

HyLink® ISTRUZIONI PER L'USO

DESCRIZIONE

- HyLink® è un idrogel sterile, trasparente e viscoelastico composto da ialuronato cross-linkato, un derivato dell'ialuronato di sodio altamente purificato (acido ialuronico) estratto da fermentazione batterica.
- L'acido ialuronico è un polisaccaride contenente ripetute unità disaccaridiche di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glucosamina. In HyLink®, dei filamenti di acido ialuronico sono legati tra loro attraverso dimeri di acido cinnamico con conseguente aumento della viscoelasticità.
- HyLink® viene presentato in siringa in vetro monouso, preriempita, usa e getta.
- Questa siringa preriempita è composta da un pistone in gomma [gomma butilica: priva di lattice], cappuccio in gomma [gomma butilica: priva di lattice], poggiatesta e stantuffo ed è confezionata in un blister in pellicola A-PE-T di plastica sigillato con foglio in Tyvek®.
- Ciascuna siringa preriempita con 3 mL di HyLink® contiene:

Ialuronato cross-linkato	30,0 mg
Cloruro di sodio	24,3 mg
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato	0,89 mg
Sodio diidrogeno fosfato diidrato	1,93 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b. fino a 3,0 mL

Ialuronato cross-linkato	30,0 mg
Cloruro di sodio	24,3 mg
Sodio fosfato dibasico dodecaidrato	0,89 mg
Sodio diidrogeno fosfato diidrato	1,93 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b. fino a 3,0 mL

INDICAZIONI

- Osteoartrosi (OA) idiopatica del ginocchio.

DESTINAZIONE D'USO

- HyLink® è indicato per il trattamento del dolore da OA idiopatica del ginocchio e ha lo scopo di migliorare il dolore integrando l'idrogel viscoelastico nell'OA del ginocchio. La durata dell'effetto di un'iniezione è di 26 settimane.

GRUPPO DI PAZIENTI PREVISTO

- Pazienti con OA idiopatica del ginocchio.

CONTROINDICAZIONI

- Non somministrare HyLink® a pazienti con nota ipersensibilità (allergia) a HyLink® o alle preparazioni a base di ialuronato di sodio.
- Non somministrare HyLink® a pazienti con severe malattie allergiche o autoimmuni.

DOSAGGIO

- HyLink® è una preparazione monodose e deve essere iniettata una sola volta per ciclo di trattamento. La posologia è di 3 mL (una siringa) per articolazione del ginocchio iniettati per via intra-articolare.

SOMMINISTRAZIONE

- HyLink® deve essere iniettato solo da personale medico autorizzato o in conformità alla legislazione locale.
- Non è richiesta alcuna formazione aggiuntiva.
- Verificare la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare dopo la data di scadenza.
- HyLink® deve essere iniettato a temperatura ambiente. HyLink® deve essere eventualmente tolto dal frigorifero e tenuto a temperatura ambiente per circa 30-60 minuti prima dell'iniezione.
- Osservare rigorosamente le tecniche asettiche di somministrazione.
- Aspirare l'eventuale versamento articolare con un ago da 18-20 G prima di iniettare HyLink®. Mantenere la posizione dell'ago nell'articolazione mentre si stacca la siringa usata per ridurre il versamento articolare. Gettare la siringa contenente il versamento articolare aspirato. Non usare la stessa siringa per aspirare il versamento e iniettare HyLink®.
- L'iniezione di lidocaina sottocutanea o anestetici locali analoghi può essere eseguita prima dell'iniezione di HyLink®.
- Staccare il foglio in Tyvek® dal blister ed estrarre la siringa.
- Togliere con cautela il cappuccio della siringa e fissare in modo asettico la siringa a un ago da 18-20 G. Per assicurare una tenuta ermetica e prevenire perdite durante la somministrazione (o l'iniezione), fissare bene l'ago tenendo saldamente il luer lock. Qualora sia stato precedentemente aspirato il versamento, collegare la siringa all'ago già posizionato nell'articolazione. Svitare il cappuccio prima di toglierlo per minimizzare la fuoriuscita di prodotto.
- Iniettare HyLink® nell'articolazione del ginocchio attraverso l'ago usando una tecnica di iniezione asettica.
- Iniettare l'intero contenuto, 3 mL di HyLink®, nel ginocchio. Se il trattamento viene somministrato in entrambe le ginocchia, usare una siringa diversa di HyLink® per ciascun ginocchio.
- Per eseguire iniezioni nella cavità articolare del ginocchio, inserire l'ago nell'articolazione in direzione orizzontale o leggermente inclinato verso il basso, nello spazio tra la rotula e il femore. Mentre l'ago penetra nella capsula articolare non è inusuale percepire una certa resistenza.
- Smitare la siringa, l'ago e l'HyLink® inutilizzato in conformità alla politica sullo smaltimento dei rifiuti infetti dell'istituzione.

AVVERTENZE

- Adottare la massima cautela nella somministrazione di HyLink® nei pazienti con infezioni o lesioni della cute nell'area del sito dell'iniezione.
- Somministrare HyLink® con cautela in pazienti con ipersensibilità a qualsiasi medicinale.
- Somministrare HyLink® con cautela nei pazienti affetti da coagulopatie sistemiche.
- Somministrare HyLink® con cautela nei pazienti con stasi linfatica o venosa nell'arto sede dell'iniezione.
- Non usare contemporaneamente disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario (come ad esempio cloruro di benzalconio) per preparazione cutanea, poiché lo ialuronato di sodio potrebbe precipitare in loro presenza. Si consiglia l'uso di disinfettanti quali ad esempio lo iodopovidone.
- Non iniettare HyLink® per via intravascolare.

