2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm

IFU Synvisc/Synvisc-One CE
Material No. 644794
Side 1
Rev. 12 SEP 2016

SYNVISC® HYLAN G-F 20 **2 ml**

SYNVISC ONE® HYLAN G-F 20 **6 ml**

genzyme Biosurgery
A division of Genzyme Corporation
1125 Pleasant View Terrace
Ridgefield, NJ 07657, USA

EC REP
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
The Netherlands

Distributed by: Sanofi
One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, UK.
Tel: 0845 372 7101
email: uk-medicalinformation@sanofi.com

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland.
Tel: 01 4035600
email: IEmedinfo@sanofi-aventis.com

Vertrieb Schweiz:
Distribution Suisse:
Distribuzione Svizzera:
sanofi-aventis (suisse) sa
3, route de Montfleury
C.P. 777
1214 Vernier/GE
Suisse
Tel : +41 58 440 21 00
Fax : +41 58 440 31 00

Distribuído por:
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Empreendimento Lagoas Park - Edifício 7, 3º Piso
2740-244 Porto Salvo
Portugal

Fabricado por: Genzyme Biosurgery

Distribuido por: sanofi-aventis, S.A.
Josep Pla, 2
08019 - Barcelona
España

Distribué par: Sanofi-aventis France
82, avenue Raspail
94250 Gentilly
France
Information Patient : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Distribútor: sanofi-aventis Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
85101 Bratislava
Slovak Republic

Distributör: Sanofi AB
Lindhagensgatan 120
104 25 Stockholm
Sverige

Distributør: sanofi-aventis Denmark A/S
Slotsmarken 13
2970 Hørsholm
Danmark

Διανέμεται από:
sanofi-aventis AEBE
Λεωφ. Συγγρού 348 - κτίριο Α,
176 74 Καλλιθέα - Αθήνα
Ελλάδα

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Χαρ. Μούσκου 14
2015 Στρόβολος - Λευκωσία, Κύπρος

Dystrybutor:
Sanofi -Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
Polska

Distribuito da:
Sanofi S.p.A.
Viale L. Bodio 37/B
20158 Milano
Italy

Gedistribueerd door:
Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederland

Vertrieb Österreich:
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Str. 10
1220 Wien
Österreich

Vertrieben durch:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

Distributor:
sanofi-aventis, s.r.o.
Evropská 846/176a
160 00 Praha 6
Czech Republic

Jakelija:
Sanofi Oy
Huopalahdentie 24
00350 Helsinki, Suomi/Finland

CE 0086

644794

Symbols Symboles Symbole Symbolen Simboli
Simboly Símbolos Σύμβολα Symboler Symboler
Merkkien selitykset Symboler Simboliai Symboly

Manufacturer • Fabricant • Hersteller • Fabrikant • Fabbricante • Fabricante • Wytwórca • Κατασκευαστής • Tillverkare • Producent • Produsent • Valmistaja • Tootja • Výrobce • Výrobca

EC REP Authorised representative in the European Community • Représentant agréé • EU-Bevollmächtigter • Erkende vertegenwoordiger in de EU • Rappresentante autorizzato • Representante autorizado en la UE • Representante autorizado • Autoryzowany przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej • Εξουσιοδοτημένος Αντιπρόσωπος • Autoriseret repræsentant • Autorisert representant • Auktoriserad representant • Valtuutettu edustaja • Zplnomocněný zástupce v Evropském společenství • Splnomocnenec pre EÚ

INTRA-ARTICULAR For intra-articular injection only by a physician • Pour injection intra-articulaire, pratiquée exclusivement par un médecin • Für die intraartikuläre Injektion nur durch den Arzt • Alleen voor intra-articulaire injectie door een arts • Per l'uso intra-articolare solo da parte di un medico • Wyłącznie do wstrzyknięć dostawowych wykonywanych przez lekarza • Para inyección intraarticular por un médico • Para injecção intra-articular apenas efectuada por um médico. • Για ενδοαρθρική ένεση μόνο από ιατρό • Kun til intraartikulær indsprøjtning udført af en læge • For intra-artikulær injeksjon, som kun skal utføres av lege • Tarkoitettu ainoastaan lääkärin suorittamaan nivelensisäiseen injektointiin • För intraartikulär injektion utförd endast av läkare • Určeno pro nitrokloubní injekce aplikované výhradně lékařem • Určený len na intraartikulárnu aplikáciu lekárom.

N x V ml Number (N) of syringes per box and fill volume (V) per syringe • Nombre (N) de seringues par boîte et volume (V) de remplissage par seringue • Anzahl (N) der Spritzen pro Box und Füllmenge (V) pro Spritze • Aantal (N) injectiespuiten per doos en vulvolume (V) per injectiespuit • Numero (N) di siringhe per confezione e volume (V) di riempimento per siringa • Número (N) de jeringas por caja y volumen (V) de llenado por jeringa • Número (N) de seringas por embalagem e volume (V) de enchimento por seringa • Ilość (N) strzykawek w opakowaniu i zawartość w mililitrach (V) na strzykawkę • Αριθμός (N) συριγγων ανά κουτί και όγκος πλήρωσης (V) ανά σύριγγα • Antal (N) sprøjter pr. æske og sprøjternes fyldningsvolumen (V) • Antall (N) sprøyter per eske og fyllevolum (V) per sprøyte • Pakkauksessa olevien ruiskujen määrä (N) ja yksittäisen ruiskun täyttötilavuus (V) • Antalet (N) sprutor per kartong och fyllnadsvolym (V) per spruta • Počet (N) stříkaček v krabici a plnicí objem (V) stříkačky • Počet (N) striekačiek v škatuli a plniaci objem (V) striekačky

TRADEMARKED Synvisc, Synvisc-One and Genzyme are registered trademarks of Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc et Genzyme sont des marques déposées de Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc und Genzyme sind eingetragene Warenzeichen der Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc en Genzyme zijn gedeponeerde handelsmerken van Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc e Genzyme sono marchi registrati di Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc y Genzyme son marcas comerciales registradas de Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc e Genzyme são marcas comerciais registadas da Genzyme Corporation. • Synvisc, Synvisc One i Genzyme są zarejestrowanymi znakami towarowymi firmy Genzyme Corporation. • Synvisc, Synvisc-One i Genzyme są zarejestrowanymi znakami towarowymi firmy Genzyme Corporation. • Τα Synvisc-One, Synvisc και Genzyme είναι σήματα κατατεθέντα της Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvics og Genzyme er registrerede varemærker tilhørende Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc og Genzyme er registrerte varemerker for Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc ja Genzyme ovat Genzyme Corporationin rekisteröityjä tavaramerkkejä. • Synvisc-One, Synvisc och Genzyme är registrerade varumärken tillhörande Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc a Genzyme jsou registrované ochranné známky Genzyme Corporation. • Synvisc-One, Synvisc a Genzyme sú registrované obchodné známky spoločnosti Genzyme Corporation.

Caution, consult accompanying documents • Attention, consulter la documentation jointe • Vorsicht, bitte Begleitdokumentation konsultieren • Let op: de meegeleverde documentatie raadplegen • Attenzione, consultare la documentazione allegata • Precaución, consultar los documentos adjuntos • Atenção, consulte os documentos em anexo • Ostrzeżenie, zajrzyj do załączonych dokumentów • Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα • Försiktighet - Läs medföljande dokument • Bemærk: Læs det medfølgende materiale igennem • Forsiktig. Les vedlagte dokumenter • Varoitus, lue tuotteen mukana toimitetut tuotetiedot • Pozor, čtěte přiložené dokumenty • Pozor, prečítajte si priložené dokumenty

Single use • Usage unique • Nur zum einmaligen Gebrauch • Eenmalig gebruik • Monouso • Un solo uso • Para aplicação única • Do jednorazowego użytku • Για μία μόνο χρήση • Engangsprodkt • Til engangsbruk • Kertakäyttöinen • För engångsbruk • Pro jednorázové použití • Jednorazové použitie

Use by • Utiliser avant • Verwendbar bis • Uiterste gebruiksdatum • Utilizzare entro il • Caducidad - Usar antes de • Użyć do • Να χρησιμοποιηθεί έως • Anvendes frem til • Holdbarhedsdato • Viimeinen käyttöajankohta • Använd före • Použitelné do: • Použiteľné do:

LOT Lot number • Numéro de lot • Chargenbezeichnung • Chargenummer • Numero di lotto • Lote • Lote • Numer serii Αρ. Παρτίδας • Parti • Parti • Eränumero • Sats • Číslo šarže • Číslo šarže

2°C – 30°C Temperature limitation • Limites de température • Temperaturbegrenzung • Temperatuurbeperking • Limiti di temperatura • Limitaciones de temperatura • Limite de temperatura • Ograniczenie dopuszczalnej temperatury • Περιορισμός θερμοκρασίας • Temperaturbegrænsning • Temper-aturgrænse • Temperaturgrenser • Lämpötilarajoja • Teplotní meze • Obmedzenie teploty

REF Product number. • Référence du produit. • Produktnummer. • Productnummer. • N° di prodotto. • Producto No. • N° do produto. • Numer katalogowy • Αρ. προϊόντος • Produktnummer. • Produktnummer. • Tunnistenumero. • Produktnummer. • Katalogové číslo • Referenčné číslo

STERILE A Sterile by aseptic technique • Stérilisé par asepsie • Steril durch aseptische Techniken • Gesteriliseerd d.m.v. aseptische techniek • Sterile mediante tecnica asettica • Estéril mediante técnica aséptica • Estéril por técnica asséptica • Sterylizowany techniką aseptyczną • Αποστειρωμένο με ασηπτική τεχνική • Steriliseret med en aseptisk teknik • Sterilisert ved aseptisk teknikk • Steriloitu aseptisesti • Steriliserad med aseptisk teknik • Sterilní použitím aseptické technologie • Sterilizované aseptickým postupom

Packaging components are recyclable • Les composants de l'emballage sont recyclables • Das Verpackungsmaterial ist recycelbar • Verpakkingsmaterialen kunnen worden hergebruikt • I componenti della confezione sono riciclabili • Envase reciclable • Os componentes da embalagem são recicláveis • Opakowanie nadaje się do recyklingu • Τα μέρη της συσκευασίας είναι ανακυκλώσιμα • Emballagens dele er genbrugelige • Elementene i emballasjen kan resirkuleres • Pakkauksen osat ovat kierrätettäviä • Komponenterna i förpackningen kan återvinnas • Obalový materiál je recyklovatelný • Súčasti balenia sú recyklovateľné

Do not use if package is damaged or open • Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé ou ouvert • Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn die Packung bereits geöffnet oder beschädigt ist • Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is • Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata • No utilizar si el envase está abierto o deteriorado • Não utilizar se a embalagem estiver danificada ou aberta • Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone • Μην το χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή ανοιγμένη • Må ikke bruges, hvis pakken er beskadiget eller åbnet • Dersom pakken er åpnet eller skadet, må den ikke brukes • Tuotetta ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut tai avattu • Använd inte produkten om förpackningen är skadad eller öppnad • Nepoužívejte, je-li obal poškozený nebo otevřený • Nepoužívajte, ak je balenie poškodené alebo otvorené

English

DESCRIPTION
Hylan G-F 20 is available as
• **Synvisc**®, 2 ml presentation
• **Synvisc-One**®, 6 ml presentation.
Hylan G-F 20 is a sterile, nonpyrogenic, elastoviscous fluid containing hylan A and hylan B polymers produced from a highly purified avian extract. 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 daltons and hylan B is a hydrated gel. Hylan G-F 20 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
Hylan G-F 20 is biologically similar to hyaluronan. Hyaluronan is a component of synovial fluid which is responsible for its elastoviscosity. The mechanical (elastoviscous) properties of hylan G-F 20 are, however, superior to those of synovial fluid and hyaluronan solutions of comparable concentration. Hylan G-F 20 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
Hylan G-F 20
• is a temporary replacement and supplement for synovial fluid.
• is beneficial for patients in all stages of joint pathology.
• is most effective in patients who are actively and regularly using the affected joint.
• achieves its therapeutic effect through viscosupplementation, a process whereby the physiological and rheological states of the arthritic joint tissues are restored.

Viscosupplementation with hylan G-F 20 is a treatment to decrease pain and discomfort, allowing more extensive movement of the joint. *In vitro* studies have shown that hylan G-F 20 protects cartilage cells against certain physical and chemical damage.
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-One is only intended for intra-articular use by a physician to treat pain associated with osteoarthritis of the knee.

CONTRAINDICATIONS
• If venous or lymphatic stasis is present in the relevant limb, hylan G-F 20 should not be injected into the joint.
• Hylan G-F 20 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
• Hylan G-F 20 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.
• Hylan G-F 20 has not been tested in pregnant women or children under 18 years of age.
• Hylan G-F 20 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 Hylan G-F 20. Cases of acute inflammation, characterized by joint pain, swelling, effusion and sometimes joint warmth and/or stiffness, have been reported following an intra-articular injection of **Synvisc or Synvisc-One**. Analysis of synovial fluid reveals aseptic fluid with no crystals. This reaction often responds within a few days to treatment with Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDS), intra-articular steroids and/or arthrocentesis. Clinical benefit from the treatment may still be apparent after such reactions.
• Intra-articular infections did not occur in any of the clinical trials of **Synvisc/ Synvisc-One** and have been reported only rarely during clinical use of **Synvisc**.
• Hypersensitivity reactions including anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction, anaphylactic shock and angioedema have also been reported.
• 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 with **Synvisc**, 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.
• In the controlled clinical trial with **Synvisc-One**, the frequency and types of adverse events were similar between the group of patients that received **Synvisc-One** and the group that received placebo.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
• Do not use hylan G-F 20 if package is opened or damaged.
• The contents of the syringe must be used immediately after its packaging is opened.
• Remove synovial fluid or effusion before injecting hylan G-F 20.
• 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 tip cap before pulling it off, as this will minimise product leakage
• Use an appropriate size of needle:
  • **Synvisc** – 18 to 22 gauge
  Depending on the joint to be treated use the appropriate length of needle.
  • **Synvisc-One** – 18 to 20 gauge
• 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.
• 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. The recommended dosage guidelines state to inject the full volume (2 mL for Synvisc and 6 ml for Synvisc-One) of the syringe. Discard any unused Synvisc/Synvisc-One.
• Do not re-use the syringe and/or needle. Re-use of syringes, needles and/or product from a used syringe may result in loss of sterility, product contamination and/or incomplete treatment.
• 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 hylan G-F 20.
• Do not resterilise hylan G-F 20.

DOSAGE GUIDELINES
The dosage regimen for hylan G-F 20 is dependent on the joint being treated.
Osteoarthritis of the knee:
Synvisc
The recommended treatment regimen is three 2 mL injections in the knee, with an interval of 1 week between each injection. 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.
Synvisc-One
The recommended treatment regimen is one 6 mL injection in the knee. The injection may be repeated 6 months after the first injection, if justified by the patient's symptoms.
Osteoarthritis of the hip / ankle / shoulder:
Synvisc
The recommended initial treatment regimen is a single 2 mL injection. If however, adequate symptomatic relief is not achieved after this injection, it is recommended to administer a second 2 mL 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
Hylan G-F 20 treatment affects only the injected joint; it does not produce a general systemic effect.
Synvisc
Generally the duration of effect for those patients who respond to treatment has been reported up to 26 weeks, although shorter and longer periods have also been observed. However, prospective clinical data in knee osteoarthritis patients have shown benefit of treatment up to 52 weeks, following a single course of three **Synvisc** injections.
Synvisc-One
Prospective clinical trial data in knee osteoarthritis patients have shown a reduction in pain for up to 52 weeks following a single **Synvisc-One** injection as well as related improvements in stiffness and function.

Clinical data from a double-blind, randomized, controlled trial in knee OA patients have shown a statistically significant and clinically meaningful reduction in pain compared to placebo. A total of 253 patients were treated (124 received **Synvisc-One** and 129 received placebo). Over 26 weeks, patients receiving **Synvisc-One** demonstrated a mean percent change in pain from baseline of 36% while patients in the placebo group had a mean percent change in pain from baseline of 29%.

Additional prospective clinical data from two multi-center, open-label studies in knee OA patients have shown statistically significant improvements in pain relief compared to baseline for up to 52 weeks following a single administration of **Synvisc-One**.

In the first study, 394 patients that received **Synvisc–One** demonstrated a statistically significant change in the WOMAC A1 - pain on walking subscore (-28±19.89 mm on 100 mm VAS) from baseline over Week 26. In addition, statistically significant changes from baseline in WOMAC A1, and WOMAC A, B and C scores were observed over all six observation time periods between week 1 and week 52, demonstrating improvement in pain on walking and pain (WOMAC A1 -32.7±19.95 mm; WOMAC A -29.18±19.158 mm), stiffness (WOMAC B -25.77±22.047 mm), and function (WOMAC C -25.72±19.449 mm) over 52 weeks.

In the second study, 571 patients that received **Synvisc-One**, demonstrated statistically significant improvement in pain over 26 weeks as measured by Verbal Pain Questionnaire (VPQ). The mean pain assessment improved from 3.20 at Baseline to 2.24 at 26 week visit, with 64.6% of patients achieving pain relief. Secondary endpoints demonstrated statistically significant improvement in VPQ scores at all observation time points from 1 week to 52 weeks, with mean VPQ scores declining from 3.20 at baseline to 2.26 at 52 week visit and 61.5% of patients achieving pain relief.

CONTENT PER ml (hylan G-F 20)
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
The contents of the each syringe are sterile and nonpyrogenic. Store between +2°C and +30°C. Do not freeze.
Synvisc is supplied in a 2.25 ml glass syringe containing 2 ml hylan G-F 20.
Synvisc-One is supplied in a 10 ml glass syringe containing 6 ml hylan G-F 20.

INFORMATION FOR PATIENTS
In advance of injection, inform the patient that Synvisc and Synvisc-One are made of highly purified hyaluronic acid from an avian source.

Français

DESCRIPTION
Hylane G-F 20 est disponible sous deux formes :
• **Synvisc**®, 2 ml
• **Synvisc-One**®, 6 ml.
Hylane G-F 20 est un liquide stérile, apyrogène, viscoélastique contenant les polymères hylane A et hylane B produits à partir d'un extrait aviaire hautement purifié. Les hylanes sont des dérivés de l'hyaluronane (l'hyaluronate de sodium), et elles sont composées d'unités disaccharidiques récurrentes de N-acétylglucosamine et de glucuronate de sodium. L'hylane A a un poids moléculaire moyen de 6.000.000 daltons et l'hylane B est un gel hydraté. Hylane G-F 20 contient de l'hylane A et de l'hylane B (8,0 mg ± 2,0 mg par ml) dans une solution physiologique de chlorure de sodium tamponnée (pH 7,2 ± 0,3).

CARACTÉRISTIQUES
Hylane G-F 20 est biologiquement semblable à l'hyaluronane. L'hyaluronane est un constituant du liquide synovial qui lui confère sa viscoélasticité. Les propriétés mécaniques (viscoélastiques) de Hylane G-F 20 sont toutefois supérieures à celles du liquide synovial et des solutions d'hyaluronane de concentrations semblables. Hylane G-F 20 a une élasticité (coefficient de stockage G´) à 2,5 Hz de 111 ± 13 Pascals (Pa) et une viscosité (coefficient de perte G˝) de 25 ± 2 Pa. L'élasticité et la viscosité du liquide synovial du genou de sujets âgés de 18 à 27 ans mesurées avec une méthode comparable à 2,5 Hz sont G´ = 117 ± 13 Pa ; G˝ = 45 ± 8 Pa. Les hylanes sont métabolisées dans l'organisme par la même voie que l'hyaluronane et les produits de leur dégradation ne sont pas toxiques.

INDICATIONS ET MODE D'EMPLOI
Hylane G-F 20
• est un agent de remplacement et un supplément temporaire du liquide synovial.
• se révèle efficace lorsqu'il est administré dans tous les stades de l'affection articulaire.
• se révèle le plus efficace lorsqu'il est administré à des patients dont l'activité physique régulière mobilise l'articulation atteinte.
• exerce ses effets thérapeutiques en agissant comme viscosupplément, en rétablissant les propriétés physiologiques et rhéologiques des tissus de l'articulation touchée par l'arthrose.

La viscosupplémentation avec Hylane G-F 20 est un traitement qui permet de réduire la douleur et la gêne et d'accroître ainsi l'amplitude du mouvement de l'articulation. Les études *in vitro* ont démontré que Hylane G-F 20 protège les cellules du cartilage contre certaines lésions physiques et chimiques.
Synvisc ne doit être administré que par voie intra-articulaire et par un médecin pour soulager la douleur associée à l'arthrose du genou, de la hanche, de la cheville et de l'épaule.
Synvisc-One ne doit être administré que par voie intra-articulaire et par un médecin pour soulager la douleur associée à l'arthrose du genou.

CONTRE-INDICATIONS
• En présence d'une stase veineuse ou lymphatique dans le membre correspondant, on ne doit pas injecter Hylane G-F 20 dans l'articulation.
• On ne doit pas injecter Hylane G-F 20 dans une articulation infectée ou gravement enflammée ou chez des patients ayant une affection cutanée ou une infection au niveau du site de l'injection.

MISE EN GARDE
• Ne pas injecter par voie intravasculaire.
• Ne pas injecter en dehors de la cavité articulaire ou dans le tissu synovial ou la capsule. Des effets indésirables, généralement au niveau de la zone d'injection, ont été observés après injection extra-articulaire de **Synvisc**.
• Ne pas utiliser en concomitance avec des désinfectants contenant des sels d'ammonium quaternaire pour la préparation de la peau car le hyaluronane peut précipiter en leur présence.

PRÉCAUTIONS
• Ne pas administrer Hylane G-F 20 en présence d'un épanchement important dans l'articulation avant l'injection.
• Comme après toute intervention invasive dans l'articulation, il est recommandé au patient d'éviter toute activité physique intense après l'injection intra-articulaire et de reprendre des activités normales après quelques jours.
• Hylane G-F 20 n'a pas été évalué chez les femmes enceintes ni chez les enfants de moins de 18 ans.
• Hylane G-F 20 contient une faible quantité de protéines aviaires et ne doit pas être administré à des personnes présentant une hypersensibilité à ces protéines.

EFFETS INDÉSIRABLES
• Les injections intra-articulaires de Hylane G-F 20 peuvent entraîner une douleur, un œdème et/ou un épanchement passagers. Des cas d'inflammation aiguë, caractérisée par une douleur articulaire, un œdème, un épanchement et parfois une sensation de chaleur et/ou une rigidité au niveau de l'articulation, ont été rapportés suite à une injection intra-articulaire de **Synvisc ou Synvisc-One**. L'analyse du liquide synovial révèle un liquide aseptique sans cristaux. Cette réaction répond bien souvent, et en quelques jours, à un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des stéroïdes administrés par voie intra-articulaire et/ou une arthrocentèse. Un bénéfice thérapeutique est toujours possible après des réactions de ce type.
• Aucun cas d'infection intra-articulaire n'est survenu lors des essais cliniques avec **Synvisc/ Synvisc-One**; de rares cas ont été rapportés après la commercialisation de **Synvisc**.
• Des réactions d'hypersensibilité incluant une réaction anaphylactique, une réaction anaphylactoïde, un choc anaphylactique et un angiœdème ont également été signalées.
• Les réactions systémiques rares, rapportées après l'administration de **Synvisc**, sont les suivantes : érythème, urticaire, démangeaison, fièvre, nausée, céphalée, étourdissement, frissons, crampes musculaires, paresthésie, œdème périphérique, malaise, difficultés respiratoires, bouffées de chaleur et œdème facial. Les essais cliniques contrôlés avec **Synvisc** n'ont permis de relever aucune différence statistique significative dans le nombre ou les types d'effets systémiques indésirables entre le groupe de patients traité par du **Synvisc** et le groupe témoin.
• Dans l'essai contrôlé avec **Synvisc-One**, la fréquence et les types d'effets indésirables étaient similaires dans le groupe ayant reçu **Synvisc-One** et le groupe ayant reçu un placebo.

MODE D'ADMINISTRATION
• Ne pas utiliser Hylane G-F 20 si l'emballage est ouvert ou endommagé.
• Le contenu de la seringue doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'emballage.
• Aspirer le liquide synovial ou tout épanchement avant chaque injection de Hylane G-F 20.
• Injecter **Synvisc** à la température ambiante.
• Pour retirer la seringue de la coque thermoformée (ou du plateau), la saisir par le corps sans toucher la tige de piston.
• Injecter **Synvisc** en appliquant les méthodes d'asepsie strictes et en accordant une attention particulière au retrait du capuchon à l'extrémité de la seringue.
• Tournez le capuchon de la pointe avant de le retirer pour minimiser la fuite du produit.
• Utiliser une aiguille de diamètre approprié :
  • **Synvisc** – 18 à 22 gauges
  Utiliser une aiguille de longueur adéquate, selon l'articulation à traiter.
  • **Synvisc-One** – 18 à 20 gauges
• Pour assurer un raccordement étanche et prévenir toute fuite lors de l'administration, adapter solidement l'aiguille au collier de serrage de type Luer de la seringue.
• Ne pas serrer ou exercer une pression excessive pour fixer l'aiguille ou retirer sa gaine sous peine de casser l'extrémité de la seringue.
• Injecter seulement dans l'espace synovial, en effectuant l'opération, si besoin est, sous guidage fluoroscopique, notamment dans le cas du traitement des articulations de la hanche et de l'épaule.
• Le contenu de la seringue est à usage unique exclusivement. Comme les recommandations de posologie l'indiquent, injecter le volume entier de la seringue (2 ml pour **Synvisc** et 6 ml pour **Synvisc-One**). Jeter tout le produit **Synvisc/ Synvisc-One** non utilisé restant.
• Lorsque l'on travaille sous contrôle radioscopique, un produit de contraste ionique ou non ionique peut être utilisé. Ne pas utiliser plus de 1 ml de produit de contraste par 2 ml de Hylane G-F 20.
• Ne pas stériliser de nouveau Hylane G-F 20.

POSOLOGIE
La posologie de Hylane G-F 20 dépend de l'articulation à traiter.
Arthrose du genou :
Synvisc
Il est recommandé d'administrer **Synvisc** selon un schéma posologique de trois injections de 2 ml dans le genou, à une semaine d'intervalle chacune. Pour obtenir un effet optimal, il est essentiel d'administrer les trois injections. La dose maximale recommandée est de six injections pendant une période de six mois, en prévoyant un intervalle d'au moins quatre semaines entre les cycles de traitement.
Synvisc-One
Il est recommandé d'administrer **Synvisc-One** selon un schéma posologique d'une injection de 6 ml dans le genou. Une seconde injection peut être pratiquée six mois après la première, si les symptômes du patient le justifient.
Arthrose de la hanche / de la cheville / de l'épaule :
Synvisc
Il est recommandé d'administrer **Synvisc** selon un schéma posologique initial d'une seule injection de 2 ml. Si toutefois, un soulagement symptomatique adéquat n'est pas obtenu après cette injection, il est recommandé d'administrer une deuxième injection de 2 ml. Les données cliniques ont montré que les patients sentent mieux le bénéfice de cette deuxième injection lorsqu'elle est administrée entre 1 et 3 mois après la première injection.

