients who are actively and regularly using the affected joint.
- Synvisc is only intended for intra-articular use by a physician to treat pain associated with osteoarthritis of the knee, hip, ankle, and shoulder.

Synvisc achieves its therapeutic effect through viscosupplementation, a process whereby the physiological and rheological states of the arthritic joint tissues are restored. Viscosupplementation with Synvisc is a treatment to decrease pain and discomfort, allowing more extensive movement of the joint. *In vitro* studies have shown that Synvisc protects cartilage cells against certain physical and chemical damage.

#### CONTRAINDICATIONS

- If venous or lymphatic stasis is present in the relevant limb, Synvisc should not be injected into the joint.

## CONFIDENTIAL

- Synvisc should not be used in infected or severely inflamed joints or in patients having skin diseases or infections in the area of the injection site.

#### WARNINGS

- Do not inject intravascularly.
- Do not inject extra-articularly or into the synovial tissues and capsule. Adverse events, generally in the area of the injection, have occurred following extra-articular injection of Synvisc.
- Do not concomitantly use disinfectants containing quaternary ammonium salts for skin preparation because hyaluronan can precipitate in their presence.

#### PRECAUTIONS

- Synvisc should not be used if there is a large intra-articular effusion prior to the injection.
- As with any invasive joint procedure, it is recommended that the patient avoid any strenuous activities following the intra-articular injection, and resume full activities within a few days.
- Synvisc has not been tested in pregnant women or children under 18 years of age.
- Synvisc contains small amounts of avian protein and should not be used in patients with related hypersensitivities.

#### ADVERSE EVENTS

- Adverse events involving the injected joint: transient pain and/or, swelling and/or effusion in the injected joint may occur after intra-articular injections of Synvisc. In some cases the effusion may be large and can cause pronounced pain; it is important to remove and to analyse the fluid to rule out infection or crystalline arthropathies. These reactions generally abate within a few days. Clinical benefit from the treatment may still be apparent after such reactions. Intra-articular infections did not occur in any of the clinical trials and have been reported only rarely during clinical use of Synvisc.
- The post marketing experience has identified the following systemic events to occur rarely with Synvisc administration: rash, hives, itching, fever, nausea, headache, dizziness, chills, muscle cramps, paresthesia, peripheral oedema, malaise, respiratory difficulties, flushing and facial swelling. In the controlled clinical trials, there were no statistically significant differences in the number or types of systemic adverse events between the group of patients that received Synvisc and the group that received control treatments.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Remove synovial fluid or effusion before each Synvisc injection.

- Do not use Synvisc if package is opened or damaged.
- Inject at room temperature.
- To remove the syringe from the blister (or tray), take hold of it by the body, without touching the plunger rod.
- Administer using strict aseptic procedures, taking particular care when removing the tip cap.
- Twist the grey tip cap before pulling it off, as this will minimise product leakage
- Use an appropriate size of needle (e.g., 18 to 22 gauge) and length of needle, depending on joint to be treated.
- To ensure a tight seal and prevent leakage during administration secure the needle tightly while firmly holding the Luer hub.
- Do not tighten or apply excessive leverage when attaching the needle or removing the needle guard, as this may break the tip of the syringe.
- Do not resterilise Synvisc.
- Inject into the synovial space only, using if necessary, appropriate guidance such as fluoroscopy especially in joints such as the hip and shoulder.
- The syringe contents are for single use only.
- When using fluoroscopic guidance, ionic or non-ionic contrast agent may be utilized. No more than 1 ml of contrast agent should be used per 2 ml of Synvisc.

#### DOSAGE GUIDELINES

The dosage regimen for Synvisc is dependent on the joint being treated.

##### *Osteoarthritis of the knee:*

The recommended treatment regimen for Synvisc is three injections in the knee, one week apart. To achieve maximum effect, it is essential to administer all three injections. The maximum recommended dosage is six injections within six months, with a minimum of four weeks between treatment regimens.

##### *Osteoarthritis of the hip:*

The recommended initial treatment regimen is a single injection. If however, adequate symptomatic relief is not achieved after this injection, it is recommended to administer a second injection. Clinical data have demonstrated that patients benefit from this second injection when administered between 1 and 3 months after the first injection.

##### *Osteoarthritis of the ankle:*

The recommended initial treatment regimen is a single injection. If however, adequate symptomatic relief is not achieved after this injection, it is recommended to administer a second injection. Clinical data have demonstrated that patients benefit from this second injection when administered between 1 and 3 months after the first injection.

##### *Osteoarthritis of the shoulder:*

The recommended initial treatment regimen is a single injection. If however, adequate symptomatic relief is not achieved after this injection, it is recommended to administer a second injection. Clinical data have demonstrated that patients benefit from this second injection when administered between 1 and 3 months after the first injection.