PRECAUZIONI PER L'USO

- Osservare rigorosamente le tecniche asettiche di somministrazione.
- Aspirare l'eventuale versamento articolare prima di iniettare HyLink®.
- La sicurezza e le prestazioni d'uso di HyLink® non sono state accertate in articolazioni diverse dal ginocchio e per malattie diverse dall'OA.
- La sicurezza e le prestazioni d'uso di HyLink® in concomitanza con altre soluzioni iniettabili intraarticolari non sono state accertate.
- Usare cautela quando si inietta HyLink® in pazienti allergici a cannella.
- La sicurezza e le prestazioni d'uso di HyLink® in articolazioni del ginocchio gravemente infiammate non sono state accertate.
- Non iniettare HyLink® per via extra-articolare o nella membrana sinoviale e nella capsula.
- CONTENUTO STERILE. La siringa preriempita è monouso. Il contenuto della siringa deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della confezione. Gettare l'HyLink® inutilizzato.
- Non utilizzare HyLink® se il blister è aperto o danneggiato o se sono presenti crepe o rotture nella siringa preriempita.
- Nel ginocchio osteoartrosico con grave infiammazione si dovrà ridurre la stessa prima di iniettare HyLink®, in quanto l'infiammazione potrebbe aggravarsi a causa dell'iniezione.
- Utilizzare HyLink® entro la data di scadenza indicata sulla confezione.
- Come per qualsiasi procedura articolare invasiva, si raccomanda al paziente di evitare qualsiasi attività faticosa (come jogging, tennis o altri sport attivi, lavori pesanti) e attività di carico prolungate (come stare in piedi per più di un'ora) nelle 48 ore dopo il trattamento con iniezione intra-articolare di HyLink®.

IMPIEGO IN POPOLAZIONI SPECIALI

- Gravidanza: La sicurezza e le prestazioni di HyLink® non sono state accertate nelle donne in gravidanza.

- Allattamento: Non è noto se HyLink® sia escreto nel latte materno. La sicurezza e le prestazioni di HyLink® non sono state accertate nelle donne in allattamento.
- Pediatria: La sicurezza e le prestazioni di HyLink® non sono state dimostrate in pazienti pediatrici.
- Severità OA: La sicurezza e le prestazioni di HyLink® non sono state dimostrate in pazienti con Kellgren-Lawrence Grado 4.
- Peso corporeo: La sicurezza e le prestazioni di HyLink® non sono state dimostrate in pazienti obesi (Indice di massa corporea >35).
- Tipa OA: Le prestazioni di HyLink® non è stata stabilita in pazienti con OA post-traumatica.

RISULTATI

- Miglioramento del dolore e della funzionalità dell'articolazione del ginocchio da 3 a 13 settimane e del dolore da 26 settimane dopo la prima iniezione.
- Sulla base dei risultati delle indagini cliniche su SI-6606/01¹, HyLink® ha dimostrato efficacia entro 3 settimane dopo la prima iniezione ed è durata fino a 13 settimane. I sottopunteggi del dolore WOMACTM VASTM sono stati utilizzati per misurare l'esito primario, risultato significativo sia a 13 settimane che da 3 a 13 settimane dopo la prima iniezione ($P < 0,05$). HyLink® ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al basale in confronto a quelli nei gruppi PBSTM da 3 a 13 settimane dopo la prima iniezione nei sottopunteggi della funzione WOMAC VAS, nel punteggio totale WOMAC VAS e nella valutazione globale del medico ($P < 0,05$). Il tasso di pazienti strettamente responsivi OMERACT-OARSTM nel gruppo HyLink® si è rivelato statisticamente significativo rispetto al gruppo PBS da 6 a 13 settimane dopo la prima iniezione.
- Sulla base dei risultati delle rianalisi dell'indagine clinica Gel/1133, una singola iniezione di HyLink® si è dimostrata significativamente più efficace del PBS per la riduzione del dolore nell'OA idiopatica del ginocchio a 26 settimane dopo la prima iniezione sia nei sottopunteggi del dolore WOMAC VAS sia nel punteggio del dolore del test del cammino di 15 metri (50 piedi) VAS ($P = 0,0061$).

- WOMAC: Indice di osteoartrite delle università dell'Ontario occidentale e McMaster.
- VAS: scala analogica visiva.

- PBS: tampone fosfato salino.
- Strettamente responsivi OMERACT-OARS: definiti da Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International come miglioramenti rispetto al basale nel dolore WOMAC o nei sottopunteggi della funzione fisica >50% con cambiamenti assoluti ≥20 mm (definiti "strettamente responsivi").

BENEFICI CLINICI

- Miglioramento del dolore e della funzionalità dell'articolazione del ginocchio: da 3 a 13 settimane e del dolore da 26 settimane dopo la prima iniezione.
- Sulla base dell'indagine clinica SI-6606/01¹, HyLink® ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi dalla linea di base in HyLink® rispetto a quelli nei gruppi PBS da 3 a 13 settimane dopo la prima iniezione nei sottopunteggi del dolore WOMAC, sottopunteggi della funzione WOMAC, punteggio totale WOMAC e valutazione globale del medico ($P < 0,05$).
- Sulla base dei risultati della rianalisi dell'indagine clinica su Gel/1133, HyLink® ha rivelato un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai punteggi iniziali del dolore WOMAC rispetto a PBS a 26 settimane dopo la prima iniezione ($P = 0,0061$).

EFFETTI COLLATERALI INDESIDERATI

Effetti Collaterali Indesiderati Segnalati:

Nel corso delle indagini cliniche sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali indesiderati.