DURÉE DES EFFETS
Le traitement avec Hylane G-F 20 n'agit que sur l'articulation traitée ; il n'entraîne aucun effet systémique.
Synvisc
Pour les patients qui réagissent favorablement au traitement, la durée de l'effet thérapeutique est généralement de vingt-six semaines maximum, bien que des durées d'efficacité plus longue ou plus courte aient été observées. Toutefois, des données cliniques prospectives ont révélé que les patients souffrant d'arthrose du genou avaient réagi favorablement au traitement jusqu'à 52 semaines, après une seule série de trois injections de **Synvisc**.

Synvisc-One
Des données d'essais cliniques prospectifs chez des patients souffrant d'arthrose du genou ont montré une diminution de la douleur jusqu'à 52 semaines à la suite d'une injection unique de **Synvisc-One**, ainsi qu'une diminution de la raideur et une amélioration de la fonctionnalité.

Les données cliniques d'un essai en double aveugle randomisé et contrôlé chez des patients atteints d'arthrose du genou ont montré une réduction statistiquement et cliniquement significative de la douleur par rapport au placebo. Un total de 253 patients a été traité (124 ont reçu **Synvisc-One** et 129 ont reçu un placebo). Sur 26 semaines, les patients recevant **Synvisc-One** ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la douleur par rapport aux valeurs de référence de 36 %, tandis que les patients du groupe placebo ont présenté un pourcentage moyen de réduction de la douleur par rapport aux valeurs de référence de 29 %.

D'autres données cliniques prospectives provenant de deux études multicentriques en ouvert chez des patients atteints d'arthrose du genou ont montré des améliorations statistiquement significatives du soulagement de la douleur par rapport aux valeurs de référence pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines après une administration unique de **Synvisc-One**.

Dans la première étude, les résultats obtenus auprès de 394 patients ayant reçu **Synvisc-One** ont révélé un changement statistiquement significatif du score obtenu sur l'échelle WOMAC A1 - sous échelle de la douleur à la marche (-28 ± 19,89 mm sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 100 mm) à la semaine 26 par rapport aux valeurs de référence. En outre, des changements statistiquement significatifs par rapport aux scores de référence sur les échelles WOMAC A1 et WOMAC A, B et C ont été observés pendant les six périodes d'observation entre la semaine 1 et la semaine 52, confirmant une amélioration du soulagement de la douleur à la marche et de la douleur (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm ; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), une diminution de la raideur (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) et une amélioration de la fonctionnalité (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) sur 52 semaines.

Dans la seconde étude, 571 patients ayant reçu **Synvisc-One** ont présenté une amélioration statistiquement significative de la douleur sur 26 semaines, telle que mesurée par le questionnaire verbal de la douleur (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). L'évaluation moyenne de la douleur a montré une amélioration du soulagement, avec un score de 3,20 lors de la visite de référence baissant jusqu'à 2,24 à la visite de 26 semaines, et 64,6 % de patients atteignant le soulagement de la douleur. Les critères secondaires d'évaluation ont révélé une amélioration statistiquement significative des scores VPQ quels que soient les points temporels d'observation, de la semaine 1 à la semaine 52, avec des scores moyens VPQ diminuant de 3,20 à la visite de référence à 2,26 à la visite de la semaine 52, et 61,5 % des patients atteignant le soulagement de la douleur.

COMPOSITION POUR 1 ml (Hylane G-F 20)
Chaque ml contient : hylane 8,0 mg, chlorure de sodium 8,5 mg, phosphate disodique 0,16 mg, phosphate monosodique hydraté 0,04 mg, eau pour préparations injectables q.s.

PRÉSENTATION
Le contenu de chaque seringue est stérile et non pyrogène. Conserver entre +2°C et +30°C. Ne pas congeler.
Synvisc est présenté dans une seringue en verre de 2,25 ml contenant 2 ml de Hylane G-F 20.
Synvisc-One est présenté dans une seringue en verre de 10 ml contenant 6 ml de Hylane G-F 20.

INFORMATION POUR LES PATIENTS
Avant de procéder à l'injection, informez le/la patient(e) que Synvisc et Synvisc-One sont constitués d'acide hyaluronique hautement purifié provenant d'une source aviaire.

Deutsch

BESCHREIBUNG
Hylan G-F 20 ist erhältlich als
• **Synvisc**®, 2 -ml-Packung.
• **Synvisc-One**®, 6 -ml-Packung.
Hylan G-F 20 ist eine sterile, pyrogenfreie, elastoviskose Flüssigkeit, die Hylan-A- und Hylan-B-Polymere enthält, die aus einem hochgereinigten aviären Extrakt hergestellt werden. Hylane sind Derivate von Hyaluronan (Natriumsalz der Hyaluronsäure) und bestehen aus sich wiederholenden Disaccharid-Einheiten von N-Acetylglucosamin und Natriumglucuronat. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Hylan A beträgt ungefähr 6.000.000 Dalton und Hylan B ist ein hydriertes Gel. Hylan G-F 20 enthält Hylan A und Hylan B (8,0 mg ± 2,0 mg pro ml) in einer gepufferten physiologischen Natriumchloridlösung (pH 7,2 ± 0,3).

EIGENSCHAFTEN
Hylan G-F 20 ist biologisch Hyaluronan ähnlich. Hyaluronan ist ein Baustein der Synovialflüssigkeit und ist verantwortlich für deren Viskoselastizität. Die mechanischen (elastoviskösen) Eigenschaften von Hylan G-F 20 übertreffen jedoch die der Synovialflüssigkeit und die von Hyaluronan-Lösungen mit vergleichbarer Konzentration. Bei einer Frequenz von 2,5 Hertz hat Hylan G-F 20 eine Elastizität (G′: Stoßaufnahmefaktor) von 111 ± 13 Pascal (Pa) und eine Viskosität (G″: Stoßabgabefaktor) von 25 ± 2 Pa. Bei einer Frequenz von 2,5 Hertz betragen die mit einer vergleichbaren Methode gemessene Elastizität und Viskosität der Knie-Synovialflüssigkeit bei 18- bis 27-Jährigen G′ = 117 ± 13 Pa und G″ = 45 ± 8 Pa. Hylane werden im Körper auf die gleiche Weise abgebaut wie Hyaluronan; die Abbauprodukte sind nicht toxisch.

ANWENDUNGSGEBIETE
Hylan G-F 20
• dient als vorübergehender Ersatz oder auch als Ergänzung der Synovialflüssigkeit.
• ist angezeigt für Patienten in allen Stadien der Gelenkerkrankung.
• zeigt die effektivste Wirkung bei Patienten, die die betroffenen Gelenke aktiv und regelmäßig bewegen.
• Die therapeutische Wirkung von Hylan G-F 20 beruht auf der Viskosupplementation, einem Prozess, bei dem die physiologischen und rheologischen Bedingungen des arthrotischen Gelenkgewebes wiederhergestellt werden.

Viskosupplementation mit Hylan G-F 20 ist eine Therapie zur Linderung von Schmerzen und körperlichen Beschwerden, wobei eine verbesserte Beweglichkeit der Gelenke ermöglicht wird. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Hylan G-F 20 Knorpelzellen vor bestimmten physischen und chemischen Schäden schützt.
Synvisc ist nur zur intraartikulären Anwendung durch den Arzt bestimmt, um mit einer degenerativen Gelenkerkrankung des Knies, der Hüfte, des Sprunggelenks oder der Schulter einhergehende Schmerzen zu behandeln.
Synvisc-One ist nur zur intraartikulären Anwendung durch den Arzt bestimmt, um mit einer degenerativen Gelenkerkrankung des Knies einhergehende Schmerzen zu behandeln.

GEGENANZEIGEN
• Bei Auftreten von venösen oder lymphatischen Stauungen in der betroffenen Extremität sollte Hylan G-F 20 nicht ins Gelenk injiziert werden.
• Hylan G-F 20 darf nicht bei infizierten oder stark entzündeten Gelenken angewendet werden oder bei Patienten mit Hautkrankheiten oder Infektionen im Injektionsbereich.

WARNHINWEISE
• Nicht intravaskulär injizieren.
• Injizieren Sie nicht extraartikulär und nicht in das Synovialgewebe oder in die Kapsel. Nebenwirkungen im Injektionsbereich können insbesondere dann auftreten, wenn die Injektion von **Synvisc** nicht streng intraartikulär erfolgt.
• Desinfektionsmittel, die quartäre Ammoniumsalze enthalten, können eine Ausflockung von Hyaluronan begünstigen. Sie dürfen daher nicht zeitgleich eingesetzt werden, etwa um die Haut für den Eingriff vorzubereiten.

VORSICHTSMASSNAHMEN
• Bei Bestehen eines ausgedehnten intraartikulären Ergusses vor der Injektion sollte Hylan G-F 20 nicht angewendet werden.
• Wie bei jedem invasiven Eingriff in das Gelenk wird dem Patienten empfohlen, nach der Injektion anstrengende Tätigkeiten für einige Tage zu vermeiden.
• Hylan G-F 20 wurde nicht bei Schwangeren und Kindern unter 18 Jahren getestet.
• Hylan G-F 20 enthält geringe Mengen an Vogelprotein und sollte bei Patienten, die hierauf überempfindlich reagieren, nicht angewendet werden.

NEBENWIRKUNGEN
• Nebenwirkungen, die das Gelenk betreffen, in das injiziert wurde: Nach der Injektion von Hylan G-F 20 in das Gelenk können vorübergehend Schmerzen und/oder Schwellungen und/oder Ergüsse im Injektionsbereich auftreten. Fälle von akuter Entzündung, gekennzeichnet durch Gelenkschmerzen, Schwellung, Erguss und gelegentlich Erwärmung bzw. Steifheit des Gelenks, wurden nach intraartikulärer Injektion von **Synvisc oder Synvisc-One** beobachtet. Die Untersuchung der Synovia ergibt eine aseptische Flüssigkeit ohne Kristalle. Diese Reaktion spricht oft innerhalb weniger Tage auf eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSA), intraartikulären Steroiden und/oder Arthrozentese an, wobei ein klinischer Nutzen der Behandlung selbst nach den aufgetretenen Reaktionen gegeben sein kann.
• Infektionen des Gelenks traten in keiner klinischen Studie mit **Synvisc/Synvisc-One** auf und wurden nur selten in der therapeutischen Anwendung mit **Synvisc** berichtet.
• Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktoider Reaktion, anaphylaktischen Schocks und Angioödem wurden ebenfalls beobachtet.
• Seit Markteinführung wurden folgende systemische Ereignisse bekannt, die selten nach Verabreichung von **Synvisc** auftreten: Hautausschlag (Rash), Nesselsucht (Urtikaria), Juckreiz, Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schüttelfrost, Muskelkrämpfe, Parästhesie (Missempfindungen, wie z. B. Kribbeln), peripheres Ödem, Unwohlsein, Atembeschwerden, Erröten und Schwellungen im Gesicht.
• Kontrollierte klinische Studien zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl oder Art der systemischen Nebenwirkungen zwischen der Patientengruppe, die **Synvisc** erhielt, und der Kontrollgruppe.
• Die kontrollierte klinische Studie mit **Synvisc-One** zeigte eine vergleichbare Anzahl und Art der Nebenwirkungen zwischen der Patientengruppe, die **Synvisc-One** erhielt, und der Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt.

DOSIERUNG UND ANWENDUNG
• Verwenden Sie Hylan G-F 20 nicht, wenn die Packung bereits geöffnet oder beschädigt ist.
• Der Inhalt der Spritze muss unmittelbar nach Öffnung der Packung verwendet werden.
• Entfernen Sie Synovialflüssigkeit und Ergüsse vor der Injektion von Hylan G-F 20.
• Injizieren Sie bei Raumtemperatur.
• Vermeiden Sie eine Berührung des Kolbens, wenn Sie die Spritze aus dem Blister (oder vom Tablett) nehmen wollen. Berühren Sie dazu nur den Spritzenkörper.
• Verwenden Sie bei der Verabreichung streng aseptische Methoden und gehen Sie besonders bei der Entfernung der Schutzkappe vorsichtig vor.
• Drehen Sie die Schutzkappe, bevor Sie sie abziehen. Auf diese Weise minimieren Sie ein Austreten des Produkts.
• Verwenden Sie eine geeignete Nadelgröße:
  • **Synvisc** – 18 bis 22 Gauge
  Verwenden Sie entsprechend dem zu behandelnden Gelenk eine geeignete Nadellänge.
  • **Synvisc-One** – 18 bis 20 Gauge
• Um eine bestmögliche Dichtung der Nadel zu erreichen und somit ein Auslaufen während der Verabreichung zu vermeiden, halten Sie den Luer-Lock-Anschluss der Spritzampulle fest, während Sie die Nadel fest einschrauben.
• Vermeiden Sie übermäßiges Zudrehen oder Anwendung von Hebelkraft, während Sie die Nadel an der Spritze befestigen oder den Nadelschutz abziehen, denn dadurch könnte die Nadelspitze abbrechen.
• Nur streng intraartikulär injizieren und, falls erforderlich, unter bildgebender Kontrolle durchführen, insbesondere bei Gelenken wie dem Hüft- und Schultergelenk.
• Der Inhalt einer Spritze ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Die empfohlene Dosierung entspricht der Injektion des vollständigen Inhalts (2 ml bei **Synvisc** und 6 ml bei **Synvisc-One**) einer Spritze. Nicht verwendetes **Synvisc/Synvisc-One** ist zu entsorgen.
• Spritze und/oder Nadel dürfen nicht wiederverwendet werden. Eine Wiederverwendung von Spritzen, Nadeln und/oder Produktresten aus bereits gebrauchten Spritzen führt zum Verlust der Sterilität. Dadurch kann es zur Produktverunreinigung und/oder unvollständigen Behandlung kommen.
• Bei Einsatz einer Röntgendurchleuchtung können ionische und nichtionische Kontrastmittel verwendet werden. Auf 2 ml Hylan G-F 20 darf maximal 1 ml Kontrastmittel verwendet werden.
• Hylan G-F 20 nicht erneut sterilisieren.

DOSIERUNGSANLEITUNG
Die Dosierung von Hylan G-F 20 hängt von dem zu behandelnden Gelenk ab.
Arthrose des Kniegelenkes:
Synvisc
Die empfohlene Behandlung besteht aus 3 wöchentlich durchzuführenden intraartikulären Injektionen zu je 2 ml. Um eine maximale Wirkung zu erzielen, ist es notwendig, alle 3 Injektionen vorzunehmen. Die empfohlene Maximaldosierung liegt bei 6 Injektionen innerhalb von sechs Monaten, im zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen zwischen den Behandlungsserien.
Synvisc-One
Die empfohlene Behandlung besteht aus einer intraartikulären Injektion zu 6 ml. Die Injektion kann sechs Monate nach der ersten Injektion wiederholt werden, wenn die Symptome des Patienten dies rechtfertigen.
Arthrose des Hüftgelenkes/oberen Sprunggelenkes/ Schultergelenkes:
Synvisc
Als initiale Behandlung wird eine Einzelinjektion zu 2 ml empfohlen. Sollte sich nach dieser Injektion jedoch keine adäquate Linderung der Beschwerden einstellen, wird die Verabreichung einer zweiten Injektion zu 2 ml empfohlen. Klinische Daten haben gezeigt, dass die Patienten von einer zweiten Injektion profitieren, wenn diese innerhalb von ein bis drei Monaten nach der ersten Injektion verabreicht wird.

WIRKUNGSDAUER
Die Behandlung mit Hylan G-F 20 wirkt nur gelenkbezogen; sie erzeugt keinen allgemeinen systemischen Effekt.

Synvisc
Es wird berichtet, dass die Wirkung bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, im Allgemeinen bis zu 26 Wochen anhält, es wurde jedoch sowohl eine kürzere als auch eine längere Wirkungsdauer beobachtet. Weiterhin haben prospektive klinische Daten bei Patienten mit Arthrose des Knies einen Behandlungsnutzen von bis zu 52 Wochen nach einem einmaligen Behandlungszyklus mit drei **Synvisc**-Injektionen gezeigt.

Synvisc-One
Prospektive klinische Studiendaten bei Patienten mit Gonarthrose haben nach einer Einmalinjektion von **Synvisc-One** eine Reduktion der Schmerzen von bis zu 52 Wochen sowie damit zusammenhängende Verbesserungen bezüglich Beweglichkeit und Funktion gezeigt.

Klinische Daten aus einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten mit Gonarthrose haben, verglichen mit Placebo, eine statistisch signifikante und klinisch aussagekräftige Reduktion der Schmerzen gezeigt. Insgesamt wurden 253 Patienten behandelt (124 erhielten **Synvisc-One** und 129 erhielten Placebo). Über 26 Wochen zeigten Patienten unter **Synvisc-One** eine durchschnittliche prozentuale Veränderung der Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert von 36 %, während Patienten in der Placebo-Gruppe eine durchschnittliche prozentuale Veränderung der Schmerzen gegenüber dem Ausgangswert von 29 % aufwiesen.

Zusätzliche prospektive klinische Daten aus zwei multizentrischen, offenen Studien bei Patienten mit Gonarthrose haben nach einer Einmalinjektion von **Synvisc-One** eine statistisch signifikante Verbesserung bei der Schmerzlinderung von bis zu 52 Wochen, verglichen mit dem Ausgangswert, gezeigt.

In der ersten Studie wiesen 394 Patienten, die **Synvisc-One** erhielten, eine statistisch signifikante Veränderung im WOMAC A1 - Gangschmerz-Subscore (-28 ± 19,89 mm auf 100 mm VAS, Visuelle Analogskala) von Behandlungsbeginn bis Woche 26 auf. Zusätzlich wurden statistisch signifikante Veränderungen ab Ausgangswert in den Scores von WOMAC A1 und WOMAC A, B und C über alle sechs Beobachtungszeiträume zwischen Woche 1 und Woche 52 beobachtet, die Verbesserungen beim Gangschmerz und bei Schmerzen (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), Beweglichkeit (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) und Funktion (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) über 52 Wochen demonstrierten.

In der zweiten Studie wiesen 571 Patienten, die **Synvisc-One** erhielten, eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen über 26 Wochen auf, gemessen anhand des mündlichen Fragebogens zu Schmerzen (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). Die durchschnittliche Schmerzbewertung verbesserte sich von 3,20 bei Behandlungsbeginn auf 2,24 beim Besuch in Woche 26, wobei 64,6 % der Patienten Schmerzlinderung erreichten. Sekundäre Endpunkte zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in den VPQ-Scores bei allen Beobachtungszeitpunkten von 1 Woche bis 52 Wochen, wobei die durchschnittlichen VPQ-Scores von 3,20 bei Behandlungsbeginn auf 2,26 beim Besuch in Woche 52 zurückgingen und 61,5 % der Patienten eine Schmerzlinderung erreichten.

INHALT PRO ml (Hylan G-F 20)
1 ml enthält: 8,0 mg Hylan, 8,5 mg Natriumchlorid, 0,16 mg Dinatriumhydrogenphosphat, 0,04 mg Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke q.s.

DARREICHUNGSFORM
Der Inhalt der Spritzen ist steril und pyrogenfrei. Zwischen +2 °C und +30 °C lagern. Nicht einfrieren.
Synvisc wird in einer 2,25-ml-Glasspritzampulle geliefert, die 2 ml Hylan G-F 20 enthält.
Synvisc-One wird in einer 10-ml-Glasspritzampulle geliefert, die 6 ml Hylan G-F 20 enthält.

INFORMATIONEN FÜR PATIENTEN
Informieren Sie den Patienten vor der Injektion, dass Synvisc und Synvisc-One aus hochgereinigter Hyaluronsäure aviären Ursprungs hergestellt werden.

Nederlands

SAMENSTELLING
Hylaan G-F 20 is verkrijgbaar als
• **Synvisc**®, presentatie van 2 ml
• **Synvisc-One**®, presentatie van 6 ml.
Hylaan G-F 20 is een steriele, pyrogeenvrije, elastoviskeuze vloeistof die de polymeren hylaan A en hylaan B bevat, geproduceerd uit een zeer gezuiverd extract afkomstig van vogels. Hylanen zijn van hyaluronaan afgeleide verbindingen (natriumzout van hyaluronaanzuur) en bestaan uit herhalingen van disaccharide-eenheden van N-acetylglucosamine en natriumglucuronaat. Hylaan A heeft een gemiddeld moleculegewicht van ongeveer 6.000.000 daltons en hylaan B is een gehydrateerde gel. Hylaan G-F 20 bevat hylaan A en hylaan B (8,0 mg ± 2,0 mg per ml) in een fysiologische natriumchloride-oplossing met buffer (pH 7,2 ± 0,3).

EIGENSCHAPPEN
Hylaan G-F 20 is biologisch verwant aan hyaluronaan. Hyaluronaan is een bestanddeel van het synoviale vocht dat verantwoordelijk is voor de elastoviscositeit. De mechanische (elastoviskeuze) eigenschappen van Hylaan G-F 20 overtreffen echter de eigenschappen van synoviaal vocht en hyaluronaan-oplossingen van vergelijkbare concentratie. Hylaan G-F 20 heeft bij 2,5 Hz een elasticiteit (behoudmodulus G´) van 111 ± 13 Pascal (Pa) en een viscositeit (verliesmodulus G˝) van 25 ± 2 Pa. De elasticiteit en de viscositeit van het synoviale vocht in de knie van 18 tot 27 jaar oude personen gemeten volgens een vergelijkbare methode bedragen bij 2,5 Hz: G´ = 117 ± 13 Pa en G˝= 45 ± 8 Pa. Hylanen worden door het lichaam afgebroken langs de weg als hyaluronaan; de afbraakproducten zijn niet giftig.

INDICATIES EN GEBRUIK
Hylaan G-F 20
• dient als tijdelijk vervangingsmiddel en supplement van synoviaal vocht.
• is een middel waar patiënten in alle fasen van gewrichtsaandoeningen baat bij vinden.
• is meest effectief bij patiënten die actief zijn en het aangedane gewricht regelmatig gebruiken.
• Het therapeutische effect van hylaan G-F 20 wordt bewerkstelligd door viscositeitsaan-vulling, een proces waarbij de fysiologische en rheologische toestand van de door artrose aangetaste gewrichtsweefsels worden hersteld.

Viscositeitsaanvulling met hylaan G-F 20 is een behandeling die erop gericht is de pijn en het ongemak te verminderen om zodoende de beweeglijkheid van het gewricht te vergroten. *In vitro* studies hebben aangetoond dat hylaan G-F 20 de kraakbeencellen beschermt tegen bepaalde vormen van fysische en chemische schade.
Synvisc is alleen bedoeld voor intra-articulair gebruik door een arts voor de behandel-ing van pijn ten gevolge van osteoartrose in de knie, heup, enkel en schouder.
Synvisc-One is alleen bedoeld voor intra-articulair gebruik door een arts voor de behande-ling van pijn ten gevolge van osteoartrose in de knie.

CONTRA-INDICATIES
• In aanwezigheid van veneuze en lymfatische stase in het betreffende ledemaat, mag hylaan G-F 20 niet in het gewricht worden ingespoten.
• Hylaan G-F 20 mag niet in ontstoken of sterk inflammatoire gewrichten worden gebruikt of bij patiënten met huidaandoeningen of infecties in de omgeving van de injectieplaats.

WAARSCHUWINGEN
• Niet intravasculair inspuiten.
• Niet extra-articulair of in het synoviale weefsel en kapsel inspuiten. Er zijn bijwerkingen opgetreden, gewoonlijk in het injectiegebied, na extra-articulaire inspuiting van **Synvisc**.
• Vermijd voor het prepareren van de huid gelijktijdig gebruik van desinfecterende middelen die quaternaire ammoniumzouten bevatten omdat hyaluronaan in hun aanwezigheid kan neerslaan.

VOORZORGSMAATREGELEN
• Hylaan G-F 20 mag niet worden gebruikt als er sprake is van aanzienlijke intra-articulaire effusie.
• Net zoals bij elke invasieve gewrichtsprocedure verdient het aanbeveling dat patiënten na een intra-articulaire inspuiting geen zware inspanningen doen en hun normale acti-viteiten na enkele dagen hervatten.
• Hylaan G-F 20 is nog niet getest bij zwangere vrouwen en kinderen onder 18.
• Hylaan G-F 20 bevat kleine hoeveelheden vogelproteïne en mag niet worden toegediend aan patiënten die hier overgevoelig voor zijn.

BIJWERKINGEN
• Bijwerkingen met betrekking tot het gewricht waarin de injectie met hylaan G-F 20 heeft plaatsgevonden zijn: tijdelijke pijn en/of zwelling en/of effusie. Gevallen van acute ontsteking, gekenmerkt door pijn, zwelling, effusie en soms warmte en/of stijfheid in het gewricht zijn gerapporteerd na een injectie in het gewricht met **Synvisc of Synvisc-One**. Analyse van synoviale vloeistof laat een aseptische vloeistof zonder kristallen zien. Deze reactie neemt vaak binnen enkele dagen af na behandeling met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), intra-articulaire steroïden en/of artrocentese. Het klinische nut van de behandeling kan na dergelijke reacties toch nog merkbaar zijn.
• Intra-articulaire infecties deden zich in geen van de klinische studies van **Synvisc/ Synvisc-One** voor en werden slechts zelden gedurende het klinische gebruik van **Synvisc** gemeld.
• Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reactie, anafylactoïde reactie, anafylactische shock en angio-oedeem zijn eveneens gemeld.
• Ervaringen die zijn opgedaan nadat het product op de markt gebracht is, wijzen uit dat de volgende systemische gebeurtenissen zelden voorkomen bij toediening van **Synvisc**: uitslag, netelroos, jeuk, koorts, misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, rillingen, spierkrampen, paresthesie, perifere oedemen, onbehaaglijkheid, ademhalingsmoeilijk-heden, opvliegers en een gezwollen gezicht.
• Bij gecontroleerde klinische studies met **Synvisc** was er geen sprake van statistisch significante verschillen in de aantallen en/of soorten systemische bijwerkingen tussen de groep patiënten die **Synvisc** hadden gekregen, en de groep die controlebehandelingen ontvingen.
• In de gecontroleerde klinische studie met **Synvisc-One** waren de frequentie en de soorten bijwerkingen gelijk tussen de groep patiënten die **Synvisc-One** toegediend kregen en de groep die een placebo kreeg.