#### DURATION OF EFFECT

Generally the duration of effect for those patients who respond to treatment has been reported up to twenty-six weeks, although shorter and longer periods have also been observed. However, prospective clinical data in knee OA patients have shown benefit of treatment up to 52 weeks, following a single course of three Synvisc injections.

Synvisc treatment affects only the injected joint; it does not produce a general systemic effect.

#### CONTENT PER ml

Each 1 ml contains: hylan 8.0 mg, sodium chloride 8.5 mg, disodium hydrogen phosphate 0.16 mg, sodium dihydrogen phosphate hydrate 0.04 mg, water for injection q.s.

#### HOW SUPPLIED

Synvisc is supplied in a 2.25 ml glass syringe containing 2 ml Synvisc. The contents of the syringe are sterile and nonpyrogenic. Store between +2°C and +30°C. Do not freeze.

#### References:

- Adams, M.E. (1993). An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 20 (Suppl. 39), 16-18.
- Adams, M.E., Atkinson, M.H., Lussier, A., Schulz, J.I., Siminovich, K.A., Wade, J.P. and Zummer, M. (1995). The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 3, 213-226.
- Balazs, E.A. (1968). Viscoelastic properties of hyaluronic acid and biological lubrication. *Univ. Michigan Med. Ctr. Journal*, 255-259.
- Balazs, E.A. (1969). Some aspects of the aging and radiation sensitivity of the intercellular matrix with special regard to hyaluronic acid in synovial fluid and vitreous. In *Thule International Symposium: Aging of Connective and Skeletal Tissue*, October 1-3, 1968, (Eds. Engle, A. and Larsson, T.), Nordiska Bokhandels Forlag, Stockholm 107-122.
- Balazs, E.A. and Denlinger, J.L. (1989). Clinical uses of hyaluronan. In *The Biology of Hyaluronan* (Ciba Foundation Symposium #143) (Eds. Evered, D. and Whelan, J.), John Wiley & Sons, Chichester and New York, 265-280.
- Balazs, E.A. and Denlinger, J.L. (1993). Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 20 (Suppl. 39), 3-9.

Balazs, E.A. and Leshchiner, E.A. (1989). Hyaluronan, its crosslinked derivative — hylan — and their medical applications. In *Cellulose Utilization: Research and Rewards in Cellulose* (Eds. Inagaki, H. and Phillips, G.O.), Elsevier Applied Science, New York, 233-241.

Balazs, E.A. and Larsen, N.E. (1997). Safety data from seven clinical studies. *Genzyme Biosurgery Report BXR 9009*.

Band, P., Goldman, A., Barbone, A., Reiner, K. and Balazs, E.A. (1995). Intra-articular distribution and residence time of hylan polymers. *Materials Research Society, Spring Meeting*, April 17-21, 1995, San Francisco, CA, 433 (abstract).

Conrozier T., Bertin P., Mathieu P., Charlot J., Bailleul F., Treves R., Vignon E., Chevalier X. (2003) Intra-articular injections of hylan G-F 20 in patients with symptomatic hip osteoarthritis: An open-label, multicentre, pilot study. *Clinical Experimental Rheumatology*, 21; 5; 605-610.

Larsen, N.E. and Goldman, A.I. (1997). Residence time of Synvisc® (hylan G-F 20) in the rabbit knee. *Genzyme Biosurgery Report BXR 9010*.

Larsen, N.E., Lombard, K.M., Parent, E.G. and Balazs, E.A. (1992). Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J. Orthop. Res.* 10, 23-32.

Lussier, A., Cividino, A.A., McFarlane, C.A., Olszynski, W.P., Potashner, W.J. and de Médicis, R. (1996). Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J. Rheumatol.* 23, 1579-1585.

Peyron, J. G. (1993). A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis and Cartilage* 1, 85-87.

Pozo, M.A., Balazs, E.A. and Belmonte, C. (1997). Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp. Brain Res.* 116, 3-9.

Raynauld, J.P., Torrance, G.W., Band, P.A., Goldsmith, C.H., Tugwell, P., Walker V., (2002). A prospective randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis and Cartilage*. 10:506-517.

Scale, D., Wobig, M. and Wolpert, W. (1994). Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: a treatment schedule study. *Curr. Ther. Res.* 55, 220-232.

Wobig, M., Dickhut, A., Maier, R. and Vetter, G. (1998). Viscosupplementation with hylan G-F 20: A 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin. Ther.* 20 (3), 410-423.

Wobig, M., Bach, G., Beks, P., Dickhut, A., Runzheimer, J., Schwiager, G., Vetter, G. and Balazs, E. (1999). The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin. Ther.* 21 (9), 1549-1562.

Wobig, M., Beks, P., Dickhut, A., Maier, R. and Vetter, G. (1999). Open-label multicenter trial of the safety and efficacy of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in primary osteoarthritis of the knee. *J. Clin. Rheumatol.* 5 (6), S24-S31.