Studio No.	Effetti Collaterali Indesiderati
SI-6606/01 ¹ (N=249)	Gonfiore articolare (14,1%), Versamento articolare (11,2%), Artralgia (7,6%), Dolore al sito di iniezione (2,0%), Rigidità articolare (0,8%), Debolezza muscolare (0,8%), Vertigini (0,8%), Eritema (0,8%), Versamento (0,4%), Ecchimosi al sito di iniezione (0,4%), Eritema al sito di iniezione (0,4%), Gonfiore (0,4%), Aumento della alanina aminotransferasi (0,4%), Aumento della conta dei globuli bianchi (0,4%), Dolore alla schiena (0,4%), Spasmi muscolari (0,4%), Sinovite (0,4%), Cefalea tensiva (0,4%), Eruzione cutanea (0,4%), Eruzione cutanea pruriginosa (0,4%), Iperensione (0,4%)
Gel/1132 ² (N=199)	Artralgia (9,0%), Gonfiore articolare (8,5%), Versamento articolare (7,0%), Dolore al sito di iniezione (1,5%), Aumento della fosfatasi alcalina ematica (0,5%), Aumento dell'urea nel sangue (0,5%), Sensazione di bruciore (0,5%), Contusione (0,5%), Versamento (0,5%), Ecchimosi al sito di iniezione (0,5%), Reazione al sito di iniezione (0,5%), Calore articolare (0,5%), Emicrania (0,5%), Debolezza muscolare (0,5%), Gonfiore (0,5%), Diminuzione della conta dei globuli bianchi (0,5%)
Gel/1133 Fase in doppio cieco (N=404)	Artralgia (3,2%), Gonfiore articolare (1,7%), Versamento articolare (1,0%), Dolore articolare nel sito di iniezione (1,0%), Gonfiore articolare nel sito di iniezione (0,5%), Versamento nel sito di iniezione (0,2%), Crepitazione articolare (0,2%), Rigidità articolare (0,2%), Edema periferico (0,2%), Orticaria (0,2%)
Gel/1133 Fase in aperto (N=644)	Artralgia (3,1%), Dolore articolare nel sito di iniezione (1,4%), Cefalea (0,5%), Gonfiore articolare nel sito di iniezione (0,5%), Gonfiore articolare (0,5%), Presincope (0,3%), Capogiro procedurale (0,3%), Ansia (0,2%), Vertigini (0,2%), Versamento articolare (0,2%), Diminuzione del range di mobilità dell'articolazione (0,2%)

Negli studi clinici non si sono verificati eventi avversi gravi o reazioni pseudotettiche associate all'iniezione di HyLink®.

In seguito a iniezione intra-articolare di HyLink® potrebbero verificarsi dolore temporaneo, gonfiore, e/o versamento nell'articolazione trattata. Questi eventi si risolvono di solito spontaneamente o con trattamento conservativo.

Durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate infezioni al sito di iniezione associate alla procedura di iniezione.

Potenziali Effetti Collaterali Indesiderati:

Secondo l'esperienza post-marketing con altre preparazioni di ialuronato di sodio, reazioni anafilattiche/anafilattoidi accompagnate da ipotensione transitoria (calo improvviso della pressione sanguigna) sono state raramente riportate in tutto il mondo, tutte risolte spontaneamente o con un trattamento conservativo.

Nota: se si è verificato un incidente grave in relazione a HyLink®, deve essere segnalato al Rappresentante autorizzato, al Distributore, al Fabbricante o all'Autorità Competente.

CONFEZIONE

- HyLink® è fornito in una siringa di vetro preriempita, usa e getta, da 3 mL, contenente 3 mL di HyLink®.
- Il contenuto della siringa è sterile.
- Il prodotto non è realizzato con lattice di gomma naturale.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

- La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione esterna.
- Conservare nella confezione originale a una temperatura di 1 °C - 25 °C.
- NON CONGELARE.

RIFERIMENTI

- ¹Strand V. et al., A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 20: 350-6, 2012.
- ²Strand V. et al., Effectiveness and safety of a multicenter extension and retreatment trial of Gel-200 in patients with knee osteoarthritis. Cartilage. 3: 297-304, 2012.



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, The Netherlands

Importatore :



TRB CHEMEDICA S.R.L.
Via Mauro Macchi 27, 20124 Milano, Italy
email: contact@trbchemedica.it



SEIKAGAKU CORPORATION

6-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0005, Japan
Telefono: +81-3-5220-8974
www.seikagaku.co.jp/en

© Marchio registrato della SEIKAGAKU CORPORATION, Giappone



HyLink® GEBRAUCHSANWEISUNG

BESCHREIBUNG

- HyLink® ist ein steriles, transparentes und viskoelastisches Hydrogel aus vernetztem Hyaluronan, einem Derivat von hochgereinigtem Natriumhyaluronat (Hyaluronan), das aus der bakteriellen Fermentation gewonnen wurde.
- Hyaluronan ist ein Polysaccharid, das wiederholte Disaccharid-Einheiten von D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin enthält. In HyLink® werden Hyaluronanstränge über Dimere von Zimtsäure miteinander verbunden, was zu einer erhöhten Viskoelastizität führt.
- HyLink® wird in einer Einweg-Fertigspritze aus Glas für einmaligen Gebrauch geliefert.
- Diese Fertigspritze besteht aus einem Gummikolben (Butylkautschuk: latexfrei), einer Gummispitzenkappe (Butylkautschuk: latexfrei), einem Fingergriff und einer Kolbenstange und wird in einem geformten Kunststoff-APET-Folienblister mit einem Tyvek®-Deckel geliefert.
- Jede Fertigspritze mit 3 ml HyLink® enthält:

Vernetztes Hyaluronat	30,0 mg
Natriumchlorid	24,3 mg
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat	0,89 mg
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1,93 mg
Wasser für Injektion	quantum satis bis 3,0 ml

INDIKATIONEN

- Idiopathische Arthrose (OA) des Knies.