POSOLOGIE EN WIJZE VAN TOEDIENING
• Gebruik hylaan G-F 20 niet als de verpakking geopend of beschadigd is.
• De inhoud van de injectiespuit dient onmiddellijk nadat de verpakking geopend is, gebruikt te worden.
• Verwijder synoviaal vocht of effusie voor elke inspuiting met hylaan G-F 20.
• Op kamertemperatuur inspuiten.
• Om de spuit uit de doordrukverpakking (of van het blad) te verwijderen, pakt u deze in het midden vast zonder de zuiger aan te raken.
• Draai aan het afsluitdopje voordat u het eraf trekt. Hierdoor beperkt u lekkage van het product zo veel mogelijk.
• Draai aan het grijze dopje voordat u het eraf trekt. Dit minimaliseert lekkage.
• Gebruik een naald van de juiste maat:
  • **Synvisc** – 18 tot 22 gauge
  Gebruik de juiste naaldlengte, afhankelijk van het gewricht dat behandeld moet worden.
  • **Synvisc-One** – 18 tot 20 gauge
• Om te zorgen voor een nauwsluitende afdichting en afwezigheid van lekkage gedurende de toediening, moet de naald goed worden vastgezet terwijl u het aanzetstuk van de Luer-spuit stevig vasthoudt.
• Draai de naald niet te vast aan en gebruik niet te veel kracht bij het verwijderen van het beschermkapje omdat dit de punt van de spuit kan beschadigen.
• Alleen in de synoviale holte inspuiten, indien nodig met gebruik van een geschikte toezichtmethode, b.v. fluoroscopie, in het bij-zonder in gewrichten zoals de heup en schouder.
• De inhoud van de spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik bestemd. In de aanbevolen doseringsrichtlijnen staat vermeld dat het volledige volume (2 ml bij **Synvisc** en 6 ml bij **Synvisc-One**) van de injectiespuit geïnjecteerd moet worden. Gooi niet-gebruikte **Synvisc/Synvisc-One** weg.
• Gebruik de injectiespuit en/of de naald niet opnieuw. Hergebruik van injectiespuiten, naalden en/of product uit een gebruikte injectiespuit kan leiden tot verlies van steriliteit, besmetting van het product en/of onvolledige behandeling.
• Bij het gebruik van fluoroscopische geleiding kan er ionisch of niet-ionisch contrastmiddel worden gebruikt. Er mag niet meer dan 1 ml contrastmiddel worden gebruikt per 2 ml hylaan G-F 20.
• Hylaan G-F 20 niet opnieuw steriliseren.

RICHTLIJNEN VOOR DOSEREN
Het doseringsregiem voor hylaan G-F 20 is afhankelijk van het gewricht dat dient te worden behandeld.
Osteoartrose van de knie:
Synvisc:
Het aanbevolen behandelingsregiem is drie injecties van 2 ml in de knie met een interval van één week tussen elke injectie. Voor het beste resultaat is het belangrijk dat alle drie de injecties worden toegediend. De maximale aanbevolen dosis is zes injecties binnen zes maanden, met ten minste vier weken tussen de behandelingen.
Synvisc-One:
Het aanbevolen behandelingsregiem is één injectie van 6 ml in de knie. De injectie mag 6 maanden na de eerste injectie herhaald worden, indien dit gerechtvaardigd wordt door de symptomen van de patiënt.
Osteoartrose van de heup / enkel / schouder:
Synvisc
Het aanbevolen behandelingsregiem is één injectie van 2 ml. Indien er echter na deze injectie geen verlichting van de symptomen optreedt, wordt geadviseerd een tweede injectie van 2 ml toe te dienen. Klinische gegevens hebben uitgewezen dat patiënten baat hebben bij deze tweede injectie wanneer deze 1 tot 3 maanden na de eerste injectie wordt toegediend.

WERKINGSDUUR
De behandeling met hylaan G-F 20 beïnvloedt alleen het geïnjecteerde gewricht en heeft geen algemeen systemisch effect.

Synvisc
Voor patiënten die op de behandeling reageren, wordt gemeld dat het effect over het algemeen tot zesentwintig weken duurt, hoewel kortere en langere perioden ook zijn vastgesteld. De verwachte klinische gegevens bij patiënten met osteoartrose van de knie hebben een duur van het effect van de behandeling van 52 weken aangetoond, na één serie van drie injecties met **Synvisc**.

Synvisc-One
Uit prospectieve klinische onderzoeksgegevens bij patiënten met osteoartritis van de knie is gebleken dat de pijn na één enkele injectie met **Synvisc-One** gedurende maximaal 52 weken verminderde, en ook traden er hierdoor verbeteringen van de stijfheid en functionaliteit op.

Uit klinische gegevens van een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij patiënten met OA van de knie is een statistisch significante en klinisch zinvolle vermindering van de pijn in vergelijking met placebo gebleken. Er werden in totaal 253 patiënten behandeld (124 kregen **Synvisc-One** en 129 kregen placebo). In een periode van 26 weken toonden de patiënten die **Synvisc-One** kregen, een gemiddelde procentuele verandering in hun pijn van 36% ten opzichte van de baseline, terwijl de patiënten in de placebogroep een gemiddelde procentuele verandering in hun pijn van 29% ten opzichte van de baseline hadden.

Uit bijkomende prospectieve klinische gegevens van twee multicentrische, open-label onderzoeken bij patiënten met OA van de knie bleken na één enkele toediening van **Synvisc-One** statistisch significante verbeteringen van de pijnverlichting ten opzichte van de baseline gedurende maximaal 52 weken.

In het eerste onderzoek toonden 394 patiënten die **Synvisc–One** kregen, in week 26 een statistisch significante verandering in de subscore van pijn bij het lopen op de WOMAC A1-schaal (-28±19,89 mm op een VAS-schaal van 100 mm) ten opzichte van de baseline. Daarnaast werden er statistisch significante veranderingen ten opzichte van de baseline waargenomen in de scores van de WOMAC A1 en de WOMAC A, B en C gedurende alle zes observatieperiodes tussen week 1 en week 52, waaruit een verbetering van de pijn bij het lopen en de pijn (WOMAC A1 -32,7±19,95 mm; WOMAC A -29,18±19,158 mm), stijfheid (WOMAC B -25,77±22,047 mm) en functionaliteit (WOMAC C -25,72±19,449 mm) bleek in een periode van 52 weken.

In het tweede onderzoek toonden 571 patiënten die **Synvisc-One** kregen, statistisch significante verbetering van hun pijn in een periode van 26 weken, zoals gemeten aan de hand van de Mondelinge Pijnvragenlijst (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). De gemiddelde pijnbeoordeling verbeterde van 3,20 bij de baseline naar 2,24 bij het bezoek in week 26, en 64,6% van de patiënten bereikten verlichting van hun pijn. Uit de secundaire eindpunten bleek een statistisch significante verbetering in de VPQ-scores op alle observatietijdstippen vanaf 1 week tot 52 weken, de gemiddelde VPQ-scores daalden van 3,20 bij de baseline naar 2,26 bij het bezoek in week 52 en 61,5% van de patiënten bereikten verlichting van hun pijn.

INHOUD PER ml (hylaan G-F 20)
Elke ml bevat: hylaan 8,0 mg, natriumchloride 8,5 mg, dinatrium- waterstoffosfaat 0,16 mg, natriumdihydrogeenfosfaathydraat 0,04 mg, water voor injectie q.s.

VERPAKKING
De inhoud van elke spuit is steriel en pyrogeenvrij. Bewaren tussen +2°C en +30°C. Niet bevriezen.
Synvisc wordt geleverd in een glazen spuit van 2,25 ml met 2 ml hylaan G-F 20.
Synvisc-One wordt geleverd in een glazen spuit van 10 ml met 6 ml hylaan G-F 20.

INFORMATIE VOOR DE PATIËNT
Informeer de patiënt vóór de injectie dat Synvisc en Synvisc-One zijn gemaakt van zeer gezuiverd hyaluronaanzuur afkomstig van vogels.

Italiano

COMPOSIZIONE
Hylan G-F 20 è disponibile come
• **Synvisc**®, siringa preriempita 2 ml
• **Synvisc-One**®, siringa preriempita 6 ml.
Hylan G-F 20 è un liquido viscoelastico sterile, apirogeno, contenente polimeri di hylan A e B prodotti da un estratto di origine aviaria altamente purificato. Gli hylan sono derivati dello ialuronato (sale sodico dell'acido ialuronico) e sono costituiti da unità ripetitive disaccaridiche di N-acetilglucosamina e glucuronato di sodio. Lo hylan A ha un peso molecolare medio di circa 6.000.000 di dalton e lo hylan B è un idrogel. Hylan G-F 20 contiene hylan A e B (8,0 mg ± 2,0 mg per ml) in soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio (pH 7,2 ± 0,3).

CARATTERISTICHE
Hylan G-F 20 è biologicamente simile allo ialuronato. Lo ialuronato è uno dei componenti del liquido sinoviale e ne determina le caratteristiche di viscoelasticità. Le proprietà meccaniche (viscoelastiche) di Hylan G-F 20 sono, tuttavia, superiori a quelle del liquido sinoviale e a quelle di soluzioni a base di ialuronato di simile concentrazione. Hylan G-F 20 ha un'elasticità (storage modulus G') a 2,5 Hz pari a 111 ± 13 Pascal (Pa) ed una viscosità (loss modulus G") di 25 ± 2 Pa. L'elasticità e la viscosità del liquido sinoviale del ginocchio in soggetti di età compresa tra i 18 e i 27 anni, misurate con una tecnica sovrapponibile, a 2,5 Hz sono rispettivamente G´ = 117 ± 13 Pa e G˝ = 45 ± 8 Pa. Gli hylan vengono metabolizzati fisiologicamente attraverso lo stesso processo degli ialuronati e i prodotti di decomposizione non sono tossici.

INDICAZIONI E USO
Hylan G-F 20
• ricostituisce temporaneamente la viscoelasticità del liquido sinoviale.
• apporta benefici clinici ai pazienti in tutti gli stadi di artrosi delle articolazioni.
• è più efficace nei pazienti che utilizzano attivamente e regolarmente l'articolazione affetta dalla patologia.
• raggiunge il suo effetto terapeutico tramite la viscosupplementazione, un processo attraverso il quale lo stato fisiologico e le caratteristiche reologiche del fluido sinoviale dell'articolazione artrosica vengono reintegrati.

La viscosupplementazione con Hylan G-F 20 è indicata per alleviare il dolore e le limitazioni funzionali, permettendo un movimento più esteso dell'articolazione. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che Hylan G-F 20 protegge le cellule cartilaginee dal danneggiamento dovuto all'azione di agenti fisici e chimici.
Synvisc è indicato soltanto per l'uso intra-articolare da parte di un medico per il trattamento sintomatico del dolore associato all'artrosi del ginocchio, dell'anca, della caviglia e della spalla.
Synvisc-One è indicato solo per l'uso intra-articolare da parte di un medico nel trattamento del dolore associato ad artrosi del ginocchio.

CONTROINDICAZIONI
• Hylan G-F 20 non deve essere iniettato nell'articolazione in presenza di stasi venosa o linfatica nell'arto affetto dalla patologia.
• Hylan G-F 20 non deve essere utilizzato in presenza di infezioni o gravi infiammazioni o di dermopatie o infezioni cutanee nell'area sede dell'iniezione.

AVVERTENZE
• Non iniettare per via endovascolare.
• Non iniettare per via extra-articolare o nei tessuti o nella capsula sinoviale. In generale le complicazioni nell'area dell'iniezione sono state determinate da una diffusione extra-articolare di **Synvisc**.
• Non usare in concomitanza disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario per la preparazione della cute, in quanto in loro presenza lo ialuronato potrebbe precipitare.

PRECAUZIONI
• Hylan G-F 20 non deve essere utilizzato se prima dell'iniezione si è verificato un versamento intra-articolare di notevole entità.
• Come per tutte le procedure invasive relative alle articolazioni, si raccomanda che il paziente eviti qualsiasi attività motoria eccessiva dopo l'iniezione intra-articolare, e che riprenda la piena attività entro qualche giorno.
• Hylan G-F 20 non è stato sperimentato nelle donne in stato di gravidanza o in bambini/ragazzi di età inferiore a 18 anni.
• Hylan G-F 20 contiene piccole quantità di proteina di origine aviaria e non deve essere utilizzato nei pazienti con ipersensibilità a tale proteina.

EFFETTI INDESIDERATI
• Effetti indesiderati che possono interessare l'articolazione nella quale è stata praticata l'iniezione: dolore transitorio e/o gonfiore e/o versamento nell'articolazione iniettata possono manifestarsi a seguito di iniezioni intra-articolari di Hylan G-F 20. Casi di infiammazione acuta caratterizzati da dolore articolare, gonfiore, versamento e talvolta sensazione di calore e/o rigidità dell'articolazione, sono stati riportati in seguito all'iniezione intra-articolare di **Synvisc o Synvisc-One**. L'analisi del liquido sinoviale rivela liquido asettico senza cristalli. Spesso questa reazione risponde in pochi giorni al trattamento con farmaci antinfiammatori non-steroidei (FANS), steroidi intra-articolari e/o artrocentesi. Il beneficio clinico derivante dal trattamento può essere ancora evidente dopo tali reazioni.
• Durante la sperimentazione clinica su **Synvisc/Synvisc-One** non sono state registrate infezioni intra-articolari, e si sono riscontrate raramente durante l'impiego clinico **Synvisc**.
• Sono state riferite anche reazioni di ipersensibilità tra cui reazione anafilattica, reazione anafilattoide, shock anafilattico e angioedema.
• Gli effetti sistemici correlati alla somministrazione di **Synvisc** raramente emersi dall'esperienza post-commercializzazione sono stati i seguenti: rash, orticaria, prurito, febbre, nausea, cefalea, vertigini, brividi, crampi muscolari, parestesia, edema periferico, malessere, difficoltà respiratorie, vampate di calore e edema facciale.
• Studi clinici controllati con **Synvisc** non hanno evidenziato differenze statisticamente rilevanti nel numero o nei tipi di effetti indesiderati sistemici tra il gruppo di pazienti trattati con **Synvisc** e il gruppo di pazienti che aveva ricevuto trattamenti di controllo.
• Nello studio clinico controllato con **Synvisc-One**, la frequenza e il tipo di effetti indesiderati sono stati simili tra il gruppo di pazienti trattati con **Synvisc-One** e il gruppo di pazienti che aveva ricevuto trattamenti placebo.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE
• Non utilizzare Hylan G-F 20 se la confezione è aperta o danneggiata.
• Il contenuto della siringa deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della confezione.
• Rimuovere il liquido sinoviale o il versamento prima di ogni iniezione di Hylan G-F 20.
• Iniettare a temperatura ambiente.
• Per estrarre la siringa dal blister (o dal contenitore), tenerla stretta per il corpo senza toccare lo stelo dello stantuffo.
• Somministrare utilizzando procedure strettamente asettiche, prestando particolare attenzione nella rimozione del beccuccio.
• Svitare il beccuccio prima di estrarlo, per ridurre al minimo la fuoriuscita di prodotto.
• Utilizzare aghi dalle dimensioni appropriate:
  • **Synvisc** – da calibro 18 a calibro 22
• Utilizzare l'ago di lunghezza idonea all'articolazione da sottoporre a trattamento.
  • **Synvisc-One** – da calibro 18 a calibro 20
• Per assicurare una tenuta perfetta ed evitare la fuoriuscita durante la somministrazione, assicurarsi che l'ago sia saldamente inserito sulla siringa.
• Non serrare o esercitare un'eccessiva pressione durante l'applicazione dell'ago o la rimozione della protezione dell'ago, in quanto si potrebbe rompere la punta della siringa.
• Iniettare solo nello spazio sinoviale eseguendo l'operazione se necessario sotto guida strumentale, ad esempio fluoroscopia, specialmente in caso di trattamento dell'anca e della spalla.
• Il contenuto della siringa è monouso. Le linee guida per il dosaggio raccomandato indicano di iniettare l'intero volume (2 ml per **Synvisc** e 6 ml per **Synvisc-One**) della siringa. Gettare il **Synvisc/Synvisc-One** non utilizzato.
• Non riutilizzare la siringa e/o l'ago. Il riutilizzo di siringhe, di aghi e/o del prodotto di una siringa usata può portare alla perdita della sterilità, alla contaminazione del prodotto e/o ad un trattamento incompleto.
• Sotto guida fluoroscopica può essere utilizzato un mezzo di contrasto ionico o non ionico. Non usare più di 1 ml di mezzo di contrasto per 2 ml di Hylan G-F 20.
• Non risterilizzare Hylan G-F 20.

POSOLOGIA
Lo schema posologico di Hylan G-F 20 dipende dall'articolazione da trattare.
Artrosi del ginocchio:
Synvisc
Il regime di trattamento raccomandato per **Synvisc** è di tre iniezioni di 2 ml nel ginocchio, a distanza di una settimana l'una dall'altra. Per raggiungere l'effetto ottimale, è essenziale praticare tutte e tre le iniezioni. Il dosaggio massimo raccomandato è di sei iniezioni nell'arco di sei mesi, con una pausa di almeno quattro settimane tra i regimi di trattamento.
Synvisc-One
Il regime di trattamento raccomandato per **Synvisc-One** è di una sola iniezione di 6 ml nel ginocchio, che può essere ripetuta dopo sei mesi se giustificata dai sintomi del paziente.
Artrosi dell' anca, della caviglia e della spalla:
Synvisc
Il regime di trattamento iniziale raccomandato è di una singola iniezione di 2 ml. Si raccomanda tuttavia di praticare una seconda iniezione di 2 ml qualora non si ottenga un adeguato beneficio sintomatico del dolore. Dati clinici hanno dimostrato che i pazienti traggono beneficio da questa seconda iniezione se praticata a distanza di uno-tre mesi dalla prima.

DURATA DELL'EFFETTO
Il trattamento con Hylan G-F 20 interessa solo l'articolazione sede dell'iniezione e non produce un effetto sistemico generale.

Synvisc
Generalmente è stata riscontrata una durata massima dell'effetto per i pazienti che rispondono bene al trattamento fino a 26 settimane, anche se si sono osservati periodi più brevi o più lunghi. Dati estrapolati da studi clinici prospettici condotti su pazienti con artrosi del ginocchio hanno dimostrato benefici di trattamento fino a 52 settimane, dopo un singolo ciclo di trattamento di tre iniezioni di **Synvisc**.

Synvisc-One
I dati di uno studio clinico prospettico in pazienti con osteoartrite del ginocchio hanno evidenziato una riduzione del dolore per un periodo fino a 52 settimane dopo una singola iniezione di **Synvisc-One**, nonché miglioramenti correlati alla rigidità e alla funzionalità articolare

I dati clinici di uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato in pazienti con OA del ginocchio hanno evidenziato in termini clinici una riduzione statisticamente significativa e del dolore rispetto al gruppo placebo. In totale sono stati trattati 253 pazienti (124 hanno ricevuto **Synvisc-One** e 129 hanno ricevuto placebo). Nel corso di 26 settimane, nei pazienti trattati con **Synvisc-One** si è evidenziata una variazione percentuale media del dolore rispetto al dato iniziale del 36%, mentre i pazienti nel gruppo placebo hanno mostrato una variazione percentuale media del dolore rispetto al dato iniziale del 29%.

Ulteriori dati clinici prospettici di due studi multicentrici in aperto in pazienti con OA del ginocchio hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi del sollievo dal dolore rispetto al dato iniziale per un periodo fino a 52 settimane dopo una singola somministrazione di **Synvisc-One**.

Nel primo studio, 394 pazienti trattati con **Synvisc-One** hanno mostrato una variazione statisticamente significativa nel punteggio della sottoscala del dolore alla deambulazione WOMAC A1 (-28 ± 19,89 mm su una VAS di 100 mm) alla Settimana 26 rispetto al dato iniziale. Inoltre, sono state osservate variazioni statisticamente significative rispetto al dato iniziale nei punteggi WOMAC A1 e WOMAC A, B e C per tutti i sei periodi di osservazione tra la settimana 1 e la settimana 52, a dimostrazione di un miglioramento del dolore alla deambulazione e del dolore a riposo (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), della rigidità (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) e della funzionalità articolare (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) nel corso delle 52 settimane.

Nel secondo studio, 571 pazienti trattati con **Synvisc-One** hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo del dolore nel corso delle 26 settimane, valutato tramite il Questionario verbale del dolore (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). La valutazione media del dolore è migliorata da 3,20 iniziale a 2,24 alla visita alla settimana 26 con un sollievo dal dolore ottenuto dal 64,6% dei pazienti. Gli endpoint secondari hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei punteggi VPQ in tutti i momenti di osservazione dalla settimana 1 alla settimana 52, con una riduzione dei punteggi VPQ medi da 3,20 iniziale a 2,26 alla visita alla settimana 52 e con un sollievo dal dolore ottenuto dal 61,5% dei pazienti.

CONTENUTO PER ml (hylan G-F 20)
Ogni ml contiene: hylan 8,0 mg, cloruro di sodio 8,5 mg, idrogeno fosfato disodico 0,16 mg, diidrogeno fosfato sodico idrato 0,04 mg, acqua per preparazioni iniettabili q.b.

CONFEZIONE
Il contenuto di ciascuna siringa è sterile e apirogeno. Conservare ad una temperatura compresa tra +2° C e +30°C. Non congelare.
Synvisc viene fornito in una siringa di vetro da 2,25 ml preriempita con 2 ml di Hylan G-F 20.
Synvisc-One viene fornito in una siringa di vetro da 10 ml preriempita con 6 ml di Hylan G-F 20.

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI
Prima di effettuare l'iniezione, informare il paziente che Synvisc e Synvisc-One sono composti da acido ialuronico altamente purificato di origine aviaria.

Español

DESCRIPCIÓN
El hilano G-F 20 se encuentra disponible en dos presentaciones:
• **Synvisc**® (presentación de 2 ml)
• **Synvisc-One**® (presentación de 6 ml)
El Hilano G-F 20 es un fluido elastoviscoso, estéril y apirógeno, que contiene polímeros de hilano A e hilano B producidos a partir de un extracto aviar altamente purificado. Los hilanos son productos derivados del hialuronato (sal sódica de ácido hialurónico), constituidos por disacáridos repetidos de N-acetilglucosamina y glucuronato sódico. El hilano A tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 y el hilano B es un gel hidratado. El hilano G-F 20 contiene hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por ml) en solución fisiológica tamponada de cloruro sódico (pH 7,2 ± 0,3).

CARACTERÍSTICAS
El hilano G-F 20 es biológicamente similar al hialuronato. El hialuronato es un componente del líquido sinovial responsable de su elastoviscosidad. Sin embargo, las propiedades mecánicas (elastoviscosas) del hilano G-F 20 son superiores a las del líquido sinovial y de las soluciones de hialuronato de concentración comparable. El hilano G-F 20 tiene una elasticidad (módulo de almacenamiento G´) a 2,5 Hz de 111 ± 13 Pascales (Pa) y una viscosidad (módulo de pérdida G˝) de 25 ± 2 Pa. Elasticidad y viscosidad del fluido sinovial de la rodilla de humanos de 18 a 27 años de edad medidas con un método comparable a 2,5 Hz son G´ = 117 ± 13 Pa y G˝ = 45 ± 8 Pa. La degradación de los hilanos en el organismo sigue la misma vía que el hialuronato y sus productos de degradación carecen de toxicidad.

INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO
El hilano G-F 20:
• Sustituye temporalmente y suplementa el líquido sinovial.
• Es eficaz en cualquier estadio de la patología articular.
• Es particularmente eficaz en pacientes que utilizan activa y regularmente la articulación afectada.
• Su efecto terapéutico se debe a la viscosuplementación, un proceso mediante el cual se restaura el estado fisiológico y reológico de los tejidos de la articulación con osteoartritis.

La viscosuplementación que se consigue mediante el tratamiento con hilano G-F 20 disminuye el dolor y las molestias, permitiendo una mayor amplitud de movimiento de la articulación. Estudios *in vitro* han demostrado que el hilano G-F 20 protege las células cartilaginosas contra ciertas lesiones físicas y químicas.
Synvisc ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla, cadera, tobillo y hombro.
Synvisc-One ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla.

CONTRAINDICACIONES
• No deberá inyectarse hilano G-F 20 en la articulación cuando exista estasis venosa o linfática en el miembro respectivo.
• El hilano G-F 20 no deberá utilizarse en articulaciones infectadas o intensamente inflamadas ni en pacientes que sufran enfermedades o infecciones de la piel en el área de aplicación de la inyección.

ADVERTENCIAS
• No inyectar intravascularmente.
• No inyectar en forma extraarticular o dentro de los tejidos y la cápsula sinovial. Efectos adversos, generalmente en el área de la inyección, han ocurrido después de la inyección extraarticular de **Synvisc**.
• No debe utilizarse junto a desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias para la preparación de la piel ya que el hialuronato puede precipitarse en su presencia.

PRECAUCIONES
• El hilano G-F 20 no debe utilizarse si se produce un gran exudado intraarticular antes de la inyección.
• Como en todo proceso de invasión de articulación, se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intraarticular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días.
• El hilano G-F 20 no ha sido probado en mujeres embarazadas ni en menores de 18 años.
• El hilano G-F 20 contiene pequeñas cantidades de proteína aviar, por lo que no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a dicha proteína.

EFECTOS ADVERSOS
• Efectos adversos que afectan al miembro inyectado: dolor transitorio, hinchazón y/o exudación en la articulación inyectada después de las inyecciones intraarticulares de hilano G-F 20. Tras la inyección intraarticular de **Synvisc o Synvisc-One** se han notificado casos de inflamación aguda, caracterizados por dolor, hinchazón, exudación y a veces calor y/o rigidez en la articulación. En el análisis del líquido sinovial se constata la existencia de líquido aséptico sin cristales. Esta reacción suele producirse en unos cuantos días como respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides intraarticulares y/o artrocentesis. El beneficio clínico del tratamiento es evidente después de dichas reacciones.
• Los ensayos clínicos de **Synvisc/ Synvisc-One** no han evidenciado ninguna infección intra articular y son pocos los casos de los que se ha informado durante el uso clínico de **Synvisc**.
• También se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, choque anafiláctico y angioedema.
• La experiencia tras su comercialización ha identificado los siguientes efectos sistémicos que aparecen rara vez con la administración de **Synvisc**: erupción cutánea, urticaria, comezón, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, mareos, escalofríos, calambres, parestesia, edema periférico, malestar, dificultades respiratorias, enrojecimiento y tumefacción faciales.
• En ensayos clínicos controlados con **Synvisc** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de efectos adversos sistémicos entre el grupo de pacientes que recibió **Synvisc** y el que recibió tratamientos de control.
• En ensayos clínicos controlados con **Synvisc-One** se observó que el tipo de efectos adversos ocurridos y la frecuencia con que se detectaron eran similares en el grupo de pacientes que recibió **Synvisc-One** y el grupo tratado con placebo.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
• No utilice el hilano G-F 20 si el envase está abierto o deteriorado.
• Utilice el contenido de la jeringa inmediatamente después de abrir el envase.
• Retire el líquido o exudado sinovial antes de inyectar hilano G-F 20.
• La inyección deberá realizarse a temperatura ambiente.
• Para extraer la jeringa del envase (o bandeja), sujétela por el cuerpo, sin tocar el émbolo.
• La administración debe realizarse en condiciones asépticas, teniendo especial cuidado al abrir el tapón de la punta de la jeringa.
• Girar el tapón antes de tirar del mismo para evitar pérdidas del producto.
• Utilice una aguja de tamaño adecuado:
  • **Synvisc**, calibre 18 a 22
  Elija una aguja de longitud apropiada en función de la articulación que vaya a tratar.
  • **Synvisc-One**, calibre 18 a 20
• Para asegurar un sellado hermético y prevenir pérdidas durante la administración, asegure la aguja correctamente mientras sostiene con firmeza el adaptador Luer de la jeringa.
• No apriete excesivamente ni haga palanca al fijar la aguja o al extraer su protector, ya que podría romperse la punta de la jeringa.
• Inyecte únicamente en el espacio sinovial recurriendo, si es necesario, a orientación adecuada, como la fluoroscopia, especialmente en articulaciones tales como la cadera y el hombro.
• El contenido de la jeringa es para un solo uso. Las instrucciones de dosificación recomendadas indican que debe inyectarse el volumen completo de la jeringa (2 ml para Synvisc y 6 ml para Synvisc-One).
• No reutilice la jeringa ni la aguja. La reutilización de jeringas, agujas y/o cualquier producto de una jeringa usada puede comprometer la esterilidad del producto, causar su contaminación y/o perjudicar el tratamiento.
• Cuando utilice guía fluoroscópica, puede emplear un agente de contraste iónico o no iónico. No debe utilizarse más de 1 ml de agente de contraste por cada 2 ml de hilano G-F 20.
• No reesterilice el hilano G-F 20.

