

DUROLANE[®]
hyaluronic acid, stabilized single injection

 bioventus[®]

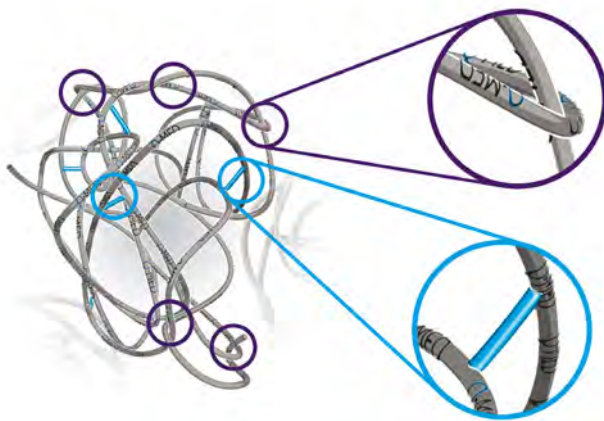
De eerste Sinds 2001*
enkelvoudige
injectie voor
pijnverlichting
bij artrose

*In 2001 voor het eerst in de Europese Unie geïntroduceerd

DUROLANE[®] is een geavanceerde en unieke NASHA[®]-technologie¹

DUROLANE is een therapie gebaseerd op gestabiliseerd niet-dierlijk hyaluronzuur acid (HA) voor de intra-articulaire behandeling van lichte tot matige artrose in alle gewrichten ongeacht hun afmeting.²

In DUROLANE wordt gebruikgemaakt van een geavanceerde en unieke NASHA-technologie waardoor HA een unieke gelkraalstructuur krijgt. De gepatenteerde* stabilisatietechniek zorgt ervoor dat het van nature gecrosslinkte en complexe HA-netwerk intact blijft door de introductie van een zeer beperkt aantal synthetische kruiselingse verbindingen, waardoor de modificatie minimaal is.



NASHA-structuur

Complexiteit van HA-ketens (natuurlijke kruiselingse verbindingen)

BDDE (1,4-butanediol-diglycidylether) -linker

Gestabiliseerd HA: 1% stabilisatie vormt een flexibel moleculair netwerk dat bestand is tegen fysiologische afbraak.³

*Patent beschikbaar in bepaalde landen

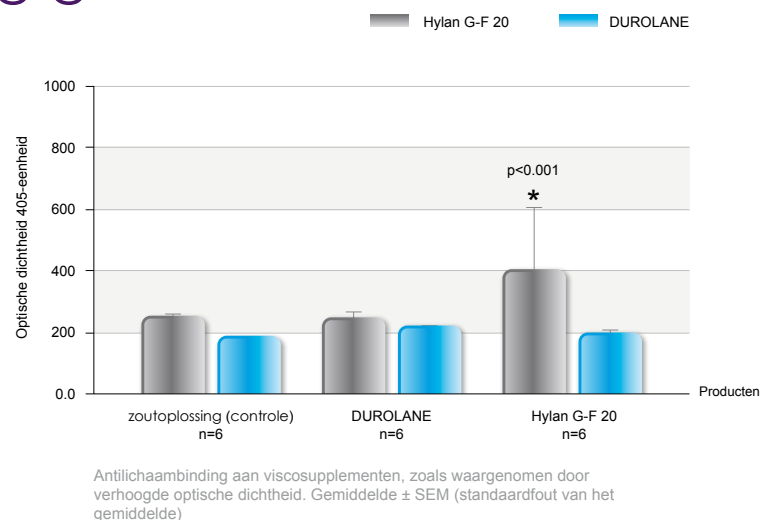
Bij toepassing van een laterale, midpatellaire injectietechniek in het gestrekte been voor intra-articulaire naaldplaatsing in een knie zonder effusie is een nauwkeurighedspercentage gemeld van 93%.¹⁷

Een geschiedenis van veilig gebruik⁵

DUROLANE genereert geen productspecifieke antilichamen⁶

Bij muizen werden onderhuids in een luchtzakje verschillende HA-producten geïnjecteerd. Vervolgens werden er bloedmonsters afgenomen om te testen op de aanmaak van antilichamen.