VERWENDUNGSZWECK

- HyLink® ist für die Behandlung von Schmerzen bei idiopathischer OA des Knies indiziert und soll die Schmerzen durch das viskoelastische Hydrogel in der OA des Knies verbessern. Die Dauer der Wirkung einer Injektion beträgt 26 Wochen.

VORGESEHENE PATIENTENGROPPE

- Patienten mit idiopathischer OA des Knies.

KONTRAINDIKATIONEN

- HyLink® darf nicht an Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber HyLink® oder Natriumhyaluronat-Präparate verabreicht werden.
- HyLink® darf nicht an Patienten mit schweren allergischen oder Autoimmunerkrankheiten verabreicht werden.

DOSIERUNG

- HyLink® ist ein Einzeldosispräparat und sollte nur einmal pro Behandlungsverlauf injiziert werden. Die Dosis beträgt 3 ml (eine Spritze) pro Kniegelenk intraartikulär.

VERABREICHUNG

- HyLink® sollte nur von einem befugten Arzt oder von einer befugten Person injiziert werden.
- Es sind keine zusätzlichen Schulungen erforderlich.
- Prüfen Sie das auf der Verpackung angegebene Verfallsdatum.
- Verwenden Sie das Produkt nicht nach Ablauf des Verfallsdatums.
- HyLink® muss bei Raumtemperatur eingespritzt werden. HyLink® muss im Bedarfsfall aus dem Kühlschrank entfernt und ca. 30-60 Minuten bei Raumtemperatur vor der Injektion aufbewahrt werden.
- Strenge aseptische Verwaltungsmaßnahmen müssen befolgt werden.
- Falls Gelenkerguss vorhanden ist, muss dieser vor der HyLink® Injektion mit einer 18-20 G-Nadel entfernt werden. Bewahren Sie die Nadelplatzierung im Gelenk während der Trennung der Spritze, um Gelenkerguss zu beseitigen. Entsorgen Sie die Spritze mit dem entnommenen Gelenkerguss. Zur Entfernung von Erguss und zur Injektion von HyLink® darf nicht die gleiche Spritze verwendet werden.
- Die Injektion von subkutanem Lidocain oder einem ähnlichen Lokalanästhetikum kann vor der Injektion von HyLink® erfolgen.
- Ziehen Sie den Blister-Tyvek®-Deckel von der Blisterpackung ab und entfernen Sie die Spritze.
- Entfernen Sie vorsichtig die Schutzkappe der Spritze und schließen Sie die Spritze aseptisch an einer 18-20 G-Nadel an. Um einen dichten Sitz zu gewährleisten und Leckagen während der Verabreichung (oder Injektion) zu vermeiden, sichern Sie die Nadel, indem Sie den Luer-Anschluss gut festhalten. Wenn Erguss vorher entfernt wurde, verbinden Sie die Spritze mit der bereits im Gelenk befindlichen Nadel. Drehen Sie die Spritzenkappe, bevor Sie sie herausziehen, um Produktleckagen zu minimieren.
- injizieren Sie HyLink® in das Kniegelenk durch die Nadel mit aseptischen Injektionstechnik.
- injizieren Sie die vollen 3 ml HyLink® in das Knie. Wenn die Behandlung auf beiden Knien verabreicht wird, verwenden Sie für jedes Knie eine separate HyLink®-Spritze.
- Zur Injektion in die Kniegelenkkavität wird die Kanüle horizontal oder leicht nach unten geneigt in die Lücke zwischen Patella und Femur in das Gelenk eingeführt. Ein leichter Widerstand ist oft spürbar, wenn die Kanüle das Gelenkkapsel durchdringt.
- Entsorgen Sie die Spritze, die Nadel und unbenutztes HyLink® gemäß der Richtlinie für die ordnungsgemäße Entsorgung von infektiösen Abfällen.

WARNHINWEISE

- HyLink® darf nur mit Vorsicht verwendet werden, wenn im Bereich der Injektionsstelle des Patienten Infektionen oder Hautveränderungen vorliegen.
- Bei Patienten, die auf irgendwelche Medikamente überempfindlich reagieren, muss HyLink® mit Vorsicht angewendet werden.
- Bei Patienten mit Blutungsneigung muss HyLink® mit Vorsicht angewendet werden.
- HyLink® soll mit Vorsicht anzuwenden, wenn an dem Bein, in das injiziert werden ist, lymphatische oder venöse Abflussstörungen vorliegen.
- Benutzen Sie nicht gleichzeitig Desinfektionsmittel, die quaternäre Ammoniumsalze (z. B. Benzalkoniumchlorid) für die Hautpräparation enthalten, da in ihrer Gegenwart Natriumhyaluronat ausfallen kann. Desinfektionsmittel wie z.B. Povidon-Jod werden empfohlen.
- HyLink® darf nicht intravaskulär injiziert werden.