POSOLOGÍA Y DOSIS MÁXIMA RECOMENDADA
El régimen de dosis de hilano G-F 20 depende de la articulación que se esté tratando.
Osteoartritis de rodilla:
Synvisc
El régimen de tratamiento recomendado consiste en una serie de tres inyecciones de 2 ml en la rodilla, con una semana de separación entre ellas. Para obtener el máximo efecto, es esencial la administración de la serie completa, es decir, las tres inyecciones. La dosis máxima recomendada es de seis inyecciones en 6 meses y con un mínimo de 4 semanas entre regímenes de tratamiento.
Synvisc-One
El régimen de tratamiento recomendado es una inyección de 6 ml en la rodilla, que puede repetirse a los 6 meses si los síntomas del paciente lo exigen.
Osteoartritis de cadera / tobillo / hombro:
Synvisc
El régimen de tratamiento inicial recomendado es una sola inyección de 2 ml. Sin embargo, si tras esa inyección no se logra el alivio sintomático adecuado, se recomienda aplicar una segunda inyección de 2 ml. Los datos clínicos han demostrado que los pacientes se benefician de esta segunda inyección si se administra entre uno y tres meses después de la primera.

DURACIÓN DEL EFECTO
El tratamiento con hilano G-F 20 únicamente afecta a la articulación inyectada, no produce efectos sistémicos generales.

Synvisc
En general, se ha informado de que la duración del efecto en pacientes que responden al tratamiento es de hasta 26 semanas, si bien se han observado períodos más cortos y más largos. Sin embargo, los datos clínicos prospectivos de pacientes con osteoartritis de rodilla han demostrado que, tras aplicar una única serie de tres inyecciones de **Synvisc**, los beneficios del tratamiento se han prolongado hasta 52 semanas.

Synvisc-One
Los datos de algunos ensayos clínicos prospectivos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción del dolor hasta 52 semanas después de una única inyección de **Synvisc-One**, además de mejoras relacionadas con la rigidez y la capacidad funcional.

Los datos clínicos de un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción estadística y clínicamente significativa del dolor en comparación con el placebo. Se trató a un total de 253 pacientes (124 recibieron **Synvisc-One** y 129 recibieron placebo). En el transcurso de 26 semanas, los pacientes que habían recibido **Synvisc-One** demostraron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 36 %, mientras que los pacientes en el grupo que recibió placebo presentaron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 29 %.

Otros datos clínicos prospectivos procedentes de dos estudios multicéntricos abiertos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado mejoras estadísticamente significativas en el alivio del dolor en comparación con el valor inicial hasta 52 semanas después de una única administración de **Synvisc-One**.

En el primer estudio, 394 pacientes que recibieron **Synvisc–One** demostraron un cambio estadísticamente significativo en la subpuntuación WOMAC A1 (dolor al caminar) (-28 ± 19,89 mm en una EVA de 100 mm) en relación con el valor inicial durante 26 semanas. Además, se observaron cambios estadísticamente significativos en relación con el valor inicial en las puntuaciones WOMAC A1, WOMAC A, B y C en los seis períodos de observación entre las semanas 1 y 52, lo cual demuestra mejoras en el dolor al caminar y en el dolor (WOMAC A1:-32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A: -29,18 ± 19,158 mm), la rigidez (WOMAC B: -25,77 ± 22,047 mm) y la capacidad funcional (WOMAC C: -25,72 ± 19,449 mm) durante 52 semanas.

En el segundo estudio, 571 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron una mejora estadísticamente significativa en el dolor durante 26 semanas, según la medición mediante un cuestionario verbal del dolor (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). La evaluación media del dolor mejoró de 3,20 en el momento inicial a 2,24 en la visita de la semana 26 y un 64,6 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor. Los criterios de valoración secundarios mostraron una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones VPQ en todos los momentos de observación desde la semana 1 hasta la 52, con puntuaciones VPQ en descenso de 3,20 en el momento inicial a 2,26 en la visita de la semana 52. Un 61,5 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor.

CONTENIDO POR ml (hilano G-F 20)
1 ml de **Synvisc** contiene: hilano 8,0 mg; cloruro sódico 8,5 mg; fosfato disódico hidrogenado 0,16 mg; fosfato sódico dihidrogenado 0,04 mg; agua para inyección c.s.

PRESENTACIÓN
El contenido de cada jeringa es estéril y apirógeno. Conservar a una temperatura de entre 2°C y 30°C. No congelar.
Synvisc se presenta en jeringas de vidrio de 2,25 ml, que contienen 2 ml de hilano G-F 20.
Synvisc-One se suministra en una jeringa de vidrio de 10 ml, que contiene 6 ml de hilano G-F 20.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES
Antes de la inyección, informe al paciente de que Synvisc y Synvisc-One están compuestos por ácido hialurónico altamente purificado de origen aviar.

Português

DESCRIÇÃO
Hilano G-F 20 está disponível como
• **Synvisc**®, apresentação de 2 ml
• **Synvisc-One**®, apresentação de 6 ml.
Hilano G-F 20 é um líquido elasto-viscoso, apirogénico e estéril que contém polímeros de hilano A e B produzidos a partir de um extracto de aves de elevada pureza. Os hilanos são derivados do hialuronano (sal sódico do ácido hialurónico) e consistem em unidades repetidas de dissacáridos de N-acetilglucosamina e de glucuronato de sódio. O hilano A tem um peso molecular médio de aproximadamente 6.000.000 e o hilano B é um gel hidratado. Hilano G-F 20 contém hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por ml) numa solução tamponada de soro fisiológico (pH 7,2 ± 0,3).

CARACTERÍSTICAS
Hilano G-F 20 é biologicamente semelhante ao hialuronano. O hialuronano é um componente do líquido sinovial que é responsável pela sua elastoviscosidade. Contudo, as propriedades mecânicas (elastoviscosas) do hilano G-F 20 são superiores às do líquido sinovial e às das soluções de hialuronano em concentrações comparáveis. O Hilano G-F 20 tem aos 2,5 Hz uma elasticidade (módulo de armazenagem G´) de 111 ± 13 Pascals (Pa) e uma viscosidade (módulo de perda G˝) de 25 ± 2 Pa. A elasticidade e viscosidade do líquido sinovial do joelho de indivíduos dos 18 aos 27 anos de idade avaliadas por métodos comparáveis aos 2,5 Hz são de G´ = 117 ± 13 Pa e G˝ = 45 ± 8 Pa. Os hilanos são degradados no organismo pela mesma via do hialuronano e os produtos de decomposição não são tóxicos.

INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO
Hilano G-F 20
• é um substituto temporário e um suplemento do líquido sinovial.
• é benéfico para doentes em todas as fases da patologia articular.
• é mais eficaz em doentes que utilizem activa e regularmente a articulação afectada.
• atinge o seu efeito terapêutico através da viscosuplementação, um processo pelo qual os estados fisiológicos e reológicos dos tecidos da articulação artrósica são restaurados.

A viscosuplementação com hilano G-F 20 é um tratamento para reduzir dor e o desconforto, permitindo um movimento mais amplo da articulação. Estudos *in vitro* mostraram que o hilano G-F 20 protege as células da cartilagem de certas lesões físicas e químicas.
Synvisc está apenas indicado para o tratamento da dor associada à osteoartrose do joelho, da anca, do tornozelo e do ombro; a administração por via intra-articular tem de ser efectuada por um médico.
Synvisc-One está apenas indicado para o tratamento da dor associada a osteoartrose do joelho; a administração por via intra-articular tem de ser efectuada por um médico.

CONTRA-INDICAÇÕES
• Hilano G-F 20 não deve ser injectado na articulação se existir uma estase venosa ou linfática no membro afectado.
• Hilano G-F 20 não deve ser utilizado em articulações infectadas ou gravemente inflamadas ou em doentes que apresentem patologias ou infecções cutâneas na área do local da injecção.

ADVERTÊNCIAS
• Não injectar por via intra-vascular.
• Não injectar fora da articulação ou nos tecidos sinoviais ou na cápsula. Após injecção extra-articular com **Synvisc** têm ocorrido efeitos adversos, geralmente na área da injecção.
• Na preparação da pele, não utilizar concomitantemente desinfectantes contendo sais de amónio quaternário, dado que o hialuronano pode sofrer precipitação na sua presença.

PRECAUÇÕES
• Hilano G-F 20 não deve ser utilizado se existir um grande derrame intra-articular anterior à injecção.
• Como em qualquer outro procedimento invasivo das articulações, recomenda-se que o doente evite quaisquer actividades físicas intensas após a injecção intra-articular, só retomando todas as actividades ao fim de alguns dias.
• O hilano G-F 20 não foi avaliado em mulheres grávidas ou crianças com menos de 18 anos de idade.
• Hilano G-F 20 contém pequenas quantidades de uma proteína aviária e não deve ser utilizado em doentes com hipersensibilidade a este tipo de produtos.

EFEITOS ADVERSOS
• Efeitos adversos que envolvem a articulação onde foi feita a injecção: após injecções intra-articulares com hilano G-F 20 pode ocorrer dor transitória e/ou edema e/ou derrame na articulação. Foram referidos casos de inflamação aguda caracterizada por dor articular, inchaço, derrame e por vezes articulação quente e/ou rigidez após injecção intra-articular com **Synvisc ou Synvisc-One**. A análise do fluido sinovial revela fluido asséptico sem cristais. Esta reacção de resposta ocorre frequentemente ao fim de alguns dias após o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), esteróides intra-articulares e/ou artrocentese. Após estas reacções, os benefícios clínicos do tratamento podem ainda ser evidentes.
• Não ocorreram infecções intra-articulares em qualquer dos estudos clínicos de **Synvisc/Synvisc-One** e apenas foram raramente referidas durante a utilização clínica do **Synvisc**.
• Foram igualmente referidas reacções de hipersensibilidade incluindo reacção anafiláctica, reacção anafilactóide, choque anafiláctico e angioedema.
• A experiência de pós-comercialização evidenciou que os seguintes efeitos adversos sistémicos podem ocorrer raramente com a administração de **Synvisc**: erupções cutâneas, urticária, prurido, febre, náuseas, cefaleias, tonturas, arrepios, cãibras musculares, parestesia, edema periférico, mal-estar, dificuldades respiratórias, rubor e edema facial.
• Nos ensaios clínicos controlados com **Synvisc**, não ocorreram diferenças estatisticamente significativas no número ou tipo de efeitos adversos sistémicos entre o grupo de doentes tratados com **Synvisc** e o grupo de controlo.
• No ensaio clínico controlado com **Synvisc-One**, a frequência e os tipos de efeitos adversos foram semelhantes entre o grupo de doentes que recebeu **Synvisc-One** e o grupo que recebeu placebo.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO
• Não utilize o hilano G-F 20 se a embalagem estiver aberta ou danificada.
• Utilize o conteúdo da seringa imediatamente após a abertura da respectiva embalagem.
• Antes de cada injecção de hilano G-F 20, remova o líquido sinovial ou o derrame.
• Administre à temperatura ambiente.
• Retire a seringa do blister (ou tabuleiro), segurando-a pelo corpo, sem tocar no êmbolo.
• Administre utilizando técnica asséptica, tomando precauções especiais quando remover a tampa da extremidade.
• Para minimizar a perda de produto, rode a tampa cinzenta da extremidade antes de a retirar.
• Utilize uma agulha com um tamanho adequado:
  • **Synvisc** – calibre 18 a 22
  Dependendo da articulação a ser tratada, use uma agulha de comprimento adequado.
  • **Synvisc-One** – calibre 18 a 20
• Mantenha a agulha bem fixa, segurando simultaneamente a ligação Luer com firmeza, para garantir uma vedação estanque e impedir a ocorrência de fugas durante a administração.
• Não aperte demasiado nem aplique força excessiva ao encaixar a agulha ou ao retirar a cobertura da mesma, pois tal poderá provocar a fractura da seringa.
• Injecte apenas no espaço sinovial utilizando, caso seja necessário, meios de orientação adequados tais como a fluoroscopia, especialmente em articulações como a anca e o ombro.
• O conteúdo da seringa é apenas para uma aplicação única. A posologia recomenda a injecção do volume total da seringa (2 ml para **Synvisc** e 6 ml para **Synvisc-One**). Elimine o **Synvisc/Synvisc-One** não utilizado.
• Não reutilize a seringa e/ou agulha. A reutilização de seringas, agulhas e/ou produto de uma seringa usada pode resultar em perda de esterilização, contaminação do produto, e/ou tratamento incompleto.
• Quando utilizar orientação fluoroscópica, pode utilizar agentes de contraste iónicos ou não iónicos. Utilize apenas 1 ml de agente de contraste por cada 2 ml de hilano G-F 20.
• Não reesterilize o hilano G-F 20.

RECOMENDAÇÕES POSOLÓGICAS
O esquema posológico para o hilano G-F 20 está dependente da articulação a ser tratada.
Osteoartrose do joelho:
Synvisc
O esquema de tratamento recomendado é de três injecções de 2 ml no joelho, com um intervalo de 1 semana entre cada injecção. Para se obter o efeito máximo, é fundamental administrar as três injecções. A posologia máxima recomendada é de seis injecções num período de 6 meses com um intervalo mínimo de quatro semanas entre os esquemas de tratamento.
Synvisc-One
O esquema de tratamento recomendado é de uma injecção de 6 ml no joelho. A injecção pode ser repetida 6 meses após a primeira injecção, se os sintomas do doente o justificarem.
Osteoartrose da anca / tornozelo / ombro:
Synvisc
O esquema de tratamento inicial recomendado é de uma injecção única de 2 ml. Se, no entanto, o alívio sintomático adequado não for alcançado após esta injecção, recomenda-se a administração de uma segunda injecção de 2 ml. Dados clínicos demonstraram que os doentes beneficiam com esta segunda injecção quando administrada entre 1 a 3 meses após a primeira injecção.

DURAÇÃO DO EFEITO
O tratamento com hilano G-F 20 afecta apenas a articulação onde foi feita a injecção; geralmente não produz um efeito sistémico.

Synvisc
De um modo geral, foi notificada, para os doentes que respondem ao tratamento, uma duração do efeito até 26 semanas, embora tenham sido observados períodos mais curtos e mais longos. No entanto, dados clínicos prospectivos em doentes com osteoartrose do joelho evidenciaram eficácia do tratamento até um máximo de 52 semanas, após uma série única de três injecções de **Synvisc**.

Synvisc-One
Dados de ensaios clínicos prospectivos em doentes com osteoartrose no joelho mostraram uma redução na dor até 52 semanas depois de uma única injecção de **Synvisc-One**, assim como melhorias relacionadas com a rigidez e função.

Dados clínicos de um estudo em dupla ocultação, aleatorizado e controlado em doentes com OA no joelho mostraram uma redução na dor estatisticamente significativa e de relevância clínica em comparação com placebo. Foram tratados um total de 253 doentes (124 receberam **Synvisc-One** e 129 receberam placebo). Durante 26 semanas, os doentes que receberam **Synvisc-One** demonstraram uma percentagem média de 36% na alteração da dor, relativamente ao início do tratamento, enquanto os doentes do grupo de placebo demostraram uma percentagem média de 29% na alteração da dor, em relação ao início do tratamento.

Dados clínicos prospectivos adicionais provenientes de dois estudos multicêntricos abertos em doentes com OA no joelho mostraram melhorias estatisticamente significativas no alívio da dor, comparativamente com o início do tratamento até 52 semanas depois de uma administração única de **Synvisc-One**.

No primeiro estudo, 394 doentes que receberam o **Synvisc-One** demonstraram uma alteração estatisticamente significativa na WOMAC A1 – subclassificação sobre a dor ao caminhar (-28±19,89 mm com 100 mm VAS), do início do tratamento, até à Semana 26. Além disso, foram observadas alterações estatisticamente significativas, comparativamente com o início do tratamento , nas escalas WOMAC A1 e WOMAC A, B e C em todos os seis períodos de observação, entre a semana 1 e a semana 52, demonstrando uma melhoria na dor ao caminhar, na dor (WOMAC A1 –32,7±19,95 mm; WOMAC A –29,18±19,158 mm), rigidez (WOMAC B –25,77±22,047 mm), e na função (WOMAC C –25,72±19,449 mm) durante as 52 semanas.

No segundo estudo, 571 doentes que receberam o **Synvisc-One** demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na dor durante um período de 26 semanas conforme as medições do Questionário Verbal de Dor (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). A avaliação da dor média melhorou de 3,20 desde o início do tratamento, para 2,24 na consulta da Semana 26, com 64,6% dos doentes a obter alívio da dor. Os resultados secundários demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa nas escalas VPQ em todos os períodos de observação pré-definidos, desde a semana 1 à semana 52, com as pontuações médias de VPQ a cair de 3,20 desde o início, até aos 2,26 na consulta da semana 52 e 61,5% dos doentes a obter alívio da dor.

CONTEÚDO POR ml (hilano G-F 20)
Cada ml contém: 8,0 mg de hilano, 8,5 mg de cloreto de sódio, 0,16 mg de fosfato dissódico hidrogenado, 0,04 mg de dihidrogenofosfato de sódio hidratado, água para injectáveis q.b..

APRESENTAÇÃO
O conteúdo de cada seringa é estéril e apirogénico. Conservar entre +2°C e +30°C. Não congelar.
Synvisc é apresentado em seringas de vidro de 2,25 ml contendo 2 ml de hilano G-F 20.
Synvisc-One é fornecido numa seringa de vidro de 10 ml contendo 6 ml de hilano G-F 20.

INFORMAÇÃO PARA O DOENTE
Antes da injecção, informe o doente de que Synvisc e Synvisc-One são produzidos a partir de ácido hialurónico de elevada pureza, de origem aviária.

Polski

OPIS
Hylan G-F 20 jest dostępny jako:
• **Synvisc**®, o pojemności 2 ml
• **Synvisc One**®, o pojemności 6 ml.
Hylan G-F 20 jest sterylną, apirogenną, elastyczno-lepką cieczą zawierającą polimery hylanowe A i B wyprodukowane na bazie wysoko oczyszczonego wyciągu pochodzenia ptasiego. Hylany to pochodne hialuronianu (soli sodowej kwasu hialuronowego), które zawierają powtarzające się jednostki dwusacharydowe N-acetylo-glukozoaminy i glukuronianu sodu. Hylan A ma średnią masę cząsteczkową ok. 6 000 000 Daltonów, a hylan B ma postać uwodnionego żelu. Hylan G-F 20 zawiera hylan A oraz hylan B (8,0 mg ± 2,0 mg/ml) w buforowanym, fizjologicznym roztworze chlorku sodu (pH 7,2 ± 0,3).

WŁAŚCIWOŚCI
Pod względem biologicznym hylan G-F 20 wykazuje podobieństwo do hialuronianu. Hialuronian jest składnikiem płynu maziówkowego nadającym mu wiskoelastyczność. Właściwości mechaniczne (wiskoelastyczne) hylanu G-F 20 są lepsze od tych, jakie posiadają płyn maziówkowy i roztwory hialuronianu w porównywalnych stężeniach. Elastyczność (moduł zespolony G') hylanu G-F 20 przy 2,5 Hz wynosi 111 ± 13 Pa, zaś lepkość (moduł strat G") wynosi 25 ± 2 Pa. U osób w wieku od 18 do 27 lat elastyczność i lepkość płynu maziówkowego stawu kolanowego, mierzone porównywalną metodą przy 2,5 Hz wynoszą odpowiednio G' = 117 ± 13 Pa i G" = 45 ± 8 Pa. U człowieka hylany ulegają rozkładowi w taki sam sposób jak hialuronian, a produkty ich rozkładu są nietoksyczne.

WSKAZANIA I ZASTOSOWANIE
Hylan G-F 20:
• Stosuje się w celu okresowego zastąpienia i uzupełnienia płynu maziówkowego;
• Stosuje się u pacjentów w różnych stadiach zaawansowania zmian zwyrodnie-niowych w obrębie stawów;
• Najskuteczniejszy jest u pacjentów, którzy aktywnie i regularnie używają stawu objętego schorzeniem;
• Wywołuje efekt terapeutyczny poprzez wiskosuplementację – proces, w którym przywracany jest stan fizjologiczny i reologiczny tkanek zmienionego zapalnie stawu.

Wiskosuplementacja za pomocą hylanu G-F 20 ma ograniczyć ból i dyskomfort oraz zwiększyć ruchomość stawu. Badania *in vitro* wykazały, iż hylan G-F 20 chroni komórki chrzęstne przed niektórymi uszkodzeniami fizycznymi i chemicznymi.
Synvisc może być podawany przez lekarza wyłącznie dostawowo w celu leczenia bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, biodrowego, skokowego i barkowego.
Synvisc One może być podawany przez lekarza wyłącznie dostawowo w celu leczenia bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego.

PRZECIWWSKAZANIA
• Hylan G-F 20 nie powinien być stosowany w przypadku zastoju żylnego lub limfatycznego;
• Hylan G-F 20 nie powinien być również stosowany przy ciężkim zapaleniu stawów, zakażeniu stawów oraz przy chorobach skóry lub zakażeniach występujących w miejscu wstrzyknięcia.

OSTRZEŻENIA
• Nie należy podawać donaczyniowo;
• Nie należy podawać pozastawowo lub do tkanek maziówki i torebki stawowej. Po podaniu pozastawowym hylanu G-F 20 zaobserwowano występowanie działań niepożądanych, które zwykle pojawiały się w miejscu wstrzyknięcia.
• Nie należy jednocześnie stosować na skórę środków dezynfekujących zawierających czwartorzędowe sole amonowe, ponieważ w ich obecności hialuronian może się wytrącać.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI
• Hylan G-F 20 nie powinien być stosowany, jeżeli przed zabiegiem stwierdzono duży wysięk wewnątrzstawowy;
• Podobnie jak w przypadku innych metod inwazyjnych w obrębie stawu, po wstrzyknięciu dostawowym zaleca się pacjentowi unikanie wytężonego wysiłku fizycznego i powrót do zwykłego trybu życia dopiero po kilku dniach;
• Brak jest badań na temat stosowania hylanu G-F 20 u kobiet w ciąży oraz u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia;
• Hylan G-F 20 zawiera małe ilości białek pochodzenia ptasiego i nie powinien być stosowany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na takie substancje.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE
• Po wstrzyknięciu dostawowym Hylanu G-F 20 mogą wystąpić działania niepożądane takie, jak przemijający ból i/lub obrzęk, i/lub wysięk w stawie, do którego podano wyrób medyczny. Znane są przypadki wystąpienia ostrych stanów zapalnych, charakteryzujących się bólem stawu, obrzękiem, wysiękiem, a czasami wzrostem ucieplenia i/lub sztywnością stawu po wstrzyknięciu dostawowym wyrobu medycznego **Synvisc** lub **Synvisc One**. Analiza płynu maziowego wykazuje płyn aseptyczny nie zawierający kryształów. Reakcja ta często ustępuje po kilku dniach leczenia niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), dostawowo podawanymi sterydami i/lub punkcji stawu. Po tego typu reakcjach korzyść kliniczna z leczenia może być nadal widoczna.
• Infekcje śródstawowe nie wystąpiły w żadnym badaniu klinicznym wyrobu medycznego **Synvisc / Synvisc One**, a zgłaszane były jedynie w nielicznych wypadkach podczas praktycznego stosowania wyrobu medycznego **Synvisc**.
• Znane są również reakcje nadwrażliwości, włącznie z reakcją anafilaktyczną, reakcją rzekomoanafilaktyczną, wstrząsem anafilaktycznym i obrzękiem naczynioruchowym.
• Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano następujące rzadko pojawiające się reakcje układowe towarzyszące jego podaniu: wysypka, pokrzywka, świąd, gorączka, nudności, bóle głowy, zawroty głowy, dreszcze, skurcze mięśni, parestezje, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, trudności w oddychaniu, zaczerwienienie i obrzęk twarzy.
• W kontrolowanych badaniach klinicznych wyrobu medycznego **Synvisc** nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby i rodzaju ogólnoustrojowych działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów, którzy otrzymali **Synvisc** i grupą tych, którzy otrzymali leczenie kontrolne.
• Podczas kontrolowanego badania klinicznego wyrobu medycznego **Synvisc One** częstość występowania oraz rodzaj działań niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących **Synvisc One** były zbliżone do tych w grupie otrzymującej placebo.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA
• Nie stosować hylanu G-F 20 jeżeli opakowanie zostało wcześniej otwarte lub uszkodzone;
• Zawartość strzykawki należy zużyć niezwłocznie po otwarciu opakowania;
• Przed wstrzyknięciem hylanu G-F 20 należy usunąć z kolana płyn maziówkowy lub wysięk;
• Wstrzykiwać w temperaturze pokojowej;
• Aby wyjąć strzykawkę z blistra (lub tacki), należy ją trzymać za korpus, nie dotykając tłoka;
• Podawać przy ścisłym zachowaniu zasad aseptyki, szczególnie uważając przy zdejmowaniu nasadki z końcówki strzykawki;
• Przed zdjęciem nasadki zabezpieczającej należy ją przekręcić, aby zminimalizować wyciek produktu;
• W przypadku stosowania **Synvisc** należy użyć igły o wymiarach 18 - 22, w zależności od stawu do którego będzie podany wyrób medyczny należy użyć igły o odpowiedniej długości;
• W przypadku stosowania **Synvisc One** należy użyć igły o wymiarach 18 - 20;
• Aby zapewnić szczelność i zapobiec wyciekowi, podczas podawania należy dobrze zamocować igłę, równocześnie mocno przytrzymując złączkę Luer;
• Podczas nakładania igły lub zdejmowania jej osłony nie należy nadmiernie dokręcać igły i stosować nadmiernego nacisku na nią, gdyż może to spowodować złamanie końcówki strzykawki;
• Wyrób należy podawać wyłącznie do jamy stawowej w razie potrzeby posiłkując się fluoroskopią w szczególności przed podaniem do stawu biodrowego lub barkowego;
• Zawartość strzykawki przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Zalecane dawkowanie: 1 wstrzyknięcie całej zawartości strzykawki (2 ml w przypadku **Synvisc**, a 6 ml w przypadku **Synvisc One**). Resztki niewykorzystanego wyrobu medycznego **Synvisc/ Synvisc One** wraz z jego odpadami należy usunąć zgodnie z miejscowymi przepisami.
• Nie używać ponownie strzykawki i/lub igły. Ponowne użycie strzykawek, igieł i/lub wyrobu medycznego z używanej strzykawki może spowodować utratę sterylności, zanieczyszczenie wyrobu i/lub niekompletne leczenie;
• W przypadku zastosowania fluoroskopii można zastosować jonowe lub niejonowe środki kontrastowe. Nie należy stosować więcej niż 1 ml środka kontrastowego na 2 ml hylanu G-F 20;
• Nie należy ponownie sterylizować hylanu G-F 20.