- De antilichaamspiegels in het bloed van dieren die met DUROLANE waren behandeld, verschilden niet van die van de controles
- DUROLANE veroorzaakte geen systemische immuunrespons
- De antilichaamspiegels in het bloed van dieren die met Hylan G-F 20 waren behandeld, waren significant hoger ($p < 0,001$) dan bij behandeling met fysiologische zoutoplossing of DUROLANE
- Hylan G-F 20 veroorzaakte een systemische immuunrespons



Aanzienlijke en langdurige voordelen voor patiënten^{4,7} met artrose in heupen of knieën⁵



Effectiviteit in vergelijking met corticosteroiden¹⁶

Een gerandomiseerd, geblindeerd onderzoek waarin één injectie met HA werd vergeleken met één injectie met een corticosteroid voor artrosepijn in de knie.

- Het responspercentage (patiënten, %) voor pijnverlichting met DUROLANE zoals gemeten op de WOMAC-pijnschaal, bleek in een periode van 12 weken niet inferieur te zijn aan de pijnverlichting bereikt met methylprednisolon.
- Afgaande op de verbetering vanaf baseline blijkt dat bij behandeling met een enkelvoudige injectie met DUROLANE of het steroïde methylprednisolon bij 26 weken de werking van DUROLANE langer aanhoudt ($p = 0,034$).

Effectiviteit in de heup

Significante ($p < 0,05$) verbeteringen bij zes maanden na injectie bij fluoroscopische controle:⁷

- Veertig patiënten met heupartrose werden behandeld met een enkelvoudige intra-articulaire injectie met DUROLANE.
- Pijn bij lopen, algehele beoordeling van de patiënt, WOMAC A & B namen significant af tussen baseline en zes maanden.
- 71% werd geclassificeerd als OMERACT-OARSI-responderen.

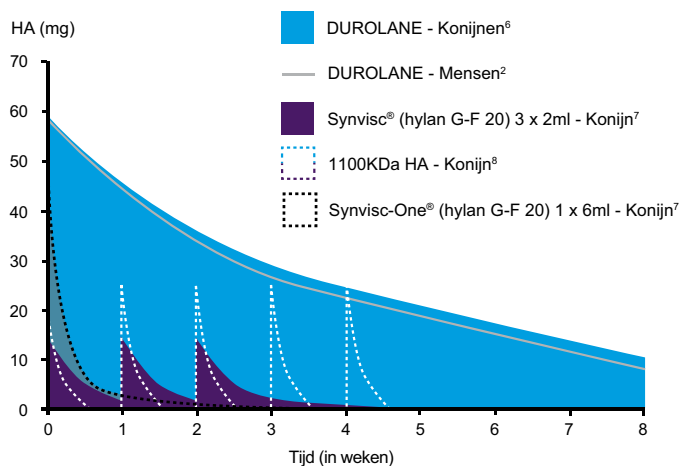


Ontwikkeld voor langdurig effect¹

Voor DUROLANE wordt gebruik gemaakt van een unieke en geavanceerde NASHA-technologie waardoor het langer in het gewricht aanwezig blijft^{8,9}

Uit gegevens van onderzoeken bij mens en dier blijkt dat:

- DUROLANE een halfwaardetijd heeft van 4 weken of 32 dagen in het gewricht bij een behandelingschema met enkelvoudige injecties^{8,9}
- DUROLANE een langere halfwaardetijd heeft dan niet-gestabiliseerd hyaluronzuur (HA) en gecrosslinkt Synvisc® (Hylan G-F 20)^{10,11}