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Strenge aseptische Verwaltungsmaßnahmen müssen befolgt werden.
- Falls Gelenkerguss vorhanden ist, muss dieser vor der HyLink® Injektion entfernt werden.
- Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Verwendung von HyLink® in anderen Gelenken als dem Knie und für andere Bedingungen als OA wurde nicht nachgewiesen.
- Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Verwendung von HyLink® zusammen mit anderen intraartikulären Injektionsstoffen wurde nicht nachgewiesen.
- Seien Sie vorsichtig, wenn Sie HyLink® in Patienten injizieren, die allergisch auf Zimt reagieren.
- Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Verwendung von HyLink® in stark entzündeten Kniegelenken wurde nicht nachgewiesen.
- injizieren Sie HyLink® nicht extra-artikulär oder in das synoviale Gewebe und die Kapsel.
- STERILE INHALTE. Die Fertigspritze ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Der Inhalt der Spritze muss sofort nach dem Öffnen der Verpackung verwendet werden. Entsorgen Sie jegliches unbenutztes HyLink®.
- Verwenden Sie HyLink® nicht, wenn die Blisterpackung geöffnet oder beschädigt ist oder Risse oder Brüche in der Fertigspritze vorhanden sind.
- Weil eine bestehende Entzündung durch die Injektion verschlimmert werden kann, muss eine schwere in einem osteoarthritischen Knie bestehende Entzündung vor der HyLink®-Injektion gelindert werden.
- Verwenden Sie HyLink® nicht nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums.
- Wie bei jedem invasiven Eingriff wird empfohlen, dass der

Patient innerhalb von 48 Stunden nach der Behandlung mit der intraartikulären Injektion von HyLink® keine anstrengenden Aktivitäten (wie Joggen, Tennis, andere aktive Sportarten, schweres Heben) ausführt oder sich länger anhaltenden Belastungen (wie etwa Stehen für länger als eine Stunde) aussetzt.

VERWENDUNG IN BESTIMMTEN POPULATIONEN

- Schwangerschaft: Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von HyLink® bei schwangeren Frauen wurde nicht nachgewiesen.
- Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob HyLink® in die Muttermilch übertritt. Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von HyLink® bei lactierenden Frauen wurde nicht nachgewiesen.
- Pädiatrie: Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von HyLink® bei pädiatrischen Patienten wurde nicht nachgewiesen.
- OA-Schwere: Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von HyLink® bei Patienten mit Kellgren-Lawrence-Bewertung von 4 wurde nicht nachgewiesen.
- Körpergewicht: Die Sicherheit und Leistungsfähigkeit von HyLink® bei Patienten mit Fettleibigkeit (Body-Mass-Index >35) wurde nicht nachgewiesen.
- OA-Typ: Die Leistungsfähigkeit von HyLink® bei beiposttraumatischen OA-Patienten wurde nicht nachgewiesen.

LEISTUNGSFÄHIGKEIT

- Schmerzlinderung und Verbesserung der Gelenkfunktion über einen Zeitraum von 3 bis 13 Wochen bzw. Schmerzlinderung 26 Wochen nach der ersten Injektion.
- Basierend auf den Ergebnissen klinischer Untersuchungen von SI-6606/01¹ erwies sich HyLink® in Woche 3 bis 13 nach der ersten Injektion als wirksam. Für die primäre Ergebnismessung wurden die WOMACTM VASTM-Schmerz-Subscores verwendet, die sich sowohl in Woche 13 als auch über den Zeitraum von 3 bis 13 Wochen nach der ersten Injektion als signifikant herausstellten ($P < 0,05$). HyLink® zeigte gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu den PBSTM-Gruppen über einen Zeitraum von 3 bis 13 Wochen nach der ersten Injektion statistisch signifikante Verbesserungen in den WOMAC VAS-Funktion-Subscores, dem WOMAC VAS-Gesamtscore und der ärztlichen Gesamtbewertung ($P < 0,05$). Die Rate der OMERACT-OARS-Responderkriterien⁽⁶⁾ in der HyLink®-Gruppe zeigte sich zwischen Woche 6 und 13 nach der ersten Injektion als statistisch signifikant gegenüber der PBS-Gruppe.
- Basierend auf den Ergebnissen einer erneuten Analyse der klinischen Untersuchung Gel/1133 erwies sich eine einzelne Injektion von HyLink® nach einem Zeitraum von 26 Wochen ausgehend von der ersten Injektion bei der Schmerzlinderung der idiopathischen OA des Knies im Vergleich zu einer Injektion mit PBS sowohl bei den WOMAC-VAS-Schmerz-Subscores als auch beim VAS-Schmerzscore des 50-Fuß-Gehtests als signifikant wirksamer ($P = 0,0061$).

⁽⁶⁾WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

⁽⁹⁾VAS: Visuelle Analogskala.

⁽⁶⁾PBS: Phosphatgepufferte Salzlösung.

⁽⁶⁾OMERACT-OARS-Responderkriterien: Abkürzung für „Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International“. Diese Kriterien geben die Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert bei WOMAC-Subscores für Schmerzen oder körperlichen Funktionen von ≥ 50 % mit einer absoluten Veränderungen von ≥ 20 mm an (als „Responderkriterien“ bezeichnet).

KLINISCHE VORTEILE

- Schmerzlinderung und Verbesserung der Gelenkfunktion über einen Zeitraum von 3 bis 13 Wochen bzw. Schmerzlinderung 26 Wochen nach der ersten Injektion.
- Basierend auf der klinischen Untersuchung SI-6606/01¹ zeigte HyLink® über einen Zeitraum von 3 bis 13 Wochen nach der ersten Injektion statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber seinem Ausgangswert im Vergleich zu den PBS-Gruppen im WOMAC-Schmerz-Subscore, dem WOMAC-Funktion-Subscore und dem WOMAC-Gesamtscore sowie der ärztlichen Gesamtbewertung ($P < 0,05$).
- Auf Grundlage einer erneuten Analyse der klinischen Untersuchung Gel/1133 resultierte HyLink® im Vergleich zu PBS in einer statistisch signifikanten Verbesserung des Ausgangswerts des WOMAC-Schmerz-Subscores nach einem Zeitraum von 26 Wochen im Anschluss an die erste Injektion ($P = 0,0061$).

UNERWÜNSCHTE NEBENWIRKUNGEN

Berichtete unerwünschte Nebenwirkungen:

Während der klinischen Untersuchungen wurde über die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen berichtet.