ZALECANE DAWKOWANIE
Zalecane dawkowanie zależy od stawu do którego podany ma być hylan G-F 20.
Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego:
Synvisc
Zalecane dawkowanie to trzy wstrzyknięcia po 2 ml w staw kolanowy z jedno-tygodniową przerwą między każdym podaniem. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego istotne jest podanie wszystkich trzech dawek. Maksymalna zalecana dawka to 6 wstrzyknięć w ciągu 6 miesięcy z co najmniej 4-tygodniową przerwą pomiędzy kolejnymi podaniami.

Synvisc One
Zalecane dawkowanie: 1 wstrzyknięcie 6 ml do stawu kolanowego. W zależności od objawów u pacjenta, wstrzyknięcie można powtórzyć po upływie 6 miesięcy od pierwszego podania.
Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego, skokowego, barkowego:
Synvisc
Zalecana dawka początkowa to wstrzyknięcie 2 ml. Jeśli po pierwszym podaniu nie osiągnięto poprawy objawów zaleca się podanie kolejnego wstrzyknięcia w dawce 2 ml.
Dane kliniczne wykazały korzyści dla pacjenta z drugiego wstrzyknięcia jeśli dokonano je między 1 a 3 miesiącem po pierwszym podaniu.

CZAS DZIAŁANIA
Hylan G-F 20 wpływa jedynie na staw, w obrębie którego wykonano wstrzyknięcie. Nie powoduje żadnych efektów na poziomie ogólnoustrojowym.

Synvisc
Efekty działania u pacjentów odpowiadających na leczenie odnotowywano do 26 tygodni od podania wyrobu medycznego, lecz obserwowano również krótszy lub dłuższy okres jego działania. Dane kliniczne z leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego wykazały skuteczność działania do 52 tygodni po podaniu serii trzech wstrzyknięć wyrobu medycznego **Synvisc**.

Synvisc One
Prospektywne dane z badania klinicznego przeprowadzonego z udziałem pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową (ChZ) stawu kolanowego wykazały, że podanie pojedynczego wstrzyknięcia preparatu **Synvisc One** spowodowało zmniejszenie bólu i sztywności stawów oraz poprawę ich funkcji, a działanie to utrzymywało się do 52 tygodni.
Dane kliniczne z podwójnie zaślepionego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego prowadzonego z udziałem pacjentów cierpiących na ChZ stawu kolanowego potwierdzają statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie objawów bólowych w porównaniu z placebo. W ramach badania leczono łącznie 253 pacjentów (124 otrzymywało preparat **Synvisc One**, a 129 – placebo). Przez okres 26 tygodni u pacjentów otrzymujących preparat **Synvisc One** zaobserwowano średnie procentowe złagodzenie objawów bólowych o 36% w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo średnie procentowe złagodzenie objawów bólowych w stosunku do wartości wyjściowych wyniosło 29%.
Dodatkowe prospektywne dane kliniczne z dwóch otwartych, wieloośrodkowych badań z udziałem pacjentów cierpiących na ChZ stawu kolanowego wskazują na statystycznie istotne złagodzenie objawów bólowych w porównaniu do wartości wyjściowych, które utrzymywało się do 52 tygodni po podaniu jednego wstrzyknięcia preparatu **Synvisc One**.
W pierwszym badaniu, w którym udział wzięło 394 pacjentów leczonych preparatem **Synvisc One**, w tygodniu 26 zanotowano statystycznie istotną zmianę w porównaniu z wartościami wyjściowymi w zakresie odczuwania bólu podczas chodzenia, mierzonego skalą WOMAC A1 (-28±19,89 mm na 100 mm wizualnej skali analogowej). W badaniu tym zaobserwowano również statystycznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie ocen w skali WOMAC A1 oraz skal WOMAC A, B i C podczas wszystkich sześciu okresów obserwacji pomiędzy tygodniem 1 a tygodniem 52, co świadczyło o złagodzeniu bólu odczuwanego podczas chodzenia i bólu (skala WOMAC A1 - 32,7±19,95 mm; skala WOMAC A - 29,18±19,158 mm), zmniejszeniu sztywności stawów (skala WOMAC B - 25,77±22,047 mm) i poprawie ich funkcji (skala WOMAC C - 25,72±19,449 mm) na przestrzeni 52 tygodni.
W drugim badaniu, w którym wzięło udział 571 pacjentów leczonych preparatem **Synvisc One**, po 26 tygodniach zanotowano statystycznie istotne złagodzenie odczuwanego bólu na podstawie oceny przeprowadzanej z wykorzystaniem kwestionariusza słownej oceny bólu (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). Średnia ocena bólu poprawiła się od wartości wyjściowej wynoszącej 3,20 do wartości 2,24 podczas wizyty w 26 tygodniu, 64,6% pacjentów odczuwało ulgę w bólu. Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała statystycznie istotną poprawę ocen z wykorzystaniem skali VPQ we wszystkich obserwowanych punktach czasowych od tygodnia 1 do tygodnia 52, przy czym średnia ocena w kwestionariuszu VPQ spadła z 3,20 w punkcie początkowym do 2,26 podczas wizyty w 52 tygodniu, 61,5% pacjentów odczuwało ulgę w bólu.

SKŁAD
1 ml hylanu G-F 20 zawiera: hylan 8,0 mg, chlorek sodu 8,5 mg, wodorofosforan dwusodowy 0,16 mg, jednowodny diwodorofosforan sodu 0,04 mg, wodę do wstrzykiwań q.s.

DOSTARCZANY WYRÓB MEDYCZNY
Zawartość każdej strzykawki jest sterylna i apirogenna. Przechowywać w temperaturze od +2˚C do +30 ˚C . Nie zamrażać.
Synvisc dostarczany jest w strzykawce szklanej o poj. 2,25 ml, zawierającej 2 ml hylanu G-F 20.
Synvisc One dostarczany jest w strzykawce szklanej o poj. 10 ml, zawierającej 6 ml hylanu G-F 20.

INFORMACJE DLA PACJENTÓW
Przed wykonaniem wstrzyknięcia poinformować pacjenta, że Synvisc i Synvisc-One zostały wyprodukowane na bazie wysoko oczyszczonego kwasu hialuronowego pochodzenia ptasiego.

IFU Synvisc/Synvisc-One CE
Material No. 644794
Side 2
Rev. 12 SEP 2016

2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm | 2.625″ 66.675mm

Ελληνικά

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
Η υλάνη G-F 20 διατίθεται ως
• **Synvisc®**, παρασκεύασμα 2 ml
• **Synvisc-One®**, παρασκεύασμα 6 ml.
Η υλάνη GF 20 είναι ένα στείρο, μη πυρετογόνο, ελαστικό ιξώδες υγρό που περιέχει πολυμερή υλάνης Α και Β, που παράγονται από υψηλής καθαρότητας εκχύλισμα που προέρχεται από πτηνά. Οι υλάνες είναι παράγωγα της υαλουρονάνης (άλας νατρίου του υαλουρονικού οξέος) και αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες δισακχαριδικές μονάδες Ν-ακετυλογλυκοζαμίνης και γλυκουρονικού νατρίου. Η υλάνη Α έχει μέσο μοριακό βάρος περίπου 6.000.000 και η υλάνη Β είναι μία ένυδρη γέλη. Η υλάνη G-F 20 περιέχει υλάνη Α και υλάνη Β (8,0 mg ± 2,0 mg ανά ml) σε ρυθμιστικό φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (pH 7,2 ± 0,3).

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Η υλάνη G-F 20 είναι βιολογικά παρεμφερής της υαλουρονάνης. Η υαλουρονάνη αποτελεί συστατικό του αρθρικού υγρού και ευθύνεται για την ιξωδοελαστικότητά του. Οι μηχανικές (ελαστοϊξώδεις) ιδιότητες της υλάνης G-F 20 είναι πάντως ανώτερες από αυτές του αρθρικού υγρού και των διαλυμάτων υαλουρονάνης ανάλογης συγκέντρωσης. Στα 2,5 Hz η υλάνη G-F 20 έχει ελαστικότητα (συντελεστής αποθήκευσης G΄) 111 ± 13 Pascals (Pa) και ιξώδες (συντελεστής απώλειας G΄΄) 25 ± 2 Pa. Η ελαστικότητα και το ιξώδες του αρθρικού υγρού του γόνατος, ανθρώπων ηλικίας 18 έως 27 ετών που μετρήθηκε με μία συγκριτική μέθοδο στα 2,5 Hz είναι G΄ = 117 ± 13 Pa και G΄΄ = 45 ± 8 Pa. Οι υλάνες καταβολίζονται στον οργανισμό μέσω της ίδιας μεταβολικής οδού όπως και η υαλουρονάνη, και τα προϊόντα αποδομήσεως είναι μη τοξικά.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΕΩΣ
Η υλάνη G-F 20
• είναι ένα προσωρινό υποκατάστατο και συμπλήρωμα του αρθρικού υγρού.
• έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στους ασθενείς σε όλες τις εκδηλώσεις της παθολογίας των αρθρώσεων.
• είναι πολύ αποτελεσματική σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τακτικά και ενεργά την πάσχουσα άρθρωση.
• επιτυγχάνει το θεραπευτικό της αποτέλεσμα μέσω αναπληρώσεως του ιξώδους, μία διαδικασία μέσω της οποίας αποκαθίστανται οι φυσιολογικές και ρεολογικές ιδιότητες των αρθρικών ιστών.
Η αναπλήρωση ιξώδους με την υλάνη G-F 20 αποσκοπεί στην ελάττωση του πόνου και της δυσφορίας, επιτρέποντας στην άρθρωση να επιτελέσει πιο εκτεταμένες κινήσεις. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η υλάνη G-F 20 προστατεύει έως ένα βαθμό τα χονδροκύτταρα από φυσική και χημική βλάβη.
Το **Synvisc** προορίζεται μόνο για ενδο-αρθρική χρήση από γιατρό για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την οστεοαρθρίτιδα του γονάτου, του γοφού, του αστραγάλου και του ώμου.
Το **Synvisc-One** προορίζεται μόνο για ενδαρθρική χρήση από ιατρό, για την αντιμετώπιση του πόνου που συνοδεύει την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
• Εάν υπάρχει φλεβική ή λεμφική στάση στο αντίστοιχο άκρο, η υλάνη G-F 20 δεν πρέπει να ενίεται στην άρθρωση.
• Η υλάνη G-F 20 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αρθρώσεις όπου υπάρχει λοίμωξη ή έντονη φλεγμονή ή σε ασθενείς με δερματικές νόσους ή λοιμώξεις στην περιοχή του σημείου της ένεσης.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ
• Να μη χορηγείται ενδοαγγειακώς.
• Να μην ενίεται εξωαρθρικά ή μέσα στους αρθρικούς ιστούς και τον (αρθρικό) θύλακο. Έχουν συμβεί ανεπιθύμητες ενέργειες, στην περιοχή γύρω από το σημείο της ένεσης, μετά από εξωαρθρική ένεση του Synvisc.
• Μην χρησιμοποιείτε παράλληλα απολυμαντικές ουσίες που περιέχουν τεταρτοταγή αμμωνιακά άλατα για περιποίηση του δέρματος, επειδή η υαλουρονάνη μπορεί να δημιουργήσει ίζημα παρουσία τους.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ
• Η υλάνη G-F 20 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν υπάρχει μεγάλη ενδαρθρική έκχυση πριν την ένεση.
• Όπως με κάθε άλλη επεμβατική διαδικασία στην άρθρωση, συνιστάται ο ασθενής να αποφεύγει τις οποίες επίπονες δραστηριότητες μετά από ενδαρθρική ένεση, και να επανέλθει πλήρως στις δραστηριότητές του μέσα σε λίγες ημέρες.
• Η υλάνη G-F 20 δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε έγκυες γυναίκες ή σε παιδιά κάτω των 18 ετών.
• Η υλάνη G-F 20 περιέχει μικρές ποσότητες από πρωτεΐνες πτηνών και ως εκ τούτου δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στις ουσίες αυτές.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
• Ανεπιθύμητες ενέργειες στην άρθρωση στην οποία έγινε η ένεση: μετά από ενδαρθρικές ενέσεις υλάνης G-F 20 μπορεί να παρατηρηθεί παροδικός πόνος ή/και οίδημα ή/και συλλογή υγρού στην άρθρωση στην οποία έγινε η ένεση. Μετά την ενδαρθρική ένεση των **Synvisc ή Synvisc-One** έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας φλεγμονής που χαρακτηρίζονται από πόνο στην άρθρωση, οίδημα, συλλογή υγρού και ορισμένες φορές ζέστη ή/και δυσκαμψία της άρθρωσης. Η ανάλυση του αρθρικού υγρού καταδεικνύει την παρουσία άσηπτου υγρού χωρίς κρυστάλλους. Η αντίδραση αυτή εμφανίζεται συχνά εντός μερικών ημερών θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ενδαρθρικά στεροειδή ή/και αρθροπαρακέντηση. Κλινικό όφελος από τη θεραπεία ενδέχεται να υπάρχει και παρά την εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων.
• Ενδαρθρικές λοιμώξεις δεν συνέβησαν σε καμία από τις κλινικές μελέτες των **Synvisc/Synvisc-One** ενώ σπάνια έχουν αναφερθεί κατά την κλινική χρήση του **Synvisc**.
• Έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, αναφυλακτοειδούς αντίδρασης, αναφυλακτικού σοκ και αγγειοοιδήματος.
• Με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την εισαγωγή στην αγορά έχει διαπιστωθεί ότι τα ακόλουθα συστηματικά αποτελέσματα συμβαίνουν σπάνια κατά τη χορήγηση του **Synvisc**: εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, πυρετός, ναυτία, κεφαλαλγία, ίλιγγος, ρίγη, μυϊκές κράμπες, παραισθησία, περιφερικό οίδημα, κακουχία, αναπνευστικές δυσκολίες, ερυθρίαση και οίδημα του προσώπου.
• Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με **Synvisc**, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αριθμό ή τον τύπο των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ της ομάδας ασθενών που έλαβαν το **Synvisc** και της ομάδας ασθενών που έλαβαν ελεγχόμενες θεραπείες.
• Στην ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με **Synvisc-One**, η συχνότητα και οι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιες μεταξύ της ομάδας ασθενών που έλαβαν το **Synvisc-One** και της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
• Μη χρησιμοποιήσετε την υλάνη G-F 20 αν η συσκευασία έχει ανοιχτεί ή έχει υποστεί φθορά.
• Τα περιεχόμενα της σύριγγας πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά το άνοιγμα της συσκευασίας.
• Αφαιρέστε το αρθρικό υγρό ή τη έκχυση, πριν από κάθε ένεση υλάνης G-F 20.
• Η ένεση να γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου.
• Για να αφαιρέσετε τη σύριγγα από την συσκευασία blister (ή το δίσκο) πιάστε την από το κεντρικό σώμα, χωρίς να αγγίξετε το έμβολο.
• Η χορήγηση να επιτελείται κάτω από αυστηρές άσηπτες συνθήκες, προσέχοντας ιδιαίτερα κατά την αφαίρεση του καλύμματος, του άκρου της σύριγγας.
• Περιστρέψτε το προστατευτικό κάλυμμα πριν το αφαιρέσετε, καθώς αυτό θα ελαχιστοποιήσει τη διαρροή του προϊόντος.
• Χρησιμοποιήστε βελόνα κατάλληλου μεγέθους:
• **Synvisc** – 18 ως 22 gauge
Ανάλογα με την άρθρωση που υφίσταται τη θεραπεία, χρησιμοποιήστε το κατάλληλο μήκος βελόνας.
• **Synvisc-One** – 18 ως 20 gauge
• Για να εξασφαλίσετε πολύ καλό κλείσιμο και αποφυγή διαρροής κατά τη χορήγηση, κρατήστε σταθερά τη λαβή του εμβόλου και σφίξτε γερά τη βελόνα.
• Μη σφίγγετε και μην εφαρμόζετε υπερβολική πίεση όταν προσαρμόζετε τη βελόνα ή αφαιρείτε το προστατευτικό της, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σπάσιμο του άκρου της σύριγγας.
• Η ένεση να χορηγείται μόνο μέσα στην αρθρική κοιλότητα, χρησιμοποιώντας αν είναι απαραίτητο, την κατάλληλη καθοδήγηση, όπως ακτινοσκόπηση, ειδικά σε αρθρώσεις όπως το ισχίο και ο ώμος.
• Το περιεχόμενο της σύριγγας είναι για μία μόνο χρήση. Οι οδηγίες συνιστώμενης δοσολογίας δηλώνουν ότι πρέπει να γίνει έγχυση όλου του όγκου (2 ml για το **Synvisc** και 6 ml για το **Synvisc-One**) της σύριγγας. Απορρίψτε τυχόν ποσότητα **Synvisc/Synvisc-One** που δεν χρησιμοποιήθηκε.
• Μην χρησιμοποιείτε εκ νέου τη σύριγγα ή/και τη βελόνα. Η εκ νέου χρήση της σύριγγας, της βελόνας ή/και του προϊόντος από χρησιμοποιημένη σύριγγα ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της στειρότητας, την επιμόλυνση του προϊόντος ή/και ατελή αγωγή.
• Όταν χρησιμοποιείται ακτινοσκοπική καθοδήγηση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ιοντικό ή μη ιοντικό σκιαγραφικό μέσο. Δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί περισσότερο από 1 ml σκιαγραφικού μέσου ανά 2 ml υλάνης G-F 20.
• Μην αποστειρώνετε εκ νέου την υλάνη G-F 20.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ
Η δοσολογία της θεραπευτικής αγωγής για την υλάνη G-F 20 εξαρτάται από την άρθρωση που εφαρμόζεται η θεραπεία.
Οστεοαρθρίτιδα γόνατος::
Synvisc
Η συνιστώμενη δοσολογία της αγωγής είναι τρεις ενέσεις των 2 ml στο γόνατο, με διάλειμμα 1 εβδομάδας μεταξύ των ενέσεων. Για την επίτευξη του μέγιστου αποτελέσματος είναι απαραίτητο να χορηγηθούν και οι τρεις ενέσεις. Σε περίοδο έξι μηνών, η μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία είναι έξι ενέσεις με ελάχιστο διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μεταξύ των δύο θεραπειών.
Synvisc-One
Η συνιστώμενη δοσολογία της αγωγής είναι μία ένεση των 6 ml στο γόνατο. Η ένεση μπορεί να επαναληφθεί 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση, αν δικαιολογείται από τα συμπτώματα του ασθενή.
Οστεοαρθρίτιδα ισχίου/ αστραγάλου/ ώμου:
Το αρχικό θεραπευτικό σχήμα που συνιστάται είναι μια μόνο ένεση των 2 ml. Ωστόσο, αν μετά την ένεση δεν επιτευχθεί επαρκής ανακούφιση από τα συμπτώματα, συνιστάται η χορήγηση μιας δεύτερης ένεσης των 2 ml. Κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι οι ασθενείς ωφελούνται από τη δεύτερη ένεση όταν αυτή χορηγείται μεταξύ 1 και 3 μηνών μετά από την πρώτη ένεση.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ
Η θεραπεία με υλάνη G-F 20 επηρεάζει μόνο την άρθρωση στην οποία γίνονται οι ενέσεις, και δεν έχει συστηματική δράση.

Synvisc
Γενικά, η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος για όσους ανταποκρίνονται στη θεραπεία έχει αναφερθεί μέχρι είκοσι έξι εβδομάδες, μολονότι έχουν παρατηρηθεί βραχύτερες και μακρύτερες περίοδοι. Ωστόσο, προβλέψεις επί τη βάσει κλινικών δεδομένων σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατου έδειξαν όφελος από τη θεραπεία μέχρι και 52 εβδομάδες, μετά από απλή αγωγή τριών ενέσεων **Synvisc**.

Synvisc-One
Τα αναμενόμενα δεδομένα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος έχουν δείξει μια μείωση του πόνου για μέχρι και 52 εβδομάδες μετά από μία ένεση **Synvisc-One**, καθώς και βελτιώσεις που αφορούν στην ακαμψία και τη λειτουργία.

Κλινικά δεδομένα από μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος επέδειξαν μια στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική μείωση του πόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Συνολικά 253 ασθενείς έλαβαν θεραπεία (124 έλαβαν **Synvisc-One** και 129 έλαβαν εικονικό φάρμακο).

Για 26 εβδομάδες, οι ασθενείς που λάμβαναν **Synvisc-One** παρουσίασαν μέση ποσοστιαία αλλαγή στον πόνο από την αρχική τιμή του κατά 36%, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν μία μέση ποσοστιαία αλλαγή στον πόνο από την αρχική τιμή του κατά 29%.

Επιπλέον αναμενόμενα κλινικά δεδομένα από δύο πολυκεντρικές, ανοιχτές μελέτες σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος επέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανακούφιση του πόνου σε σύγκριση με την αρχική τιμή για μέχρι και 52 εβδομάδες μετά την εφάπαξ χορήγηση της **Synvisc-One**.

Στην πρώτη μελέτη, 394 ασθενείς που έλαβαν **Synvisc-One** παρουσίασαν μια στατιστικώς σημαντική αλλαγή στον πόνο WOMAC A1 σε υποβαθμολογία (-28 ± 19,89 mm σε 100 mm VAS) σε βάδισμα από την αρχική τιμή κατά την Εβδομάδα 26. Επιπλέον, στατιστικά σημαντικές αλλαγές από την αρχική τιμή σε βαθμολογίες WOMAC A1 και WOMAC A, B και Γ παρατηρήθηκαν σε όλες τις έξι χρονικές περιόδους παρατήρησης μεταξύ της εβδομάδας 1 και της εβδομάδας 52, που καταδεικνύουν τη βελτίωση στον πόνο κατά το περπάτημα και στον πόνο (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm, WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), δυσκαμψία (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) και λειτουργία (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) σε διάστημα 52 εβδομάδων.

Στη δεύτερη μελέτη, 571 ασθενείς που έλαβαν **Synvisc-One**, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στον πόνο για 26 εβδομάδες, όπως μετράται με το Λεκτικό Ερωτηματολόγιο Πόνου (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). Η αξιολόγηση του κατά μέσο όρου πόνου βελτιώθηκε από 3,20 αρχική τιμή σε 2,24 κατά την επίσκεψη την εβδομάδα 26, με το 64,6% των ασθενών να έχουν πετύχει ανακούφιση από τον πόνο. Δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες VPQ σε όλα τα χρονικά σημεία παρατήρησης από την εβδομάδα 1 έως την εβδομάδα 52, με τις κατά μέσο όρο βαθμολογίες VPQ να μειώνονται από 3,20 αρχική τιμή σε 2,26 κατά την επίσκεψη της εβδομάδας 52 και το 61,5% των ασθενών να έχουν πετύχει ανακούφιση από τον πόνο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΑΝΑ ml (υλάνη G-F20)
Κάθε 1 ml περιέχει: υλάνη 8,0 mg, 8,5 mg χλωριούχο νάτριο, 0,16 mg όξινο φωσφορικό δινάτριο, ένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο 0,04 mg, ενέσιμο ύδωρ έως 1,0 ml.

ΤΡΟΠΟΣ ΠΑΡΟΧΗΣ
Το περιεχόμενο κάθε σύριγγας είναι στείρο και μη πυρετογόνο. Διατηρήστε σε θερμοκρασία μεταξύ +2°C και +30°C. Μην το καταψύχετε.
Το **Synvisc** διατίθεται σε γυάλινη σύριγγα των 2,25 ml η οποία περιέχει 2 ml υλάνης G-F 20.
Το **Synvisc-One** παρέχεται σε γυάλινη σύριγγα 10 ml που περιέχει 6 ml υλάνης G-F 20.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
Πριν από την ένεση, ενημερώστε τον ασθενή ότι τα Synvisc και Synvisc-One παρασκευάζονται από υψηλής καθαρότητας υαλουρονικό οξύ που προέρχεται από πτηνά.

Dansk

BESKRIVELSE
Hylan G-F 20 findes som
• **Synvisc®** med 2 ml
• **Synvisc-One®** med 6 ml
Hylan G-F 20 er en steril, pyrogenfri, viskoelastisk væske, som indeholder hylan A- og hylan B-polymerer fremstillet af et højtopreset aviært ekstrakt. Hylaner er derivater af hyaluronan (natriumsaltet af hyaluronsyre) og består af gentagne disakkaridenheder af N-acetylglukosamin og natriumglukuronat. Hylan A har en gennemsnitlig molekylevægt på ca. 6.000.000 Daltons, og hylan B er en hydreret gel. Hylan G-F 20 indeholder hylan A og hylan B (8,0 mg ± 2 mg pr. ml) i en buffer af fysiologisk saltvand (pH 7,2 ± 0,3).

EGENSKABER
Biologisk ligner hylan G-F 20 hyaluronan. Hyaluronan er den komponent i synovialvæsken, der giver væsken dens elastoviskocitet. De mekaniske (viskoelastiske) egenskaber i hylan G-F 20 er imidlertid bedre end samme egenskaber i tilsvarende koncentrationer af synovialvæske og hyaluronanopløsning. Hylan G-F 20's elasticitet (lagermodul G′) ved 2,5 Hz er 111 ± 13 Pascal (Pa), og viskositeten (tabsmodul G″) er 25 ± 2 Pa. Synovialvæskens elasticitet og viskositet i 18 - til 27-årige menneskers knæled, målt med en sammenlignelig metode ved 2,5 Hz, er G′ = 117 ± 13 Pa og G″ = 45 ± 8 Pa. Hylaner nedbrydes i kroppen på samme måde som hyaluronan, og nedbrydningsprodukterne er ugiftige.

