



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



Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

Distribuito da
Sanofi S.r.l
Viale L. Bodio 37/B
20158 Milano
Italia



SIMBOLI



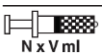
Fabbricante



Rappresentante autorizzato



Per l'uso intra-articolare solo da parte di un medico



N x V ml Numero (N) di siringhe per confezione e volume (V) di riempimento per siringa



Synvisc-One, Synvisc e Genzyme sono marchi registrati di Genzyme Corporation.



Attenzione consultare la documentazione allegata



Monouso



Utilizzare entro il



Numero di lotto



Limiti di temperatura



N° di prodotto



Sterile mediante tecnica asettica



I componenti della confezione sono riciclabili



Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata

DESCRIZIONE

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 \pm 2,0 mg per ml) in soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio (pH 7,2 \pm 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 \pm 13 Pascal (Pa) ed una viscosità (loss modulus G'') di 25 \pm 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 $G' = 117 \pm 13$ Pa e $G'' = 45 \pm 8$ 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 dermatie 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-steroidi (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 ($-28 \pm 19,89$ 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 - $32,7 \pm 19,95$ mm; WOMAC A - $29,18 \pm 19,158$ mm), della rigidità (WOMAC B - $25,77 \pm 22,047$ mm) e della funzionalità articolare (WOMAC C - $25,72 \pm 19,449$ 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.