Umfrage Nr.	Unerwünschte Nebenwirkungen
SI-6606/01 ¹ (N=249)	Gelenkschwellung (14,1%), Gelenkerguss (11,2%), Artralgie (7,6%), Schmerzen an der Injektionsstelle (2,0%), Gelenksteifheit (0,8%), Muskelschwäche (0,8%), Schwindel (0,8%), Erythem (0,8%), Erguss (0,4%), Bluterguss an der Injektionsstelle (0,4%), Erythem an der Injektionsstelle (0,4%), Schwellung (0,4%), Alanin-Aminotransferase erhöht (0,4%), Anzahl weißer Blutkörperchen erhöht (0,4%), Rückenschmerzen (0,4%), Muskelspasmen (0,4%), Synovitis (0,4%), Spannungskopfschmerz (0,4%), Hautausschlag (0,4%), juckender Hautausschlag (0,4%), Bluthochdruck (0,4%)
Gel/1132 ² (N=199)	Arthalgie (9,0%), Gelenkschwellung (8,5%), Gelenkerguss (7,0%), Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle (1,5%), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (0,5%), Bluthamstoff erhöht (0,5%), Brennen (0,5%), Prellung (0,5%), Erguss (0,5%), Blutergüsse an der Injektionsstelle (0,5%), Reaktion an der Injektionsstelle (0,5%), warme Gelenke (0,5%), Migräne (0,5%), Muskelschwäche (0,5%), Schwellung (0,5%), Abnahme der weißen Blutkörperchen (0,5%)
Gel/1133 Doppelblinde Phase (N=404)	Arthalgie (3,2%), Gelenkschwellung (1,7%), Gelenkerguss (1,0%), Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle (1,0%), Gelenkschwellung an der Injektionsstelle (0,5%), Erguss an der Injektionsstelle (0,2%), Gelenkkrämpfe (0,2%), Gelenksteifheit (0,2%), Ödem peripher (0,2%), Urtikaria (0,2%)
Gel/1133 Offene Phase (N=644)	Arthalgie (3,1%), Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle (1,4%), Kopfschmerzen (0,5%), Gelenkschwellung an der Injektionsstelle (0,5%), Gelenkschwellung (0,5%), Präsynkopie (0,3%), Schwindel (0,3%), Angstzustände (0,2%), Schwindel (0,2%), Gelenkerguss (0,2%), Bewegungsumfang des Gelenks verringert (0,2%)

In den klinischen Untersuchungen gab es im Zusammenhang mit HyLink®-Injektionen weder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch pseudoseptische Reaktionen. Vorübergehende Schmerzen, Schwellungen und/oder Erguss des behandelten Gelenks können nach der intraartikulären Injektion von HyLink® auftreten. Diese Symptome verschwinden in der Regel von alleine oder mit konservativer Behandlung. Nach der Markteinführung wurden im Zusammenhang mit dem Injektionsverfahren Infektionen der Injektionsstelle berichtet.

Potenzielle unerwünschte Nebenwirkungen:

Nach Markterfahrungen mit anderen Natriumhyaluronat-Präparaten sind weltweit nur selten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit vorübergehender Hypotonie (plötzlicher Blutdruckabfall) berichtet

worden, die alle entweder spontan oder nach konservativer Behandlung abklangen.

Hinweis: Wenn ein schwerwiegender Zwischenfall im Zusammenhang mit HyLink® aufgetreten ist, muss er dem autorisierten Vertreter, dem Marktführer, dem Hersteller oder der zuständigen Behörde gemeldet werden.

LIEFERUNGSZUSTAND

- HyLink® wird in einer 3 ml-Einweg-Fertigspritze aus Glas mit einem Inhalt von 3 ml HyLink® geliefert.
- Der Inhalt der Spritze ist steril.
- Das Produkt besteht nicht aus Naturkautschuklatex.

VERFALLSDATUM UND LAGERUNG

- Das Verfallsdatum ist auf dem Etikett und der Verpackung angegeben.
- In der Originalverpackung bei einer Temperatur von 1 °C - 25 °C lagern.
- NICHT EINFRIEREN.

en

HyLink® INSTRUCTIONS FOR USE

DESCRIPTION

- HyLink® is a sterile, transparent and viscoelastic hydrogel composed of cross-linked hyaluronate, a derivative of highly purified sodium hyaluronate (hyaluronan) extracted from bacterial fermentation.
- Hyaluronan is a polysaccharide containing repeating disaccharide units of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine. In HyLink®, strands of hyaluronan are bound to each other via dimers of cinnamic acid resulting in increased viscoelasticity.
- HyLink® is delivered in a single-use, prefilled disposable glass syringe.
- This prefilled syringe is composed of a rubber piston [butyl rubber: latex free], rubber tip cap [butyl rubber: latex free], finger grip and plunger rod and is packaged in a molded plastic A-PET film blister with a Tyvek® lid.
- Each prefilled syringe with 3 mL of HyLink® contains:

Cross-linked Hyaluronate	30.0 mg
Sodium Chloride	24.3 mg
Disodium Phosphate Dodecahydrate	0.89 mg
Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate	1.93 mg
Water for Injection	q.s. to 3.0 mL

INDICATIONS

- Idiopathic osteoarthritis (OA) of the knee.

INTENDED PURPOSE

- HyLink® is indicated for the treatment of pain in idiopathic OA of the knee and is intended to improve the pain by supplementing the viscoelastic hydrogel in OA of the knee. The duration of the effect of an injection is 26 weeks.

INTENDED PATIENT POPULATION

- Patients with idiopathic OA of the knee.