INDIKATIONER OG BRUG
Hylan G-F 20
• er en midlertidig erstatning for og supplement til synovialvæske.
• kan med fordel anvendes til patienter med alle stadier af osteoartrose.
• er mest effektiv til patienter, som bruger det angrebne led aktivt og regelmæssigt
• opnår sin terapeutiske virkning vha. viscosupplementation, der er den proces, hvormed vævet i det artritiske led gendannes fysiologisk og rheologisk.
Viscosupplementation med hylan G-F 20 er en behandling, der mindsker smerter og ubehag og tillader større bevægelighed af leddet. *In vitro* undersøgelser har vist, at hylan G-F 20 beskytter bruskceller mod visse fysiologiske og kemiske skader.
Synvisc er kun beregnet til intraartikulær brug. Det må kun bruges af en læge til behandling af smerter i forbindelse med osteoartrose i knæ, hofte, ankel og skulder.
Synvisc-One er kun beregnet til intraartikulær brug. Det må kun bruges af en læge til behandling af smerter i forbindelse med osteoartrose i knæleddet.

KONTRAINDIKATIONER
• Hylan G-F 20 bør ikke injiceres i leddet, hvis der forekommer venøs eller lymfatisk stase i den pågældende ekstremitet.
• Hylan G-F 20 må ikke bruges i inficerede eller alvorligt betændte led eller til patienter med hudsygdomme eller infektioner omkring injektionsstedet.

ADVARSEL
• Må ikke injiceres intravaskulært.
• Må ikke injiceres ekstraartikulært eller i synovialvævet og-kapsel. Der er forekommet uønskede bivirkninger i forbindelse med ekstraartikulære injektioner af **Synvisc**, specielt i området omkring injektionsstedet.
• Brug ikke desinficerende midler, der indeholder kvarternære ammoniumsalte, til at desinficere huden med før indgrebet, da hyaluronan kan udfælde ved tilstedeværelsen af disse midler.

FORHOLDSREGLER
• Hylan G-F 20 må ikke anvendes, hvis der forekommer stort overskud af ledvæske forud for injektionen.
• Som ved ethvert operativt indgreb på led anbefales det, at patienten undgår alle anstrengende aktiviteter efter den intraartikulære injektion og venter et par dage med at genoptage alle aktiviteter.
• Hylan G-F 20 er ikke afprøvet på gravide kvinder og børn under 18 år.
• Hylan G-F 20 indeholder små mængder fugleprotein og må ikke bruges til patienter med allergi over for disse.

BIVIRKNINGER
• Bivirkninger, der omfatter det behandlede led: forbigående smerte og/eller hævelse og/eller ekssudat i det injicerede led kan forekomme efter intraartikulære injektioner af hylan G-F 20. Der er rapporteret om tilfælde af akut inflammation, karakteriseret af ledsmerte, hævelse, ekssudat samt sommetider ledvarme og/eller stivhed efter en intraartikulær injektion af **Synvisc eller Synvisc-One**. Analyse af ledvæske afslører aseptisk væske uden krystaller. Denne reaktion reagerer ofte efter få dages behandling med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), intraartikulære steroider og/eller arthrocentese. Behandlingen kan dog stadig have effekt efter sådanne reaktioner.
• Intraartikulære infektioner forekom ikke i nogle af de kliniske studier med **Synvisc/Synvisc-One** og er kun sjældent blevet rapporteret under klinisk brug af **Synvisc**.
• Der er desuden rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, anafylaktoid reaktion, anafylaktisk shock og angioødem.
• Efter at produktet er kommet på markedet, har erfaringer vist, at følgende systemiske bivirkninger i sjældne tilfælde kan forekomme efter injektion af **Synvisc**: Udslæt, nældefeber, kløe, feber, kvalme, hovedpine, svimmelhed, kuldersystelser, muskelkramper, paræstesi, perifert ødem, utilpashed, åndenød, rødmen og hævelser i ansigtet.
• I kontrollerede kliniske studier med **Synvisc** sås ingen statistisk signifikant forskel i antallet eller typerne af systemiske bivirkninger mellem den patientgruppe, der modtog **Synvisc** og den gruppe, der fik kontrolbehandlinger.
• I det kontrollerede kliniske studium med **Synvisc-One** var frekvensen og typen af bivirkninger ens for den gruppe patienter, der fik **Synvisc-One**, og den gruppe, der fik placebo.

DOSERING OG ADMINISTRATION
• Hylan G-F 20 må ikke bruges, hvis pakken er åbnet eller beskadiget.
• Sprøjtens indhold skal anvendes umiddelbart efter, at pakningen er åbnet.
• Synovialvæske eller ekssudat fjernes forud for hver injektion af hylan G-F 20.
• Injiceres ved stuetemperatur.
• Hold på selve sprøjten, når den tages ud af blisterpakken (eller bakken), og rør ikke ved stemplet.
• Anvend en sikker aseptisk teknik ved indgift, vær især forsigtig, når spidsens hætte fjernes.
• Drej vippehætten, inden den trækkes af for at minimere produktlækage.
• Brug en nål af passende størrelse:
• **Synvisc** – 18 til 22 gauge
Brug nåle med en længde, der passer til det led, der skal behandles.
• **Synvisc-One** – 18 til 20 gauge
• For at sikre at forseglingen er tæt og forhindre utæthed under indgiften, fastgøres nålen stramt, mens luer-muffen holdes fast.
• Når nålen sættes på, og hætten tages af, må der ikke anvendes for stor kraft, da sprøjtespidsen ellers kan gå i stykker.
• Må kun injiceres i synovialrummet. Injektionen kan om nødvendigt udføres under brug af overvågningsmetoder såsom fluoroskopi specielt ved behandling af led som f.eks. hofteleddet.
• Indholdet i sprøjten er kun beregnet til engangsbrug. De anbefalede doseringsretningslinier angiver, at hele sprøjtens indhold (2 ml for **Synvisc** og 6 ml for **Synvisc-One**) skal injiceres. Eventuel ikke injiceret **Synvisc/Synvisc-One** skal bortskaffes.
• Sprøjten og/eller nålen må ikke genbruges. Hvis sprøjter, nåle og/eller produkter fra en brugt sprøjte genbruges, kan det føre til tab af sterilitet, produktkontamination og/eller mangelfuld behandling.
• Der kan anvendes ioniske eller ikke-ioniske kontrastmidler under gennemlysning. Der må ikke bruges mere end 1 ml kontrastmiddel pr. 2 ml hylan G-F 20
• Hylan G-F 20 må ikke resteriliseres.

DOSISVEJLEDNING
Doseringen af hylan G-F 20 er afhængig af, hvilket led, der behandles.
Osteoartrose i knæet:
Synvisc
Den anbefalede behandling er tre 2 ml injektioner i knæet med en uges mellemrum. Det er meget vigtigt at give alle tre injektioner for at opnå den maksimale virkning. Den anbefalede maksimale dosis er seks injektioner i løbet af seks måneder med mindst 4 ugers mellemrum mellem behandlingerne.
Synvisc-One
Den anbefalede behandling er én 6 ml injektion i knæet. Injektionen kan gentages 6 måneder efter den første injektion, hvis patientens symptomer retfærdiggør det.
Osteoartrose i hofte/ankel/skulder:
Synvisc
Det anbefales at begynde en behandling bestående af en enkelt 2 ml injektion. Hvis der ikke opnås tilstrækkelig symptomatisk lindring efter denne injektion, anbefales det at give endnu en 2 ml injektion. Kliniske data har påvist, at patienterne har mere gavn af denne anden injektion, hvis den gives 1 til 3 måneder efter den første injektion.

EFFEKTENS VARIGHED
Behandling med hylan G-F 20 virker kun på det led, hvor injektionen blev givet. Den har ingen generel, systemisk effekt.
Generelt er varigheden af effekten for de patienter, der responderer på behandlingen, rapporteret til at være 26 uger. Kortere og længere perioder er dog også observeret. Kliniske data for patienter med osteoartrose i knæet har påvist gavn af behandlingen i op til 52 uger efter en enkelt serie med tre **Synvisc**-injektioner.

Synvisc-One
Prospektive kliniske studiedata hos patienter med osteoartrose i knæet har vist en smertereduktion i op til 52 uger efter en enkelt injektion med **Synvisc-One** samt tilknyttede forbedringer af stivhed og funktion.

Kliniske data fra et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studium med patienter med osteoartrose i knæet har vist en statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld smertereduktion sammenlignet med placebo. I alt 253 patienter blev behandlet (124 fik **Synvisc-One** og 129 fik placebo). I løbet af 26 uger udviste de patienter, der fik **Synvisc-One**, en smerteændring fra baseline på gennemsnitligt 36 %, mens patienterne i placebogruppen havde en smerteændring fra baseline på gennemsnitligt 29 %.

Yderligere prospektive kliniske data fra to multicenter, open-label-studier med patienter med osteoartrose i knæet har vist statistisk signifikante forbedringer af smertelindring sammenlignet med baseline i op til 52 uger efter en enkelt injektion af **Synvisc-One**.

I det første studium udviste 394 patienter, der fik **Synvisc-One**, en statistisk signifikant ændring i WOMAC A1 – subscore for smerte ved gang (-28 ± 19,89 mm for 100 mm VAS) fra baseline i løbet af uge 26. Endvidere blev der konstateret statistisk signifikante ændringer fra baseline i scorerne for WOMAC A1 og WOMAC A, B og C i løbet af alle seks observationsperioder mellem uge 1 og uge 52, hvilket viser en forbedring af smerte ved gang og smerte (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), stivhed (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) og funktion (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) i løbet af 52 uger.

I det andet studium udviste 571 patienter, som fik **Synvisc-One**, statistisk signifikant smerteforbedring i løbet af 26 uger målt ved hjælp af spørgeskemaet om verbal smerte (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). Den gennemsnitlige smertevurdering blev forbedret fra 3,20 ved baseline til 2,24 ved besøget i uge 26, hvor 64,6 % af patienterne opnåede smertelindring. Sekundære endpoints viste statistisk signifikant forbedring af VPQ-score ved alle observationstidspunkter fra uge 1 til uge 52, hvor gennemsnitlig VPQ-score faldt fra 3,20 ved baseline til 2,26 ved besøget i uge 52, og 61,5 % af patienterne opnåede smertelindring.

INDHOLD PR. ml (hylan G-F 20)
1 ml indeholder: Hylan 8,0 mg, natriumchlorid 8,5 mg, dinatriumhydrogenphosphat 0,16 mg, natriumdihydrogenphosphathydrat 0,04 mg, vand til injektionsvæsker.

LEVERINGSMÅDE
Hver sprøjtes indhold er sterilt og pyrogenfrit. Opbevares ved temperaturer mellem +2°C og +30°C. Må ikke fryses.
Synvisc leveres i 2,25 ml glassprøjter, der indeholder 2 ml hylan G-F 20.
Synvisc-One leveres i 10 ml glassprøjter, der indeholder 6 ml hylan G-F 20.

INFORMATION TIL PATIENTER
Fortæl patienten inden injektion, at Synvisc og Synvisc-One er fremstillet af en højtopreset hyaluronsyre fra en aviær kilde.

Norsk

BESKRIVELSE
Hylan G-F 20 tilbys som
• **Synvisc®**, 2 ml
• **Synvisc-One®**, 6 ml.
Hylan G-F 20 er en steril, ikke-pyrogen, elastoviskøs væske som inneholder hylan A- og hylan B-polymer som er produsert av et høyrenset fugleekstrakt. Hylaner er derivater av hyaluronan (natriumsalt av hyaluronsyre), og består av gjentatte di-sakarid-enheter med N-acetylglykosamin og natriumglykuronat. Hylan A har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 6.000.000, og hylan B er en hydratisert gelé. Hylan G-F 20 inneholder hylan A og hylan B (8,0 mg ± 2,0 mg pr. ml) i bufret fysiologisk natriumkloridoppløsning (pH 7,2 ± 0,3).

KARAKTERISTIKK
Hylan G-F 20 ligner på hyaluronan rent biologisk. Hyaluronan er en komponent i leddvæske, som er ansvarlig for leddets elastoviskositet. De mekaniske (elastoviskøse) egenskapene i Hylan G-F 20 er imidlertid bedre enn de som finnes i leddvæske og andre hyaluronanoppløsninger i tilsvarende konsentrasjon. Hylan G-F 20 har en elastisitet (lagringsmodul G′) ved 2,5 Hz på 111 ± 13 pascal og en viskositet (tapsmodul G″) på 25 ± 2 pascal. Elastisitet og viskositet av kneleddvæske hos personer på 18 til 27 år målt med en sammenlignbar metode ved 2,5 Hz, er G′ = 117 ± 13 pascal og G″ = 45 ± 8 pascal. Hylaner brytes ned i kroppen på samme måte som hyaluronan, og nedbrytnings produktene er ikke giftige.

INDIKASJONER OG BRUK
• Hylan G-F 20 er en midlertidig erstatning for og et tillegg til leddvæske.
• Hylan G-F 20 kan med fordel brukes hos pasienter med alle grader av artrose.
• Hylan G-F 20 er mest effektiv hos pasienter som bruker det rammede leddet aktivt og regelmessig.
• Den terapeutiske virkningen med Hylan G-F 20 oppnås gjennom viskosupplementering, en prosess der de fysiologiske og reologiske tilstandene til vevet i artrittledd bedres.
Viskosupplementering med Hylan G-F 20 er en behandling som reduserer smerter og ubehag, og dermed oppnås større bevegelighet i leddet. *In vitro* studier har vist at Hylan G-F 20 beskytter bruskceller mot visse typer fysisk og kjemisk skade.
Hylan G-F 20 er kun beregnet for intraartikulær bruk , gitt av lege, for å behandle smerter i forbindelse med osteoartritis i kne, hofte, ankel og skulder. **Synvisc-One** er kun beregnet for intraartikulær bruk , gitt av lege, for å behandle smerter i forbindelse med osteoartritis i kne.

KONTRAINDIKASJONER
• Hylan G-F 20 skal ikke injiseres i leddet ved vene- eller lymfestase i det aktuelle lem.
• Hylan G-F 20 skal ikke brukes i infiserte eller svært betente ledd, eller på pasienter med hudsykdommer eller infeksjoner i området ved injeksjonsstedet.

ADVARSEL
• Skal ikke injiseres intravaskulært.
• Skal ikke injiseres ekstraartikulært eller i leddvev eller kapsel. Uønskede bivirkninger, vanligvis i injeksjonsområdet, har oppstått som følge av ekstraartikulær injeksjon av **Synvisc**.
• Bruk ikke desinfiserende midler som inneholder kvarternære ammoniumsalter til forbehandling av huden før inngrepet, da det kan føre til utfelling av hyaluronan.

FORHOLDSREGLER
• Hylan G-F 20 skal ikke brukes hvis det foreligger en betydelig intraartikulær effusjon i leddet før injeksjonen.
• I likhet med alle invasive leddprosedyrer anbefales det at pasienten unngår anstrengende aktiviteter etter intraartikulær injeksjon, og gjenopptar full aktivitet først etter noen få dager.
• Hylan G-F 20 er ikke testet på gravide og barn under 18 år.
• Hylan G-F 20 inneholder små mengder fugleprotein, og skal ikke brukes på pasienter med relatert hypersensitivitet.

BIVIRKNINGER
• Bivirkninger som kan oppstå i det injiserte leddet: forbigående smerter og/eller hevelse og/eller effusjon i det injiserte leddet kan oppstå etter intraartikulære injeksjoner med Hylan G-F 20. Tilfeller av akutt inflammasjon, karakterisert ved leddsmerter, hevelse, effusjon og noen ganger varme og/eller stivhet i leddet, har blitt rapportert etter intraartikulær injeksjon med **Synvisc eller Synvisc-One**. Analyser av synovialvæsken viser aseptisk væske uten krystaller. Denne reaksjonen avtar ofte innen noen få dager på behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), intraartikulære steroider og/eller artrosentese. Den kliniske nytteverdien av behandlingen kan derfor allikevel være betydelig på tross av slike reaksjoner.
• Intraartikulære infeksjoner oppstod ikke i noen av de kliniske studiene med **Synvisc/Synvisc-One**, og rapporteres bare sjelden ved klinisk bruk av **Synvisc**.
• Overfølsomhetsreaksjoner, deriblant anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem, er også rapportert.
• Erfaring etter markedsføring har vist at følgende systemiske bivirkninger sjelden oppstår i forbindelse med behandling med **Synvisc**: utslett, neslefeber, kløe, feber, kvalme, hodepine, svimmelhet, frysninger, muskelkramper, parestesi, perifer ødem, uvelhet, pustebesvær, rødme og oppsvulming i ansiktet.
• Kontrollerte kliniske undersøkelser med **Synvisc** har vist at det ikke var vesentlige statistisk signifikante forskjeller mellom antallet eller typene av systemiske bivirkninger mellom pasientgruppen som ble gitt **Synvisc** og gruppen som mottok kontrollbehandlinger.
• I de kontrollerte kliniske undersøkelsene med **Synvisc-One**, var antallet og typene av bivirkninger tilsvarende mellom pasientgruppen som hadde mottatt **Synvisc-One** og gruppen som mottok placebo.

DOSERING OG ADMINISTRASJON
• Hylan G-F 20 skal ikke brukes hvis pakken er åpnet eller skadet.
• Innholdet i sprøyten skal brukes umiddelbart etter at pakken er åpnet.
• Fjern leddvæske og effusjon før injeksjon med Hylan G-F 20.
• Injiser ved romtemperatur.
• Hold i selve sprøyten når den skal tas ut av blisterpakken (eller brettet), og berør ikke stempelet.
• Administrer ved hjelp av strenge aseptiske prosedyrer. Vær spesielt forsiktig når hetten fjernes.
• Vri spisshetten før du trekker den av, da dette minimerer produktlekkasje.
• Bruk en sprøytespiss med riktig størrelse
• **Synvisc** – 18 til 22 gauge
Avhengig av leddet som skal behandles, må det brukes en sprøytespiss av riktig lengde.
• **Synvisc-One** – 18 til 20 gauge
• Fest nålen godt mens du holder tuppen på Luer-sprøyten godt fast for å sikre tett forsegling og hindre lekkasje under administrasjon.
• Ikke stram eller bruk for mye makt når du setter i nålen eller fjerner nålbeskyttelsen, da det kan føre til at sprøytespissen brekker.
• Injiser bare i synovialrommet. Bruk om nødvendig egnet veiledningsutstyr, slik som fluoroskopi, spesielt i ledd som hoften.
• Innholdet i sprøyten er til engangsbruk. I henhold til doseringsveiledningen skal hele sprøytevolumet injiseres (2 ml for **Synvisc** og 6 ml for **Synvisc-One**). Eventuelle ubrukte rester av **Synvisc/Synvisc-One** skal kasseres.
• Ikke bruk sprøyten og/eller nålen om igjen. Gjenbruk av sprøyter, nåler og/eller produkter fra en brukt sprøyte kan føre til tap av sterilitet, forurensning av produktet og/eller ufullstendig behandling.
• Ved bruk av fluoroskopisk veiledning, kan det benyttes ionisk eller ikke-ionisk kontrastvæske. Bruk ikke mer enn 1 ml kontrastvæske pr. 2 ml med Hylan G-F 20.
• Hylan G-F 20 skal ikke resteriliseres.

RETNINGSLINJER VED DOSERING
Dosering for Hylan G-F 20 avhenger av leddet som skal behandles.
Artrose i kneet:
Synvisc
Anbefalt behandlingsopplegg er tre 2 ml injeksjoner i kneet med én ukes mellomrom. Det er viktig å gjennomføre alle tre injeksjonene for å oppnå maksimal virkning. Maksimal anbefalt dosering er seks injeksjoner i løpet av seks måneder, med minimum fire uker mellom behandlingsoppleggene.
Synvisc-One
Anbefalt behandlingsopplegg er én 6 ml injeksjon i kneet. Injeksjonen kan gjentas 6 måneder etter den første injeksjonen, hvis pasientens symptomer tilsier dette.
Artrose i hofte/ankel/skulder:
Synvisc
Anbefalt behandling er til å begynne med én enkelt 2 ml injeksjon. Dersom det imidlertid ikke oppnås en tilfredsstillende symptomatisk lindring etter denne injeksjonen, anbefales det å foreta ytterligere én 2 ml injeksjon til. Kliniske undersøkelser viser at pasienter har utbytte av denne andre injeksjonen dersom den finner sted 1-3 måneder fra den første injeksjonen.

EFFEKTENS VARIGHET
Behandling med Hylan G-F 20 har bare virkning på leddet som injiseres, og gir derfor ikke en generell systemisk virkning.

Synvisc
Varigheten av virkningen hos de pasientene som reagerer på behandlingen, har vanligvis blitt rapportert å være inntil 26 uker, selv om både kortere og lengre perioder også er observert. Undersøkelser har imidlertid vist at pasienter med osteoartrose i kneet har hatt effekt av behandling på opptil 52 uker med tre enkelte **Synvisc** injeksjoner.

Synvisc-One
Prospektive data fra kliniske studier hos pasienter med osteoartritt i kneet, har vist en smertereduksjon i opptil 52 uker etter en enkelt **Synvisc-One**-injeksjon, samt relaterte forbedringer i stivhet og funksjon.

Kliniske data fra en dobbeltblind, randomisert, kontrollert studie hos pasienter med osteoartrose i kneet, har vist en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i smerte sammenlignet med placebo. Totalt 253 pasienter ble behandlet (124 ble gitt **Synvisc-One**, mens 129 ble gitt placebo). I løpet av 26 uker viste pasienter som ble gitt **Synvisc-One** en gjennomsnittlig prosentendring i smerte fra baselinje på 36 %, mens pasienter i placebogruppen viste en gjennomsnittlig prosentendring i smerte fra baselinje på 29 %.

Ytterligere prospektive kliniske data fra to andre åpne multisenter studier hos pasienter med osteoartritt i kneet viste statistisk signifikante forbedringer i smertelindring sammenlignet med baselinje i opptil 52 uker etter en enkelt administrering av **Synvisc-One**.

I den første studien viste 394 pasienter som fikk **Synvisc-One**, en statistisk signifikant endring i WOMAC A1 subscore – smerte ved gange (-28 ± 19,89 mm på 100 mm VAS) fra baselinje i løpet av 26 uker. Dessuten ble det observert statistisk signifikante endringer fra baselinje i WOMAC A1- og WOMAC A-, B- og C-skårer, i alle de seks observeringsperiodene mellom uke 1 og uke 52. Dette demonstrerer forbedring i smerte ved gange og smerte (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), stivhet (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm), og funksjon (WOMAC C -25,72 ± 19,449 mm) i løpet av 52 uker.

I den andre studien viste 571 pasienter som fikk **Synvisc-One**, en statistisk signifikant forbedring i smerte i løpet av 26 uker, målt gjennom Verbal Pain-spørreskjemaet (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). Gjennomsnittsbedømmelsen av smerte forbedret seg fra 3,20 ved baselinje, til 2,24 ved besøk i uke 26, hvorav 64,6 % av pasientene oppnådde smertelindring. Sekundære endepunkter viste en statistisk signifikant forbedring i VPQ-skårene på alle observasjonstidspunkter fra 1 uke til 52 uker, med gjennomsnittlige VPQ-skårer som falt fra 3,20 ved baselinje, til 2,26 ved besøk i uke 52, hvorav 61,5 % av pasientene oppnådde smertelindring.

INNHOLD PR. ml (Hylan G-F 20)
1 ml inneholder følgende: 8,0 mg hylan, 8,5 mg natriumklorid, 0,16 mg dinatriumhydrogenfosfat, 0,04 mg natriumdihydrogenfosfathydrat, q.s. vann til injeksjon.

LEVERING
Innholdet i sprøyten er sterilt og ikke-pyrogent. Oppbevares mellom +2 og +30 °C. Må ikke fryses.
Synvisc leveres i en 2,25 ml glassprøyte, som inneholder 2 ml Hylan G-F 20.
Synvisc-One leveres i en 10 ml glassprøyte, som inneholder 6 ml Hylan G-F 20.

INFORMASJON TIL PASIENTER
Før en injeksjon skal pasienten informeres om at Synvisc og Synvisc-One er laget av høyrenset hyaluronsyre utvunnet fra fulgleekstrakt.

Suomi

KUVAUS
Hylaani G-F 20 on saatavilla 2 millilitran pakkauksessa tuotemerkillä **Synvisc®** ja 6 millilitran pakkauksessa tuotemerkillä **Synvisc-One®**.
Hylaani G-F 20 on steriili, pyrogeeniton, viskoelastinen hylaani A- ja hylaani B -polymeerejä sisältävä neste, joka on erittäin puhdas linnusta peräisin oleva uute. Hylaanit ovat hyaluronaanin (hyaluronihapon natriumsuola) johdannaisia, ja ne koostuvat toistuvista N-asetyyliglukosamiini- ja natriumglukuronaatti disakkaridiyksiköistä. Hylaani A:n keskimääräinen molekyylipaino on noin 6 000 000 Daltonia, ja hylaani B on hydratoitu geeli. Hylaani G-F 20 sisältää hylaani A:ta ja hylaani B:tä (8,0 mg ± 2,0 mg/ml) puskuroidussa fysiologisessa natriumkloridiliuoksessa (pH 7,2 ± 0,3).

OMINAISUUDET
Hylaani G-F 20 on biologisesti samanlaista kuin hyaluronaani. Hyaluronaani on nivelnesteen komponentti, joka saa aikaan nesteen viskoelastisuuden. Hylaani G-F 20:n mekaaniset (viskoelastiset) ominaisuudet ovat kuitenkin paremmat kuin saman pitoisuuden omaavien nivelneste- ja hyaluronaaniliuosten ominaisuudet. Hylaani G-F 20:n elastisuus (säilytysmoduuli G′) 2,5 Hz:llä on 111 ± 13 Pascal (Pa) ja viskoosisuus (häviömoduuli G″) 25 ± 2 Pa. Polven nivelnesteen elastisuus ja viskoosisuus 18–27-vuotiailla henkilöillä, 2,5 Hz:llä, ovat vastaavasti G′ = 117 ± 13 Pa ja G″ = 45 ± 8 Pa. Hylaanit hajoavat kehossa samalla tavoin kuin hyaluronaani; hajoamistuotteet eivät ole toksisia.