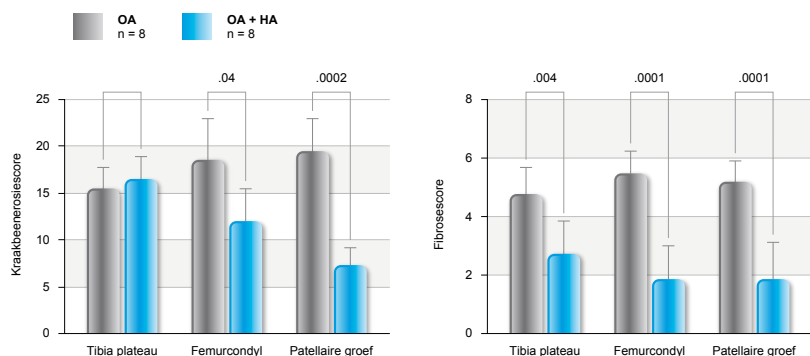


Grafieken gebaseerd op de eliminatie van hyaluronzuur (HA) uit de gewrichtspleet van konijnen als functie van de tijd voor DUROLANE⁶ vergeleken met de geëxtrapoleerde gegevens voor de tijd dat Hylan G-F 20⁷ en laagmoleculair HA⁸ in het gewricht aanwezig waren in een vergelijkbaar model met konijnen. DUROLANE-waarden berekend op basis van de verwachte klaring van één injectie met 3 ml (20 mg/ml). Hylan G-F 20-waarden berekend op basis van de verwachte klaring van één injectie met 6 ml (gelijk aan Synvisc-One⁷) of drie injecties van 2,0 ml (gelijk aan een behandelingschema van drie injecties met Synvisc⁷) van HA met 16 mg/ml in een model met konijnen.⁷ Zoals uit de grafiek blijkt, komen de gegevens voor DUROLANE bij de mens goed overeen met het model met konijnen.⁶

* Momenteel zijn er voor zover bekend geen aanwijzingen voor een verband tussen de verblijftijd van HA in een gewricht en de veiligheid of werkzaamheid van HA voor behandeling van een gewricht.

Preklinisch bewijs voor de werkzaamheid van DUROLANE

In een diermodel voorkwam DUROLANE progressie van knieartrose¹²

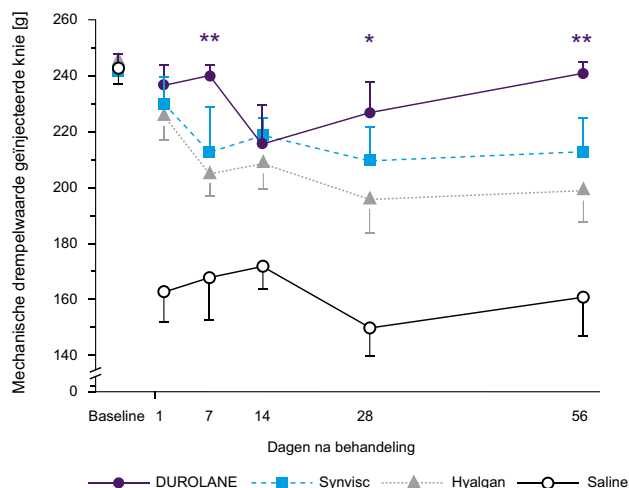


Joint Tissue Pathology-scores die de beschermende effecten van profylactisch hyaluronan (HA) op gewrichtsartrose bij muizen weergeven. (a) Kraakbeenerscores en (b) fibroscores voor de groep met artrose (n = 8 ± standaarddeviatie) en de groep met artrose + DUROLANE (n = 8 ± standaarddeviatie) illustreren de statistische significantie en locatiespecifieke effecten van DUROLANE op de pathologie van artrose bij muizen.