CONTRAINDICATIONS

- Do not administer HyLink® to patients with known hypersensitivity (allergy) to HyLink® or sodium hyaluronate preparations.
- Do not administer HyLink® to patients with severe allergic or autoimmune diseases.

DOSAGE

- HyLink® is a single dose preparation and should only be injected once per treatment course. The dose is 3 mL (one syringe) per knee joint intra-articularly.

ADMINISTRATION

- HyLink® should only be injected by an authorized physician or by an authorized person in accordance with local legislation.
- No additional training is required.
- Check the use-by date indicated on the package.
- Do not use after the use-by date.
- HyLink® must be injected at room temperature. HyLink® must be removed from the refrigerator, where applicable, and kept at room temperature for approximately 30-60 minutes prior to injection.
- Strict aseptic administration technique must be followed.
- Remove joint effusion, if present, through an 18-20 G needle before injecting HyLink®. Maintain needle placement in the joint while disconnecting the syringe used to relieve joint effusion. Discard the syringe containing the removed joint effusion. The same syringe should not be used for both removing effusion and injecting HyLink®.
- Injection of subcutaneous lidocaine or similar local anesthetic may be performed prior to injection of HyLink®.
- Peel off the blister Tyvek® lid from the blister package and remove the syringe.
- Carefully remove the tip cap of the syringe and aseptically attach the syringe to an 18-20 G needle. To ensure a tight seal and to prevent leakage during administration (or injection), secure the needle tightly while firmly holding the luer lock. If effusion was previously removed, connect the syringe to the needle already placed in the joint. Twist the tip cap before pulling it off to minimize product leakage.
- Inject HyLink® into the knee joint through the needle using aseptic injection technique.
- Inject the full, 3 mL of HyLink®, into the knee. If treatment is being administered to both knees, use a separate syringe of HyLink® for each knee.
- For knee joint cavity injection, insert the needle horizontally or slightly downwards in the joint in the gap between the patella and femur. A slight resistance may often be felt as the needle goes through the joint capsule.
- Discard the syringe, the needle and any unused HyLink® in accordance with the institution's policy for infectious waste disposal.

WARNINGS

- HyLink® should be used with caution in patients with infections or skin diseases in the area of the injection site.
- HyLink® should be used with caution if patients have hypersensitivity to any medications.
- HyLink® should be used with caution in patients with systemic bleeding disorders.
- HyLink® should be used with caution in patients with lymphatic or venous stasis in the leg to be injected.
- Do not concomitantly use disinfectants containing quaternary ammonium salts (e.g. benzalkonium chloride) for skin preparation because sodium hyaluronate can precipitate in their presence. Disinfectants such as povidone-iodine are recommended.
- Do not inject HyLink® intravascularly.

PRECAUTIONS

- Strict aseptic administration technique must be followed.
- Remove joint effusion, if present, before injecting HyLink®.
- The safety and performance of the use of HyLink® in joints other than the knee and for conditions other than OA have not been established.
- The safety and performance of the use of HyLink® concomitantly with other intra-articular injectable have not been established.
- Use caution when injecting HyLink® into patients who are allergic to cinnamons.
- The safety and performance of the use of HyLink® in severely inflamed knee joints have not been established.
- Do not inject HyLink® extra-articularly or into the synovial tissue and capsule.
- STERILE CONTENTS: The prefilled syringe is intended for single use. The contents of the syringe must be used immediately once the packaging is opened. Discard any unused HyLink®.
- Do not use HyLink® if the blister package has been opened or damaged, or if there are cracks or breakage in the prefilled syringe.
- Severe joint inflammation in the osteoarthritic knee should be alleviated before injecting HyLink®, as the inflammation may be aggravated by injection.
- Do not use HyLink® after the use-by date indicated on the package.
- As with any invasive joint procedure, it is recommended that the patient avoid any strenuous activities (such as jogging, tennis, other active sports, heavy lifting) and prolonged weight-bearing activities (such as standing for more than one hour) within 48 hours after treatment with the intra-articular injection of HyLink®.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: The safety and performance of HyLink® have not been established in pregnant women.
- Lactation: It is not known if HyLink® is excreted in human milk. The

safety and performance of HyLink® have not been established in lactating women.

- Pediatrics: The safety and performance of HyLink® have not been demonstrated in pediatric patients.
- OA severity: The safety and performance of HyLink® have not been demonstrated in patients with a Kellgren-Lawrence Score of 4.
- Body Weight: The safety and performance of HyLink® have not been demonstrated in obese patients (Body Mass Index >35).
- OA Type: Performance of HyLink® has not been established in post-traumatic OA patients.

PERFORMANCE

Improvement in pain and function of the knee joint over 3 to 13 weeks and in pain over 26 weeks after the first injection.

- Based on the results in clinical investigations of SI-6606/01¹, HyLink® demonstrated performance by week 3 after the first injection and it lasted through week 13. WOMAC^(a) VAS^(b) pain subscores were used for the primary outcome measure and it was significant at both week 13 and over 3 to 13 weeks after the first injection (*P* <0.05). HyLink® showed statistically significant improvements from the baseline compared to that in PBS^(c) groups over 3 to 13 weeks after the first injection in WOMAC VAS function subscores, WOMAC VAS total score and physician global evaluation (*P* <0.05). The rate of OMERACT-OARSI strict responders^(d) in the HyLink® group was statistically significant over the PBS group from 6 to 13 weeks after the first injection.
- Based on the re-analyses results of Gel/1133 clinical investigation, a single injection of HyLink® demonstrated significantly more effective than PBS for the reduction of pain in the idiopathic OA of the knee at 26 weeks after the first injection both in WOMAC VAS pain subscores and 50-foot walk test VAS Pain score (*P* = 0.0061).

^(a)WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

^(b)VAS: visual analog scale.