KÄYTTÖAIHEET
• Hylaani G-F 20:tä käytetään nivelnesteen tilapäiseen korvaamiseen tai täydentämiseen.
• Hylaani G-F 20:stä on hyötyä potilaille kaikissa nivelsairauksien vaiheissa.
• Hylaani G-F 20 on tehokkain potilailla, jotka käyttävät hoidettavaa niveltä aktiivisesti ja säännöllisesti.
• Hylaani G-F 20:n teho perustuu sen viskoelastisuutta parantavaan vaikutukseen. Tuote parantaa nivelkudosten normaalin fysiologian ja reologian ominaisuuksia ja lievittää kipua ja epämukavuutta sallien nivelen paremman liikkuvuuden. *In vitro* -tutkimusten perusteella Hylaani G-F 20 suojaa ruston soluja tietyiltä fysikaalisilta ja kemiallisilta vaurioilta.
Synvisc on tarkoitettu ainoastaan lääkärin suorittamaan nivelensisäiseen käyttöön polven, lonkan, nilkan ja olkapään nivelrikkoon liittyvien kipujen hoitoon.
Synvisc-One on tarkoitettu ainoastaan lääkärin suorittamaan nivelensisäiseen käyttöön polven nivelrikkoon liittyvien kipujen hoitoon.

VASTA-AIHEET
• Jos raajassa esiintyy laskimo- tai lymfastaasia, Hylaani G-F 20:tä ei saa injektoida niveleen.
• Hylaani G-F 20:tä ei saa käyttää niveliin, joissa on infektio tai jotka ovat vakavasti tulehtuneita, tai potilaille, joilla on ihosairauksia tai infektioita injektiokohdassa.

VAROITUKSET
• Ei saa injektoida suoneen.
• Älä injektoi nivelen ulkopuolisesti, synoviaalisiin kudoksiin tai nivelkapseliin. Haittavaikutuksia on esiintynyt, tavallisesti injektioalueella, jos **Synvisc** on injektoitu ekstra-artikulaarisesti.
• Älä käytä samanaikaisesti kvaternaarisen ammoniumemäksen suoloja sisältäviä desinfiointiaineita ihon preparointiin, sillä hyaluronaani voi saostua niiden yhteydessä.

VAROTOIMET
• Hylaani G-F 20:tä ei pidä käyttää, jos nivelessä on runsaasti nestettä ennen injektiota.
• Kuten muissakin invasiivisissa niveliin kohdistuvissa toimenpiteissä, on suositeltavaa, että potilas välttää kaikkea rasitusta niveleen annetun injektion jälkeen ja aloittaa täyden aktiviteetin vasta muutaman päivän kuluessa.
• Hylaani G-F 20:tä ei ole testattu raskaana olevilla naisilla tai alle 18-vuotiailla lapsilla.
• Hylaani G-F 20 sisältää pieniä määriä lintuproteiineja, eikä tuotetta pidä käyttää potilaille, joilla on niihin liittyvää yliherkkyyttä.

HAITTAVAIKUTUKSET
• Injektoituun niveleen kohdistuvat haittavaikutukset: nivelensisäisten Hylaani G-F 20 -pistosten jälkeen injektoidussa nivelessä saattaa esiintyä ohimenevää kipua ja/tai turvotusta ja/tai nestekertymää. Nivelensisäisen **Synvisc- tai Synvisc-One**-pistoksen jälkeen on raportoitu akuutti tulehduksia, joihin liittyy nivelkipua, turvotusta, nestekertymää ja joskus lämpöä ja/tai jäykkyyttä nivelessä. Nivelnesteen analyysi osoittaa nesteen aseptisuuden ja kiteettömyyden. Reaktio helpottuu usein muutaman päivän kuluessa siitä, kun nivelet on hoidettu ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID-lääkkeillä), nivelensisäisillä steroideilla ja/tai nivelpunktiolla. Reaktioista huolimatta **Synvisc**-hoidosta voi kuitenkin olla kliinistä hyötyä.
• Nivelensisäisiä infektioita ei ole esiintynyt missään **Synvisc/Synvisc-One** -valmisteella suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ja niistä on raportoitu vain harvoin **Synvisc**-valmisteen kliinisen käytön yhteydessä.
• Myös yliherkkyysreaktioita on raportoitu, mukaan luettuna anafylaktinen reaktio, anafylaktoidinen reaktio, anafylaktinen sokki ja angioedeema.
• Tuotteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu, että **Synvisc**-injektion yhteydessä voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä seuraavia systeemisiä vaikutuksia: ihottuma, nokkosihottuma, kutina, kuume, pahoinvointi, päänsärky, huimaus, vilunväristykset, lihaskouristukset, tuntoharhat, perifeerinen turvotus, huonovointisuus, hengitysvaikeudet, punastuminen ja kasvojen turvotus.
• **Synvisc**-valmisteella suoritetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja systeemisten haittavaikutusten osalta potilasryhmässä, jolle annettiin **Synvisc**-injektio, ja kontrolliryhmässä.
• **Synvisc-One**-valmisteella suoritetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten esiintymistiheys ja tyypit olivat samanlaisia **Synvisc-One**-valmistetta saaneella potilasryhmällä ja lumelääkettä saaneella ryhmällä.

ANNOSTUS JA ANTOTAPA
• Hylaani G-F 20:tä ei saa käyttää, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
• Ruiskun sisältö on käytettävä heti pakkauksen avaamisen jälkeen.
• Poista synoviaalinen neste tai nestekertymä aina ennen hylaani G-F 20:n injektoimista.
• Injektoidaan huoneenlämpöisenä.
• Poista ruisku kuplapakkauksesta (tai alustalta) tarttuen kiinni ruiskun runko-osaan männänvartta koskettamatta.
• Tuotteen antamisessa on noudatettava huolellista aseptiikkaa ja erityistä huolellisuutta kärjen suojusta poistettaessa.
• Kierrä kärkeä ennen kuin vedät sen pois pienentääksesi tuotevalumien riskiä.
• Injektoinnissa käytettävän neulan on oltava sopivan kokoinen:
• **Synvisc:** 18–22 G
Neulan on oltava hoidettavalle nivelelle sopivan pituinen.
• **Synvisc-One:** 18–20 G
• Varmista injektion aikaisen tiiviyden takaamiseksi ja vuotamisen estämiseksi, että neula on tiukasti kiinni samalla, kun pidät tukevasti kiinni luer-ruiskusta.
• Älä kiristä tai väännä liikaa kiinnittäessäsi neulaa tai poistaessasi neulansuojusta, jotta ruiskun kärki ei vahingoitu.
• Saa injektoida ainoastaan nivelonteloon. Käytä tarvittaessa soveltuvia apukeinoja, kuten röntgenläpivalaisua, varsinkin kun kyseessä on lonkka- tai olkanivel.
• Ruiskun sisältö on kertakäyttöinen. Suositelluissa annostusohjeissa neuvotaan injektoimaan ruiskun koko tilavuus (2 ml / **Synvisc** ja 6 ml / **Synvisc-One**). Hävitä käyttämätön **Synvisc-/Synvisc-One** -neste.
• Älä käytä ruiskua ja/tai neulaa uudelleen. Ruiskujen ja neulojen uudelleenkäyttö ja/tai käytetyllä ruiskulla annettu valmiste voivat aiheuttaa steriiliyden menetyksen, tuotekontaminaation ja/tai hoidon epäonnistumisen.
• Röntgenläpivalaisussa voidaan käyttää apuna ionipitoista tai ionitonta varjoainetta. Käytä korkeintaan 1 ml varjoainetta kahden millilitran hylaani G-F 20 -annosta kohti.
• Hylaani G-F 20:tä ei saa steriloida uudelleen.

ANNOSTUSOHJEET
Hylaani G-F 20:n annostelumäärät määräytyvät hoidettavan nivelen mukaan.
Polven nivelrikko:
Synvisc
Suositeltava hoito-ohjelma koostuu kolmesta, viikon välein polveen annettavasta 2 ml:n ruiskeesta. Maksimivaikutuksen aikaansaamiseksi on oleellista, että kaikki kolme ruisketta annetaan. Maksimaalinen suositeltava annostus on kuusi injektiota kuuden kuukauden kuluessa, ja hoitosarjojen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon tauko.
Synvisc-One
Suositeltava hoito-ohjelma koostuu yhdestä polveen annettavasta 6 ml:n ruiskeesta. Injektointi voidaan toistaa kuuden kuukauden kuluttua ensimmäisestä ruiskeesta, jos potilaan oireet edellyttävät sitä.
Lonkka-/nilkka-/olkanivelen nivelrikko:
Synvisc
Suositeltava aloitushoito on yksi yksittäinen 2 ml:n ruiske. Jos oireet eivät kuitenkaan helpotu riittävästi yhdellä ruiskeella, toisen 2 ml:n ruiskeen antaminen on suositeltavaa. Kliinisten tietojen mukaan potilaat hyötyvät toisesta ruiskeesta, kun se annetaan 1–3 kuukautta ensimmäisen ruiskeen jälkeen.

VAIKUTUKSEN KESTO
Hylaani G-F 20 -hoito vaikuttaa ainoastaan injektoituun niveleen; sillä ei ole yleistä systeemistä vaikutusta.

Synvisc
Yleensä vaikutuksen kestoajaksi sellaisilla potilailla, joihin hoito on tehonnut, on ilmoitettu 26 viikkoa, joskin myös lyhyempiä ja pidempiä jaksoja on todettu. Myöhemmät polven nivelrikkopotilaita koskevat kliiniset tiedot ovat kuitenkin osoittaneet, että hoidosta saatava hyöty voi olla jopa 52 viikkoa yhden, kolme ruisketta sisältävän, **Synvisc**-hoito-ohjelman jälkeen.

Synvisc-One
Prospektiivisesta kliinisestä polven nivelrikkopotilailla tehdystä tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan yksi **Synvisc-One**-injektio vähentää artroosin aiheuttamaa kipua ja jäykkyyttä sekä parantaa toimivuutta jopa 52 viikon ajan.

Kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saatujen tulosten mukaan polven nivelrikkopotilaiden kivunlievitys oli tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen. Yhteensä 253 potilasta hoidettiin (124 sai **Synvisc-One** -hoitoa ja 129 lumelääkettä). Potilailla, jotka saivat **Synvisc-One** -hoitoa, ilmeni kiputason keskimääräinen 36 %:n muutos lähtötasoon 26 viikon ajan verrattuna lumelääkeryhmään, jossa keskimääräinen kiputason muutos lähtötasoon verrattuna oli 29 %.

Kahdesta muusta prospektiivisesta kliinisestä polven nivelrikkopotilailla tehdystä avoimesta monikeskustutkimuksesta saatujen tietojen mukaan yksi **Synvisc-One**-injektio lievitti kipua tilastollisesti merkitsevästi jopa 52 viikon ajan verrattuna lähtötasoon.

Ensimmäisessä **Synvisc-One**-hoitoa saaneille 394 potilaalle osoitettiin tilastollisesti merkitsevä muutos kivussa käveltäessä WOMAC A1 -asteikolla verrattuna lähtötasoon (-28 ± 19,89 mm, 100 mm:n analogisella VAS-näköasteikolla) 26 viikon ajan. Lisäksi havaittiin tilastollisesti merkitseviä muutoksia lähtötasoon verrattuna WOMAC A1- sekä WOMAC A-, B- ja C-tuloksissa kaiken kaikkiaan kuuden seurantaviikon aikana viikkojen 1–52 välillä osoittaen kivun lievittymistä käveltäessä sekä kivun lievittymistä (WOMAC A1 -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A -29,18 ± 19,158 mm), jäykkyyden vähenemistä (WOMAC B -25,77 ± 22,047 mm) ja parempaa toimivuutta (WOMAC C 25,72 ± 19,449 mm) 52 viikon ajan.

Toisessa tutkimuksessa **Synvisc-One**-hoitoa saaneille 571 potilaalle osoitettiin tilastollisesti merkitsevä kivun lievitys 26 viikon ajan mitattuna VPQ-kyselyllä (Verbal Pain Questionnaire -haastattelu). Keskimääräinen kipuarvio parani lähtötasosta 3,20 tasolle 2,24 viikolla 26 tehdyllä käynnillä, ja kipu lievittyi 64,6 %:lla potilaista. Toissijaisissa päätepisteissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parannus VPQ-tuloksissa kaikissa seurannoissa viikkojen 1–52 aikana VPQ-tulosten keskiarvon laskiessa lähtötason arvosta 3,20 arvoon 2,26 viikon 52 käynnillä, ja kipu lievittyi 61,5 %:lla potilaista.

KOOSTUMUS MILLILITRAA KOHTI (hylaani G-F 20)
Yksi millilitra sisältää: hylaania 8,0 mg, natriumkloridia 8,5 mg, dinatriumvetyfosfaattia 0,16 mg, natriumdivetyfosfaattihydraattia 0,04 mg, injektionesteisiin käytettävää vettä q.s.

TOIMITUSTAPA
Jokaisen ruiskun sisältö on steriili ja pyrogeeniton. Säilytyslämpötila +2 °C – +30 °C. Tuote ei saa jäätyä.
Synvisc toimitetaan 2,25 millilitran lasiruiskussa, joka sisältää 2 ml hylaani G-F 20:tä.
Synvisc-One toimitetaan 10 millilitran lasiruiskussa, joka sisältää 6 ml hylaani G-F 20:tä.

TIETOA POTILAILLE
Kerro potilaalle ennen Synvisc- tai Synvisc-One-injektion antamista, että se on valmistettu erittäin puhtaasta, linnuista peräisin olevasta hyaluronihaposta.

Svenska

BESKRIVNING
Hylan G-F 20 är tillgängligt som:
Synvisc®, 2 ml
Synvisc-One®, 6 ml
Hylan G-F 20 är en steril, icke-pyrogen, viskoelastisk vätska, som innehåller hylan A och hylan B polymerer producerat av ett högrenat fågelextrakt. Hylaner är derivat från hyaluronan (natriumsalt av hyaluronsyra) och består av upprepade disackaridenheter av N-acetylglukosamin och natriumglukuronat. Hylan A har en genomsnittlig molekylär vikt på ca 6.000.000 Dalton och hylan B är en hydratiserad gel. Hylan G-F 20 innehåller hylan A och hylan B (8,0 mg ±2,0 mg/ml) i buffrad fysiologisk natriumkloridlösning (pH 7,2 ± 0,3).

EGENSKAPER
Hylan G-F 20 är biologiskt likartat hyaluronan. Hyaluronan är en komponent i synovialvätska som ger vätskan dess elastoviskositet. De mekaniska (elastoviskösa) egenskaperna hos hylan G-F 20 överträffar dock egenskaperna hos synovialvätska och hyaluronanlösningar med motsvarande koncentration. Hylan G-F 20 har en elasticitet (lagringsmodul G′) på 111 ±13 pascal (Pa) vid 2,5 Hz och en viskositet (förlustmodul G″) på 25 ± 2 Pa. Elasticitet och viskositet av knäsynovialvätska hos personer 18-27 år, uppmätta med en jämförbar metod vid 2,5 Hz, är G′ = 117 ±13 Pa och G″ = 45 ±8 Pa. Hylaner bryts ned i kroppen på samma sätt som hyaluronan och nedbrytningsprodukterna är ej toxiska.

INDIKATIONER OCH ANVÄNDNING
Hylan G-F 20:
• är en tillfällig ersättning för och tillsats till synovial vätska.
• är till nytta för patienter i alla stadier av ledpatologi.
• är mest effektivt hos patienter som aktivt och regelbundet använder den utsatta leden.
• uppnår terapeutisk verkan genom viskosupplementation, en process som återställer fysiologiska och reologiska tillstånd i ledvävnader med artros.
Viskosupplementation med hylan G-F 20 är en behandling avsedd att reducera smärta och obehag och möjliggöra större rörlighet i leden. Undersökningar *in vitro* har visat att hylan G-F 20 skyddar broskceller mot viss fysisk och kemisk skada.
Synvisc är endast avsedd för intraartikulär användning av läkare för behandling av smärtor associerade med artros i knä, höft, vrist eller axel.
Synvisc-One är endast avsedd för intraartikulär användning av läkare för behandling av smärtor associerade med artros i knäleden.

KONTRAINDIKATIONER
• Om venös eller lymfatisk stas förekommer i den aktuella lemmen bör inte hylan G-F 20 injiceras i leden.
• Hylan G-F 20 bör inte användas i infekterade eller gravt inflammerade leder eller hos patienter som lider av hudsjukdomar eller infektioner i området kring injektionsstället.

VARNINGAR
• Får ej injiceras intravaskulärt.
• Får ej injiceras extraartikulärt och ej heller i synoviala vävnader eller synovialkapseln. Biverkningar, i allmänhet i området kring injektionen, har förekommit efter extraartikulär injektion av **Synvisc**.
• Använd inte samtidigt desinficeringsmedel som innehåller kvartära ammoniumsalter för hudberedning eftersom hyaluronan kan utfällas i närvaro av dessa.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER
• Hylan G-F 20 bör inte användas om betydande intraartikulär effusion förekommer före injektionen.
• Som vid alla invasiva ingrepp i leder bör patienten undvika alla sorters påfrestningar efter den intraartikulära injektionen. Patienten kan återuppta fullständig verksamhet inom några dagar.
• Hylan G-F 20 har inte testats på gravida kvinnor eller på barn under 18 år.
• Hylan G-F 20 innehåller små mängder fågelprotein och får inte användas på patienter med relaterad överkänslighet.

BIVERKNINGAR
• Biverkningar som omfattar den injicerade leden: övergående smärta och/eller svullnad och/eller utgjutning i den injicerade leden kan förekomma efter intraartikulära injektioner av Hylan G-F 20. Fall av akut inflammation, som karakteriseras av smärta i led, svullnad, utgjutning och ibland värmekänsla och/eller stelhet i leden, har rapporterats efter intraartikulär injektion av **Synvisc eller Synvisc-One**. Analys av synovialvätska påvisar aseptisk vätska utan kristaller. Denna reaktion avtar normalt inom några dagar efter behandling med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), intraartikulära steroider och/eller artrocentes. Klinisk nytta av behandlingen kan vara märkbar trots sådana reaktioner.
• Intraartikulära infektioner förekom ej vid några av de kliniska försöken med **Synvisc/Synvisc-One** och har endast sällan rapporterats vid klinisk användning av **Synvisc**.
• Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion, anafylaktisk chock och angioödem har också rapporterats.
• Rön efter marknadsföringen har i sällsynta fall identifierat följande systemiska händelser i samband med administrering av **Synvisc**: utslag, nässelfeber, klåda, feber, illamående, huvudvärk, yrsel, frossa, muskelkramper, parestesi, perifert ödem, olustkänsla, andningssvårigheter, rodnad och svullnader i ansiktet.
• I de kontrollerade studierna med **Synvisc** observerades inga statistiskt signifikanta skillnader i antalet eller typerna av systemiska biverkningar mellan gruppen av patienter som behandlades med **Synvisc** och gruppen som erhöll kontrollbehandlingar.
• I den kontrollerade studien med **Synvisc-One** var frekvensen och typerna av biverkningar likartade mellan gruppen av patienter som behandlades med **Synvisc-One** och gruppen som erhöll kontrollbehandlingar.

DOSERING OCH ADMINISTRERING
• Använd ej hylan G-F 20 om förpackningen är öppnad eller skadad.
• Innehållet i sprutan måste användas omedelbart när förpackningen har öppnats.
• Avlägsna synovialvätska eller effusion före varje injektion med hylan G-F 20.
• Injicera vid rumstemperatur.
• För att ta loss sprutan från blisteromslaget (eller tråget), ta tag i sprutans kropp utan att vidröra kolvstången.
• Använd strikt aseptiskt tillvägagångssätt vid administrering och iaktta speciell försiktighet när du avlägsnar spetsskyddet.
• Vrid locket innan du drar bort det, eftersom detta kommer att minimera produktläckage.
• Använd nål i lämplig storlek:
• **Synvisc:** 18 - 22 G
Välj lämplig längd på nålen beroende på leden som ska behandlas.
• **Synvisc-One:** 18 - 20 G
• Försäkra dig om en tät tillslutning och förhindra läckage under administrering genom att fästa nålen säkert medan du håller stadigt i Luer-sprutans fattning.
• Dra inte åt för hårt och bänd inte för mycket när nålen apteras eller nålskyddet avlägsnas eftersom detta kan bryta av sprutans spets.
• Injicera endast i synovialutrymmet och använd vid behov lämplig utrustning, t ex fluoroskop, för vägledning, särskilt vid behandling av leder såsom höfter och axlar.
• Innehållet i sprutan är endast avsett för engångsbruk. Enligt doseringsriktlinjerna ska sprutans hela volym (2 ml för **Synvisc** och 6 ml för **Synvisc-One**) injiceras. Kassera all oanvänd **Synvisc/Synvisc-One**.
• Återanvänd inte sprutan eller nålen. Återanvändning av sprutor, nålar och/eller produkt från en använd spruta kan medföra förlorad sterilitet, produktkontaminering och/eller ofullständig behandling.
• När fluoroskop används för vägledning kan jonisk eller icke-jonisk kontrastvätska användas. Inte mer än 1 ml kontrastvätska per 2 ml hylan G-F 20 bör användas.
• Omsterilisera inte hylan G-F 20.

DOSERINGSRIKTLINJER
Behandlingskuren för hylan G-F 20 beror på den led som behandlas.
Artros i knä:
Synvisc
Den rekommenderade behandlingskuren omfattar tre 2 ml-injektioner i knät med en veckas mellanrum. För att få maximal verkan är det väsentligt att alla tre injektionerna administreras. Den maximalt rekommenderade doseringen är sex injektioner inom sex månader, med minst fyra veckor mellan behandlingskurerna.
Synvisc-One
Den rekommenderade behandlingen omfattar en enda 6 ml-injektion i knät. Injektionen kan upprepas sex månader efter den första injektionen om patientens symptom så motiverar.
Artros i höft / vrist / axel:
Synvisc
Den rekommenderade initiala behandlingen omfattar en enda 2 ml-injektion. Om önskad symptomatisk lindring ej erhålls efter denna injektion rekommenderas en andra injektion. Kliniska data har visat att patienter har nytta av den andra 2 ml-injektion när den administreras 1-3 månader efter den första injektionen.

EFFEKTENS VARAKTIGHET
Behandling med hylan G-F 20 verkar endast på den injicerade leden, den har ingen allmän systemisk effekt.

Synvisc
Generellt har en verkningstid på upp till 26 veckor rapporterats för de patienter som svarar på behandlingen, men kortare och längre perioder har också observerats. Prospektiva kliniska data för knä-artros-patienter påvisar dock nytta av behandlingen i upp till 52 veckor efter en enda behandlingskur omfattande tre **Synvisc**-injektioner.

Synvisc-One
En prospektiv klinisk studie på patienter med artros i knälederna har visat en minskning av smärta i upp till 52 veckor efter en injektion **Synvisc-One** samt relaterade förbättringar avseende stelhet och funktion.

Kliniska data från en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad studie på patienter med knäledsartros har visat en statistiskt signifikant och kliniskt relevant minskning av smärta jämfört med placebo. Totalt behandlades 253 patienter (124 fick **Synvisc-One** och 129 fick placebo). Under 26 veckor uppvisade patienter som fick **Synvisc-One** en genomsnittlig procentuell förändring av smärtan från baslinjen med 36 % medan patienter i placebogruppen hade en procentuell förändring av smärtan från baslinjen med 29 %.

Ytterligare prospektiva kliniska data från två öppna multicenterstudier på patienter med knäledsartros har visat statistiskt signifikanta förbättringar av smärtlindring jämfört med baslinjen i upp till 52 veckor efter en administrering av **Synvisc-One**.

I den första studien uppvisade 394 patienter som fick **Synvisc-One** en statistiskt signifikant förändring av WOMAC A1 – delpoäng för smärta vid gång (-28±19,89 mm på en 100 mm visuell analog skala (Visual Analogue Scale, VAS)) från baslinjen till vecka 26. Dessutom observerades statistiskt signifikanta förändringar från baslinjen av WOMAC A1, och WOMAC A-, B- och C-poäng under alla sex observationsperioderna mellan vecka 1 och vecka 52 och visade förbättring av smärta vid gång och smärta (WOMAC A1 -32,7 ±19,95 mm; WOMAC A -29,18±19,158 mm), stelhet (WOMAC B -25,77±22,047 mm) och funktion (WOMAC C -25,72±19,449 mm) under 52 veckor.

I den andra studien uppvisade 571 patienter som fick **Synvisc-One** en statistiskt signifikant förbättring av smärta under 26 veckor, mätt med muntligt formulär för smärta (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). Den genomsnittliga smärtskattningen förbättrades från 3,20 vid baslinjen till 2,24 vid besöket vecka 26, och 64,6 % av patienterna upplevde smärtlindring. Sekundära effektmått visade på statistiskt signifikanta förbättringar av VPQ-poängen vid alla observationstidpunkterna från vecka 1 till och med vecka 52, då de genomsnittliga VPQ-poängen sjönk från 3,20 vid baslinjen till 2,26 vid besöket vecka 52 och 61,5 % av patienterna upplevde smärtlindring.

INNEHÅLL PER ml (hylan G-F 20)
Varje ml innehåller: 8,0 mg hylan, 8,5 mg natriumklorid, 0,16 mg dinatriumvätefosfat, 0,04 mg natriumdivätefosfathydrat, vatten för injektion q.s.

LEVERANSFORM
Innehållet i varje spruta är sterilt och pyrogenfritt. Förvara mellan +2 och +30 °C. Får ej frysas.
Synvisc levereras i en 2,25 ml glasspruta som innehåller 2 ml hylan G-F 20.
Synvisc-One levereras i en 10 ml glasspruta som innehåller 6 ml hylan G-F 20.

INFORMATION FÖR PATIENTER
Innan injektion, informera patienten att Synvisc och Synvisc-One är tillverkade av högrenad hyaluronsyra från en fågelkälla.

Čeština

POPIS
Hylan G-F 20 se dodává jako
• **Synvisc®**, obsah 2 ml
• **Synvisc-One®**, obsah 6 ml
Hylan G-F 20 je sterilní apyrogenní, elastoviskózní tekutina obsahující polymery hylan A a hylan B získávané z vysoce čištěného ptačího extraktu. Hylany jsou deriváty hyaluronanu (sodná sůl kyseliny hyaluronové) a obsahují opakující se disacharidové jednotky N-acetyl-glukosaminu a glukuronanu sodného. Hylan A má průměrnou molekulární hmotnost přibližně 6 000 000 daltonů a hylan B je hydratovaný gel. Hylan G-F 20 obsahuje hylan A a hylan B (0,8 mg ± 2,0 mg/ml) v pufrovaném fyziologickém roztoku chloridu sodného (pH 7,2 ± 0,3).

CHARAKTERISTIKA
Hylan G-F 20 je biologicky podobný hyaluronanu. Hyaluronan je součástí synoviální tekutiny, která zaručuje jeho elastoviskozitu. Mechanické (elastoviskózní) vlastnosti přípravku hylan G-F 20 jsou ale lepší než u synoviální tekutiny nebo u hyaluronanových roztoků srovnatelné koncentrace. Hylan G-F 20 má elasticitu (paměťový modul G′) 111 ± 13 pascalů (Pa) při 2,5 Hz a viskozitu (ztrátový modul G″) 25 ± 2 Pa. Elasticita a viskozita synoviální tekutiny v kolenu osob ve věku 18 až 27 let měřená srovnatelnou metodou při 2,5 Hz je G′ = 117 ± 13 Pa a G″ = 45 ± 8 Pa. Hylany se v těle rozkládají stejnou cestou jako hyaluronany a vzniklé produkty rozpadu nejsou toxické.