In een artrosemodel:

- Injectie met DUROLANE beschermde gewrichten tegen zowel femorale kraakbeenerosie als tibiale en femorale weefselfibrose (zie grafiek)
- DUROLANE handhaafde de loopcyclus (standtijd) ten opzichte van de cyclus die werd waargenomen vóór het experiment, terwijl met fysiologische zoutoplossing behandelde dieren een verslechtering van de loopcyclus vertoonden, zoals waargenomen aan de hand van een verlengde standtijd.
- Zowel bij de injectie met DUROLANE als met de fysiologische zoutoplossing was de allodyniescore lager, maar het effect van DUROLANE was duidelijker en langduriger dan van fysiologische zoutoplossing.

DUROLANE bood superieure pijnverlichting in vergelijking met Synvisc® in een diermodel voor kniegewrichtspijn¹³



DUROLANE werd vergeleken met andere preparaten met HA* en een fysiologische zoutoplossing als controle:

- De controle met fysiologische zoutoplossing was het minst effectief wat betreft pijnverlichting, zoals aangetoond door de lichtste druk die op het kniegewricht na de injectie moest worden uitgeoefend om een respons op te wekken.
- De pijnverlichting die met DUROLANE werd bereikt, was op meerdere tijdpunten aanzienlijk beter dan met niet-gemodificeerd natriumhyaluronaat en Hylan G-F 20 (* p < 0,05; ** p < 0,01)
- In dit diermodel voor kniepijn gaf een enkelvoudige injectie met DUROLANE tot 56 dagen pijnverlichting

Mechanische drempelwaarden (gemiddelden ± SEM) voor het betreffende lichaamsdeel De gemiddelde kracht die leidde tot terugtrekking in de groep met morfine was 246,3 g. Basis = Baseline-testen.

De primaire mechanische pijn drempel werd beoordeeld na een injectie met pijninducerende middelen door toenemende druk uit te oefenen op het kniegewricht van het proefdier, na een enkelvoudige injectie met NASHA (50 µl, n = 11), Hylan G-F 20 (100 µl, n = 9) en natriumhyaluronaat (33 µl, n = 11). Hoewel bij de dieren behandeld met een fysiologische zoutoplossing vanaf dag 1 een sterke daling in de mechanische drempelwaarden werd gevonden, vertoonden alle verbindingen met hyaluronzuur antinociceptieve eigenschappen. Deze waren het duidelijkst voor NASHA en Hylan G-F 20, die superieur waren aan niet-gemodificeerd natriumhyaluronaat, met name in de latere stadia.

* De gebruikte middelen waren onder meer: NASHA (DUROLANE), Hylan G-F 20 (Synvisc®) en niet-gemodificeerd natriumhyaluronaat (Hyalgan®).

OPMERKING: de klinische dosering van Hyalgan® is drie of vijf injecties. In het model wordt enkelvoudige injectie toegepast.

Effectieve verlichting van artrosepijn met één veilige behandeling¹⁴⁻¹⁶

DUROLANE is een behandeling op basis van een enkelvoudige injectie voor de verlichting van artrosepijn in specifieke kleine en grote gewrichten.² De behandeling is gebaseerd op een veilige en bewezen technologie die gebruikmaakt van gestabiliseerd hyaluronzuur, NASHA. Hyaluronzuur (HA) is een van nature voorkomend molecuul dat in een normaal gewricht zorgt voor smering en schokdemping.

DUROLANE is een steriele, transparante visco-elastische gel die wordt geleverd in een glazen spuit van 1 ml of 3 ml met een luerlockaansluiting, verpakt in een blister.

DUROLANE bevat 20 mg/ml gestabiliseerd, niet-dierlijk hyaluronzuur (NASHA) in een gebufferde fysiologische natriumchlorideoplossing met pH7.

DUROLANE is een preparaat dat per behandeling slechts één keer als een enkelvoudige dosis mag worden geïnjecteerd.

DUROLANE is geïndiceerd* voor de symptomatische behandeling van lichte tot matige artrose.