^(c)PBS: phosphate buffered saline.

^(d)OMERACT-OARSI strict responders: defined by Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International as improvements from baseline in WOMAC pain or physical function subscores ≥50% with absolute changes ≥20 mm (termed "strict responders").

CLINICAL BENEFITS

Improvement in pain and function of the knee joint: over 3 to 13 weeks and in pain over 26 weeks after the first injection.

- Based on the SI-6606/01¹ clinical investigation, HyLink® showed statistically significant improvements from the baseline in HyLink® compared to that in PBS groups over 3 to 13 weeks after the first injection in WOMAC pain subscores, WOMAC function subscores, WOMAC total score and physician global evaluation (*P* <0.05).
- Based on the re-analyses results of Gel/1133 clinical investigation, HyLink® resulted in a statistically significant improvement from the baseline WOMAC pain subscores compared with PBS at 26 weeks after the first injection (*P* = 0.0061).

UNDESIRABLE SIDE-EFFECTS

Reported Undesirable Side-effects:

The following undesirable side-effects have been reported during clinical investigations.

Investigation No.	Undesirable Side-Effects
SI-6606/01 ¹ (N=249)	Joint swelling (14.1%), Joint effusion (11.2%), Arthralgia (7.6%), Injection site pain (2.0%), Joint stiffness (0.8%), Muscular weakness (0.8%), Dizziness (0.8%), Erythema (0.8%), Effusion (0.4%), Injection site bruising (0.4%), Injection site erythema (0.4%), Swelling (0.4%), Alanine aminotransferase increased (0.4%), White blood cell count increased (0.4%), Back pain (0.4%), Muscle spasms (0.4%), Synovitis (0.4%), Tension headache (0.4%), Rash (0.4%), Rash pruritic (0.4%), Hypertension (0.4%)
Gel/1132 ² (N=199)	Arthralgia (9.0%), Joint swelling (8.5%), Joint effusion (7.0%), Injection site pain (1.5%), Blood alkaline phosphatase increased (0.5%), Blood urea increased (0.5%), Burning sensation (0.5%), Contusion (0.5%), Effusion (0.5%), Injection site bruising (0.5%), Injection site reaction (0.5%), Joint warmth (0.5%), Migraine (0.5%), Muscular weakness (0.5%), Swelling (0.5%), White blood cell count decreased (0.5%)
Gel/1133 Double-blind Phase (N=404)	Arthralgia (3.2%), Joint swelling (1.7%), Joint effusion (1.0%), Injection site joint pain (1.0%), Injection site joint swelling (0.5%), Injection site effusion (0.2%), Joint crepitation (0.2%), Joint stiffness (0.2%), Oedema peripheral (0.2%), Urticaria (0.2%)
Gel/1133 Open-label Phase (N=644)	Arthralgia (3.1%), Injection site joint pain (1.4%), Headache (0.5%), Injection site joint swelling (0.5%), Joint swelling (0.5%), Presyncope (0.3%), Procedural dizziness (0.3%), Anxiety (0.2%), Dizziness (0.2%), Joint effusion (0.2%), Joint range of motion decreased (0.2%)

There were neither serious adverse events nor pseudoseptic reactions related to HyLink® injections in the clinical investigations. Transient pain, swelling, and/or effusion of the treated knee joint may occur after intra-articular injection of HyLink®. These events are usually resolved on their own or with conservative treatment. Injection site infections associated with the injection procedure were reported during the post-market experience.

Potential Undesirable Side-effects:

According to post-market experience of other sodium hyaluronate preparations, anaphylactic/anaphylactoid reactions accompanied by transient hypotension (sudden drop in blood pressure), have been rarely reported worldwide and all resolved either spontaneously or after conservative treatment.

Note: If any serious incident occurred in relation to HyLink®, it should be reported to the Authorized Representative, Market Distributor, Manufacturer or Competent authority.

HOW SUPPLIED

- HyLink® is supplied in a 3 mL, disposable, prefilled glass syringe containing 3 mL of HyLink®.
- The contents of the syringe are sterile.
- The product is not made with natural rubber latex.

USE-BY DATE AND STORAGE

- The use-by date is indicated on the labelling and the package.
- Store in the original package at a temperature of 1°C – 25°C.
- DO NOT FREEZE.

REFERENCES

¹ Strand V. et al., A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 20: 350-6, 2012.

² Strand V. et al., Effectiveness and safety of a multicenter extension and retreatment trial of Gel-200 in patients with knee osteoarthritis. Cartilage. 3: 297-304, 2012.



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, The Netherlands

Importer :



TRB CHEMEDICA S.R.L.
Via Mauro Macchi 27, 20124 Milano, Italy
email: contact@trbchemedica.it



SEIKAGAKU CORPORATION

6-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0005, Japan
Telephone: +81-3-5220-8974
www.seikagaku.co.jp/en

© Trademark of SEIKAGAKU CORPORATION, Japan



0123

Summary of safety and clinical performance

Summary of safety and clinical performance (SSCP) for HyLink is available in the European database on medical devices (Eudamed). The Eudamed public website: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>. Basic UDI-DI: 4987541HyLinkW5 is used to search and find the SSCP for HyLink in the Eudamed.

LIST OF SYMBOLS

Symbols	Descriptions
	Authorized representative in the European Community
	Importer
	Manufacturer
	Unique Device Identifier
	Sterilized using steam or dry heat. Sterile fluid path.
	Single sterile barrier system with protective packaging outside
	Do not re-use
	Consult instructions for use
	Caution
	Do not use if the package is opened or damaged
	Temperature limit
	Medical Device
	Batch code
	Use-by date
	Month and year of manufacture
	CE mark (compliance with Regulation (EU) 2017/745)
	Reference