INDIKACE A POUŽITÍ
Hylan G-F 20
• představuje dočasnou náhradu a doplnění synoviální tekutiny.
• přináší nemocným blahodárné účinky ve všech fázích chorobných změn kloubů.
• je nejúčinnější u nemocných, kteří postižený kloub aktivně a pravidelně používají.
• dosahuje svého léčebného účinku viskosuplementací, procesem, při kterém se obnovuje fyziologický a rheologický stav tkání artrotického kloubu.
Viskosuplementace pomocí hylanu G-F 20 představuje léčbu vedoucí ke snížení bolesti a obtíží a umožňující větší hybnost kloubu. Studie *in vitro* prokázaly, že hylan G-F 20 chrání buňky chrupavky před určitým fyzikálním a chemickým poškozením.
Synvisc je určen pouze k nitrokloubnímu podání lékařem při léčbě bolesti související s osteoartrózou kolena, kyčle, kotníku a ramena.
Synvisc-One je určen pouze k nitrokloubnímu podání lékařem při léčbě bolesti související s osteoartrózou kolena.

KONTRAINDIKACE
• Hylan G-F 20 nemá být aplikován do kloubu, pokud v dané končetině pacienta dojde k žilnímu nebo miznímu městnání.
• Hylan G-F 20 nelze aplikovat do infikovaných nebo silně zanícených kloubů nebo nemocným, kteří trpí kožním onemocněním nebo infekcí v místě vpichu.

VÝSTRAHY
• Neaplikujte intravaskulárně.
• Neaplikujte mimokloubně nebo do tkáně kloubní výstelky a pouzdra. Po mimokloubní injekci přípravku **Synvisc** byly pozorovány nežádoucí reakce, obvykle v místě vpichu.
• K přípravě kůže nepoužívejte současně dezinfekční prostředky obsahující kvarterní amoniové soli, protože hyaluronan se v jejich přítomnosti může srážet.

UPOZORNĚNÍ
• Hylan G-F 20 nepoužívejte, jestliže je před injekcí přítomen velký nitrokloubní výpotek.
• Stejně jako u všech invazivních výkonů na kloubech se má pacient vyvarovat po nitrokloubní injekci jakékoli namáhavé činnosti a vrátit se k plné aktivitě až po několika dnech.
• Hylan G-F 20 nebyl klinicky testován na těhotných ženách ani na dětech mladších 18 let.
• Hylan G-F 20 obsahuje malé množství ptačí bílkoviny a nemá se používat u pacientů, kteří jsou na ni přecitlivělí.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY
• Nežádoucí účinky týkající se ošetřovaného kloubu: po nitrokloubní injekční aplikaci hylanu G-F 20 se může v ošetřovaném kloubu objevit přechodná bolest a/nebo otok a/nebo výpotek. Po nitrokloubní injekční aplikaci přípravku **Synvisc nebo Synvisc-One** byly hlášeny případy akutního zánětu, pro které byly typické bolesti kloubu, otok, výpotek a někdy horkost či zatuhlost kloubu. Při analýze synoviální tekutiny bylo zjištěno, že je tato tekutina aseptická a neobsahuje žádné krystaly. Tato reakce často odezní během několika dní při podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID), nitrokloubních steroidů a/nebo po artrocentéze. Klinický přínos léčby může být zjevný i po těchto reakcích.
• Nitrokloubní infekce nebyly zjištěny v žádných klinických studiích přípravku **Synvisc/Synvisc-One** a při klinickém používání přípravku **Synvisc** byly hlášeny pouze vzácně.
• Byly též hlášeny reakce z přecitlivělosti, včetně anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce, anafylaktického šoku a angioedému.
• Zkušenosti s podáváním přípravku **Synvisc** po udělení registrace odhalily vzácný výskyt následujících systémových nežádoucích účinků: vyrážka, kopřivka, svědění, horečka, nauzea, bolest hlavy, závratě, zimnice, svalové křeče, parestézie, periferní edém, nevolnost, dýchací potíže, návaly a otok obličeje.
• V kontrolovaných klinických studiích pro přípravek **Synvisc** nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v počtech ani v typech systémových nežádoucích příhod mezi skupinou pacientů, která byla léčena přípravkem **Synvisc** a kontrolní skupinou.
• V kontrolovaných klinických studiích přípravku **Synvisc-One** byla četnost a typy nežádoucích příhod u skupiny pacientů, která byla léčena přípravkem **Synvisc-One**, podobné jako u skupiny, která dostávala placebo.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ
• Nepoužívejte, je-li obal hylanu G-F 20 otevřen nebo poškozen.
• Obsah stříkačky spotřebujte okamžitě po otevření balení.
• Před injekcí hylanu G-F 20 odstraňte synoviální tekutinu nebo výpotek.
• Podávejte injekci při pokojové teplotě.
• Při vyjímání stříkačky z blistru (nebo podložky) ji uchopte za hlavní část a nedotýkejte se pístu.
• Při podávání přísně dodržujte aseptické postupy, zejména při odstraňování krytky injekční stříkačky.
• Před vytažením otočte ochranný kryt, abyste omezili únik přípravku na minimum.
• Použijte vhodnou velikost jehly:
• **Synvisc** – velikost 18 až 22
Použijte vhodnou délku jehly odpovídající léčenému kloubu.
• **Synvisc-One** – velikost 18 až 20
• Při použití zajistěte utěsnění jehly a současně pevně držte hrdlo stříkačky Luer, abyste zabezpečili těsné spojení a zabránili úniku přípravku při podávání.
• Při nasazování jehly nebo odstraňování krytu jehly spoje příliš neutahujte ani nepoužívejte nadměrnou sílu, protože byste mohli ulomit špičku injekční stříkačky.
• Injekci vstříkněte pouze do synoviálního prostoru. Je-li třeba, zvláště při podání do kyčelního nebo ramenního kloubu, použijte vhodné pomocné metody jako např. fluorospkopii.
• Každá injekční stříkačka představuje jednotlivou dávku. Doporučené pokyny pro dávkování: vstříkněte celý objem (2 ml přípravku **Synvisc** a 6 ml přípravku **Synvisc-One**) stříkačky. Veškerý nepoužitý přípravek **Synvisc/Synvisc-One** zlikvidujte.
• Nepoužívejte stříkačku ani jehlu opakovaně. Opakované použití stříkaček, jehel a/nebo výrobku z použité stříkačky může způsobit ztrátu sterility, kontaminaci výrobku a/nebo narušení léčby.
• Při použití skiaskopického navádění lze použít iontové nebo neiontové kontrastní látky. Na 2 ml přípravku hylan G-F 20 se nesmí použít více než 1 ml kontrastní látky.
• Neprovádějte opakovanou sterilizaci hylanu G-F 20.

POKYNY K DÁVKOVÁNÍ
Dávkovací režim je závislý na kloubu, k jehož léčbě je hylan G-F 20 podán.
Osteoartróza kolena:
Synvisc
Doporučené léčebné schéma jsou tři 2ml injekce do kolena vždy v týdenním intervalu. K dosažení maximálního účinku je nutné podat všechny tři injekce. Maximální doporučená dávka je šest injekcí v průběhu šesti měsíců s minimálně čtyřmi týdny odstupu mezi léčebnými kúrami.
Synvisc-One
Doporučené léčebné schéma je jedna 6ml injekce do kolena. Injekci lze zopakovat po 6 měsících od první injekce, pokud to vyžadují symptomy pacienta.
Osteoartróza kyčle / kotníku / ramena:
Synvisc
K počáteční léčbě se doporučuje jedna 2ml injekce. Pokud se po této injekci nedosáhne odpovídajícího zmírnění příznaků, doporučuje se podání druhé 2ml injekce. Z klinických údajů vyplývá, že druhá injekce má u nemocných příznivé účinky, pokud je podána v rozmezí 1 až 3 měsíců po první injekci.

TRVÁNÍ ÚČINKU
Léčba přípravkem hylan G-F 20 má vliv pouze na kloub, do něhož byl přípravek aplikován, nevyvolává obecný systémový účinek.

Synvisc
Doba trvání účinku u pacientů, kteří příznivě reagovali na léčbu, se obvykle uvádí až dvacet šest týdnů, i když byla pozorována i kratší nebo delší období. Nicméně další klinické údaje u nemocných s osteoartrózou kolena prokazují příznivý účinek léčby až 52 týdnů po jednom cyklu tří injekcí přípravku **Synvisc**.

Synvisc-One
Údaje z prospektivních klinických hodnocení pro pacienty s osteoartrózou kolene ukázaly zmírnění bolesti po období až 52 týdnů po jedné injekci přípravku **Synvisc-One**, stejně jako zlepšení týkající se ztuhlosti a funkce.

Klinické údaje z randomizované dvojitě zaslepené klinické studie u pacientů s osteoartrózou kolene prokázaly statisticky signifikantní a klinicky významné zmírnění bolesti ve srovnání s placebem. Léčbu podstoupilo celkem 253 pacientů (124 pacientů dostávalo **Synvisc-One** a 129 pacientů dostávalo placebo). Po 26 týdnech byla u pacientů, kteří dostávali **Synvisc-One**, vykázána 36% průměrná změna bolesti oproti výchozímu stavu proti 29% ve skupině s placebem.

Dodatečné prospektivní klinické údaje ze dvou multicentrických nezaslepených klinických hodnocení u pacientů s osteoartrózou kolene ukázaly statisticky signifikantní zlepšení úlevy od bolesti po dobu až 52 týdnů ve srovnání s výchozím stavem po podání jedné dávky přípravku **Synvisc-One**.

V prvním klinickém hodnocení byla u 394 pacientů, kteří dostali **Synvisc-One**, prokázána statisticky signifikantní změna dle skóre WOMAC A1 - bolest při chůzi [-28±19,89 mm na 100mm vizuální škále (VAS)] v týdnu 26 oproti výchozímu stavu. Kromě toho byly pozorovány statisticky signifikantní změny od výchozího stavu ve skóre WOMAC A1 a WOMAC A, B a C během všech šesti pozorovacích období mezi týdnem 1 a týdnem 52; tyto změny ukázaly zlepšení týkající se bolesti při chůzi a bolesti (WOMAC A1 -32,7±19,95 mm; WOMAC A -29,18±19,158 mm), ztuhlosti (WOMAC B -25,77±22,047 mm) a funkce (WOMAC C -25,72±19,449 mm) po 52 týdnech.

Ve druhé klinické studii bylo u 571 pacientů, kteří dostali **Synvisc-One**, prokázáno statisticky signifikantní zlepšení bolesti v období po 26 týdnech při měření pomocí Dotazníku pro verbální hodnocení bolesti (VPQ). Střední hodnota při hodnocení bolesti se zlepšila ze 3,20 při výchozí návštěvě na 2,24 při návštěvě v týdnu 26, přičemž u 64,6 % pacientů bylo dosaženo zmírnění bolesti. Sekundární cílové parametry prokázaly statisticky signifikantní zlepšení ve skóre VPQ ve všech pozorovacích časových obdobích od týdne 1 do týdne 52 s poklesem střední hodnoty skóre VPQ ze 3,20 při výchozí návštěvě na 2,26 při návštěvě v týdnu 52, přičemž u 61,5 % pacientů bylo dosaženo zmírnění bolesti.

OBSAH V ml (hylan G-F 20)
1 ml obsahuje: 8,0 mg hylanu, 8,5 mg chloridu sodného, 0,16 mg hydrogenfosforečnanu sodného, 0,04 mg monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného, vodu na injekci.

STAV PŘI DODÁNÍ
Obsah každé stříkačky je sterilní a apyrogenní. Skladujte při teplotě +2 °C až +30 °C. Nezmrazujte.
Synvisc se dodává ve skleněné injekční stříkačce o objemu 2,25 ml obsahující 2 ml přípravku hylan G-F 20.
Synvisc-One se dodává ve skleněné injekční stříkačce o objemu 10 ml obsahující 6 ml přípravku hylan G-F 20.

INFORMACE PRO PACIENTY
Před injekcí informujte pacienta, že Synvisc a Synvisc-One jsou vyrobeny z vysoce čištěné kyseliny hyaluronové z ptačího zdroje.

Slovenčina

POPIS
Hylan G-F 20 je k dispozícii ako
• **Synvisc®**, 2 ml balenie
• **Synvisc-One®**, 6 ml balenie.
Hylan G-F 20 je sterilná, nepyrogénna, elasticko-viskózna tekutina obsahujúca polyméry hylan A a hylan B získané z vysoko purifikovaného vtáčieho extraktu. Hylany sú deriváty hyaluronanu (sodná soľ kyseliny hyalurónovej) a skladajú sa z opakujúcich sa disacharidových jednotiek N-acetylglukozamínu a glukuronátu sodného. Hylan A má priemernú molekulovú hmotnosť približne 6 000 000 daltonov a hylan B je hydratovaný gél. Hylan G-F 20 obsahuje hylan A a hylan B (8,0 mg ± 2,0 mg na ml) v pufrovanom fyziologickom roztoku chloridu sodného (pH 7,2 ± 0,3).

CHARAKTERISTIKA
Hylan G-F 20 je biologicky podobný hyaluronanu. Hyaluronan je zložka synoviálnej tekutiny, ktorá je zodpovedná za jej elasticitu a viskozitu. Mechanické (elastoviskózne) vlastnosti hylanu G-F 20 sú však lepšie oproti synoviálnej tekutine a roztokom hyaluronanu porovnateľnej koncentrácie. Hylan G-F 20 má elasticitu (angl. „storage modulus G′") pri 2,5 Hz 111 ± 13 Pascalov (Pa) a viskozitu (angl. „loss modulus G″") 25 ± 2 Pa. Elasticita a viskozita synoviálnej tekutiny v kolene u ľudí vo veku 18-27 rokov, merané porovnateľnou metódou pri 2,5 Hz, sú G′ = 117 ± 13 Pa a G″ = 45 ± 8 Pa v uvedenom poradí. Hylany sa v tele rozkladajú rovnakou metabolickou cestou ako hyaluronan, pričom produkty rozkladu nie sú toxické.

INDIKÁCIE A POUŽITIE
Hylan G-F 20
• je dočasná náhrada a doplnok synoviálnej tekutiny.
• je prínosom pre pacientov so všetkými štádiami poškodenia kĺbov.
• je najefektívnejší u pacientov, ktorí aktívne a pravidelne používajú postihnutý kĺb.
• terapeutický efekt sa dosahuje prostredníctvom viskosuplementácie - procesu, pri ktorom sa obnovuje fyziologický a reologický stav kĺbového tkaniva s artrotickými zmenami.
Viskosuplementácia hylanom G-F 20 je liečba určená na zníženie bolesti a diskomfortu, ktorá umožňuje zlepšenie pohyblivosti kĺbu. Štúdie *in vitro* dokázali, že hylan G-F 20 chráni bunky chrupavky proti určitým fyzikálnym a chemickým poškodeniam.
Synvisc je určený len na vnútrokĺbové (intraartikulárne) použitie, aplikuje ho lekár na liečbu bolesti spojenej s osteoartrózou kolena, bedrového kĺbu, členka a ramena.
Synvisc-One je určený len na vnútrokĺbové (intraartikulárne) použitie, aplikuje ho lekár na liečbu bolesti spojenej s osteoartrózou kolena.

KONTRAINDIKÁCIE
• Ak je v príslušnej končatine venózna alebo lymfatická stáza, hylan G-F 20 sa nemá aplikovať do kĺbu.
• Hylan G-F 20 sa nemá používať pri infikovaných alebo výrazne zapálených kĺboch, ani u pacientov s ochorením alebo infekciou kože v mieste injekčnej aplikácie.

VAROVANIE
• Neaplikujte do žily.
• Neaplikujte extraartikulárne ani do synoviálnych tkanív a púzdra. Po extraartikulárnej aplikácii **Synviscu** sa objavili nežiaduce účinky zvyčajne v mieste injekcie.
• Na čistenie kože pred aplikáciou nepoužívajte dezinfekčné prostriedky s obsahom kvartérnych amónnych solí, keďže hyaluronan môže v ich prítomnosti precipitovať.

BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA
• Hylan G-F 20 sa nemá používať, ak je pred aplikáciou v kĺbe veľký výpotok.
• Ako pri každom invazívnom zákroku na kĺbe sa odporúča, aby sa pacient vyhýbal akýmkoľvek namáhavým činnostiam počas nasledujúcich niekoľkých dní po intraartikulárnej injekcii a obnovil plnú záťaž po niekoľkých dňoch.
• Hylan G-F 20 nebol testovaný u tehotných žien, ani u detí do 18 rokov.
• Hylan G-F 20 obsahuje malé množstvo vtáčieho proteínu a nemá sa používať u pacientov s hypersenzitivitou na podobné látky.

NEŽIADUCE ÚČINKY
• Nežiaduce účinky v kĺbe po aplikácii: po intraartikulárnej aplikácii hylanu G-F 20 sa môže objaviť prechodná bolesť a/alebo opuch, prípadne výpotok. Po intraartikulárnej injekcii **Synviscu alebo Synviscu-One** boli hlásené prípady akútneho zápalu charakterizované bolesťou kĺbov, opuch, výpotok a niekedy aj zvýšenie teploty v kĺbe a/alebo jeho stuhnutie. Pri analýze synoviálnej tekutiny bola zistená aseptická tekutina bez kryštálov. Táto reakcia sa objavuje do niekoľkých dní ako reakcia na liečbu nesteroidnými protizápalovými liekmi (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs – NSAIDS), intraartikulárnymi steroidmi a/alebo na artrocentézu. Klinické prínosy liečby sa môžu prejavovať aj po uvedených reakciách.
• V žiadnej klinickej štúdii so **Synvisc/Synvisc-One** sa neobjavila intraartikulárna infekcia a infekcie boli zaznamenané počas klinického používania **Synvisc** len zriedkavo.
• Boli hlásené aj reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktickej reakcie, anafylaktoidná reakcia, anafylaktický šok a angioedém.
• Postmarketingové skúsenosti identifikovali nasledujúce systémové príhody, ktoré sa zriedkavo objavili v súvislosti s podaním **Synviscu:** vyrážky, exantém, svrbenie, horúčka, nauzea, bolesť hlavy, závrat, triaška, svalové kŕče, parestézia, periférny edém, malátnosť, respiračné ťažkosti, sčervenanie a opuch tváre.
• V kontrolovaných klinických štúdiách so **Synviscom** neboli štatisticky významné rozdiely v počte alebo typoch systémových nežiaducich účinkov medzi skupinou pacientov, ktorí dostali **Synvisc** a skupinou, ktorá dostala kontrolnú liečbu.
• V kontrolovaných klinických štúdiách so **Synvisc-One** frekvencia a typy nežiaducich účinkov boli podobné medzi skupinou pacientov, ktorá dostala **Synvisc-One** a skupinou, ktorá dostala placebo.

DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODANIA
• Nepoužívajte hylan G-F 20, ak je balenie otvorené alebo poškodené.
• Obsah striekačky sa musí použiť ihneď po otvorení obalu.
• Pred podaním hylanu G-F 20 odstráňte synoviálnu tekutinu alebo výpotok.
• Podávajte pri izbovej teplote.
• Pri vyberaní striekačky z obalu (alebo misky) ju uchopte za telo, nedotýkajte sa piestu.
• Pri podaní dôsledne dodržujte aseptické podmienky, zvlášť pri snímaní krytu.
• Predtým, ako odstránite sivý kryt špičky, pootočte ho, minimalizujete tak únik prípravku.
• Používajte ihlu primeranej veľkosti:
• **Synvisc** – rozmer 18 až 22
Použite ihlu s dĺžkou zodpovedajúcou liečenému kĺbu.
• **Synvisc-One** – rozmer 18 až 20
• Upevnite ihlu pevne (pevne pritom držte násadec), aby nenastal únik tekutiny pri podávaní.
• Pri upevňovaní, alebo odstraňovaní ihly nepoužívajte hrubú silu, aby sa neodlomila špička striekačky.
• Aplikujte len do synoviálneho priestoru, s použitím (v nevyhnutnom prípade) vhodného navádzania, ako je napríklad fluoroskopia, najmä v bedrovom a ramennom kĺbe.
• Obsah striekačky je určený len na jedno použitie. Podľa smerníc pre dávkovanie sa odporúča injikovať celý objem striekačky (2 ml pre **Synvisc** a 6 ml pre **Synvisc-One**). Akýkoľvek nepoužitý prípravok **Synvisc/Synvisc-One** zlikvidujte.
• Nepoužívajte opakovane striekačku ani ihlu. Opakované použitie striekačiek, ihiel a/alebo produktu z použitej striekačky môže viesť k strate sterility, kontaminácii produktu a/alebo neúplnej liečbe.
• Pri použití fluoroskopického navádzania sa môžu použiť iónové alebo neiónové kontrastné látky. Na 2 ml hylanu G-F 20 by sa nemalo použiť viac ako 1 ml kontrastnej látky.
• Opakovaná sterilizácia hylanu G-F 20 je nevhodná.

POKYNY NA DÁVKOVANIE
Spôsob dávkovania prípravku hylan G-F 20 závisí od kĺbu, ktorý sa lieči.
Osteoartróza kolena:
Synvisc
Odporúčaný liečebný režim sú tri 2 ml injekcie do kolena s týždňovým intervalom medzi jednotlivými injekciami. Na dosiahnutie maximálneho efektu je nevyhnutné podať všetky tri injekcie. Maximálna odporúčaná dávka je šesť injekcií počas šiestich mesiacov s minimálnou prestávkou štyri týždne medzi liečebnými režimami.
Synvisc-One
Odporúčaný liečebný režim je jedna 6 ml injekcia do kolena. Injekcia sa môže zopakovať 6 mesiacov po prvej injekcii, ak je to zdôvodnené pacientovými symptómami.
Osteoartróza bedrového kĺbu/členku/ramena:
Synvisc
Odporúčaný úvodný liečebný režim je jedna 2 ml injekcia. Ak sa však nepodarí po aplikácii jednej injekcie dosiahnuť adekvátnu symptomatickú úľavu, odporúča sa podať druhú injekciu. Klinické údaje ukázali, že pacientom prospieva táto druhá 2 ml injekcia, keď sa podá 1 až 3 mesiace po prvej injekcii.

TRVANIE ÚČINKU
Liečba prípravkom hylan G-F 20 ovplyvňuje len kĺb, do ktorého je aplikovaná injekcia, nemá celkový systémový účinok.

Synvisc
Obvyklé trvanie účinku u pacientov, ktorí reagujú na liečbu, je do 26 týždňov, pozorovali sa však aj kratšie a dlhšie intervaly. Prospektívne klinické údaje o pacientoch s osteoartrózou kolena však ukázali benefit liečby až do 52 týždňov, s následnou aplikáciou troch injekcií **Synviscu.**

Synvisc-One
Údaje z prospektívneho klinického skúšania u pacientov s osteoartrózou kolena preukázali zmiernenie bolesti na obdobie až do 52 týždňov po podaní jednej injekcie **Synvisc-One**, ako aj zlepšenie týkajúce sa stuhnutosti a funkcie kolena.

Klinické údaje z dvojito zaslepeného, randomizovaného, kontrolovaného klinického skúšania u pacientov s osteoartrózou kolena preukázali štatisticky signifikantné a klinicky významné zníženie bolesti v porovnaní s placebom. Spolu bolo liečených 253 pacientov (124 pacientov dostávalo **Synvisc-One** a 129 pacientov dostávalo placebo). Po 26 týždňoch bola u pacientov dostávajúcich **Synvisc-One** preukázaná 36 % priemerná zmena bolesti oproti východiskovému stavu v porovnaní s 29 % v skupine s placebom.

Ďalšie prospektívne klinické údaje z dvoch multicentrických, nezaslepených štúdií u pacientov s osteoartrózou kolena preukázali štatisticky významné zlepšenie úľavy od bolesti po dobu až 52 týždňov v porovnaní s východiskovým stavom po podaní jednej dávky **Synvisc-One**.

V prvej štúdii bola u 394 pacientov, ktorí dostali **Synvisc-One**, preukázaná štatisticky významná zmena podľa skóre WOMAC A1 – bolesť pri chôdzi [-28 ± 19,89 mm na 100 mm vizuálnej škále (VAS)] oproti východiskovému stavu v 26. týždni. Okrem toho boli pozorované štatisticky významné zmeny oproti východiskovému stavu v skóre WOMAC A1 a WOMAC A, B a C počas všetkých šiestich pozorovacích období medzi 1. týždňom a 52. týždňom; tieto zmeny preukázali zlepšenie týkajúce sa bolesti pri chôdzi a bolesti (WOMAC A1 –32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A –29,18 ± 19,158 mm), stuhnutosti (WOMAC B –25,77 ± 22,047 mm) a funkcie (WOMAC C –25,72 ± 19,449 mm) po 52 týždňoch.

V druhej štúdii sa u 571 pacientov, ktorým bol podaný **Synvisc-One**, preukázalo štatisticky významné zlepšenie bolesti po 26 týždňoch pri meraní pomocou Dotazníka na verbálne hodnotenie bolesti (VPQ). Priemerná hodnota bolesti sa zlepšila z 3,20 pri východiskovej návšteve na 2,24 pri návšteve v 26. týždni, pričom 64,6 % pacientov dosiahlo úľavu od bolesti. Sekundárne koncové ukazovatele preukázali štatisticky významné zlepšenie skóre VPQ vo všetkých časových obdobiach pozorovania v intervale od 1. týždňa po 52. týždeň, pričom priemerná hodnota skóre VPQ poklesla z 3,20 pri východiskovej návšteve na 2,26 pri návšteve v 52. týždni, pričom 61,5 % pacientov dosiahlo úľavu od bolesti.

OBSAH V 1 ml (hylan G-F 20)
Každý 1 ml obsahuje: hylan 8,0 mg, chlorid sodný 8,5 mg, hydrogénfosforečnan sodný 0,16 mg, dihydrogénfosforečnan sodný 0,04 mg, voda na injekciu q.s.

BALENIE
Obsah každej striekačky je sterilný a nepyrogénny. Skladujte pri teplote +2 °C až +30 °C. Nezmrazujte.
Synvisc sa dodáva v sklenenej striekačke s objemom 2,25 ml s obsahom 2 ml hylanu G-F 20.
Synvisc-One sa dodáva v sklenenej striekačke s objemom 10 ml obsahujúcej 6 ml hylanu G-F 20.

INFORMÁCIE PRE PACIENTOV
Pred injekčným podaním informujte pacienta, že Synvisc a Synvisc-One sú vyrobené z vysoko purifikovanej kyseliny hyalurónovej vtáčieho pôvodu.

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., Siminovitch, 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 Bokhandelns 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 *Cellulosics Utilization: Research and Rewards in Cellulosics* (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, CH., 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., Schwieger, 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.

Revised July 13, 2016

© 2016 Genzyme Corporation