- Afgaande op de verbetering vanaf baseline is gebleken dat bij 26 weken het effect van een enkelvoudige injectie met DUROLANE langer aanhield dan met het steroid methylprednisolon ($p = 0,034$).¹⁶
- Patiënten aan wie twee injecties van DUROLANE waren toegediend, vertoonden bij 26 weken – voorafgaand aan de tweede injectie – een afname in de WOMAC-pijnscore van 38% ten opzichte van baseline en van bijna 50% bij 52 weken.¹⁶
- Na de tweede injecties van DUROLANE zijn er geen allergische reacties waargenomen.¹⁶

Productinformatie

Productcode:

- DUROLANE (3 ml) 1082010
- DUROLANE (1 ml) 1082004



* Samenvatting van de gebruiksindicaties

DUROLANE (3 ml): symptomatische behandeling van lichte tot matige artrose in knieën of heupen. Bovendien is DUROLANE binnen de EU goedgekeurd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matige artrosepijn in enkels, schouders, ellebogen, polsen, vingers en tenen.

DUROLANE SJ (1 ml): symptomatische behandeling van lichte tot matige artrosepijn in enkels, ellebogen, polsen, vingers en tenen.

Zowel DUROLANE als DUROLANE SJ is ook geïndiceerd voor pijn die ontstaat als gevolg van gewrichtsartroscopie in geval van artrose binnen drie maanden na de ingreep.

Er zijn geen bekende contra-indicaties.

U mag geen DUROLANE gebruiken als u last heeft van infecties of een huidaanandoening op de injectieplaats. DUROLANE is niet getest bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of kinderen. De risico's bestaan onder andere uit kortstondige pijn, zwellingen en/of stijfheid op de injectieplaats.

De volledige voorschrijfinformatie vindt u in de productinformatie of op www.durolane.com.

Referenties

1. Agerup B, Berg P, Åkermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs*. 2005;19(1):23-30.
2. DUROLANE Product Insert: 3ML (Dec. 2013) and SJ 1ML (Dec. 2013).
3. Edsman K, Melin H, Näsström J. A study of the ability of Durolane to withstand degradation by free radicals while maintaining its viscoelastic properties. Poster presented at: 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; February 2009; Las Vegas, NV.
4. Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3):300-6.
5. RPT-000374 Data on File MA 12414 – Report of Prior Clinical Investigations DUROLANE.
6. Wooley P, Song Z, Harrison A. Evaluation of the Biocompatibility of Durolane using the Murine Air Pouch Model. Poster presented at: 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; February 2009; Las Vegas, NV.
7. Conrozier T, Couris CM, Mathieu P, et al. Safety, efficacy and predictive factors of efficacy of a single intraarticular injection of non-animal-stabilized-hyaluronic acid in the hip joint: results of a standardized follow-up of patients treated for hip osteoarthritis in daily practice. *Arch Orthop Trauma Surg* (2009) 129:843–848.
8. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-613.
9. Edsman K, Hjelm R, Lärkner H, et al. Intra-articular Duration of Durolane after Single Injection into the Rabbit Knee. *Cartilage*. 2011; 2(4) 384–388.
10. Larsen NE, Dursema HD, Pollak CT, Skrabut EM. Clearance kinetics of a hylan-based viscosupplement after intra-articular and intravenous administration in animal models. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012; 100(2):457-466.
11. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol*. 1991; 76(1):125-134.
12. Plaas A, Li J, Riesco J, Das R, Sandy JD, Harrison A. Intraarticular injection of hyaluronan prevents cartilage erosion, periarticular fibrosis and mechanical allodynia and normalizes stance time in murine knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R46.
13. Boettger MK, Kümmel D, Harrison A, Schaible HG. 'Evaluation Of Long-Term Antinociceptive Properties Of Stabilized Hyaluronic Acid Preparation (NASHA) In An Animal Model Of Repetitive Joint Pain'. *Arthritis Research & Therapy* 13.4 (2011): R110.
14. Krockner D, Matziolis G, Tuischer J, et al. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. *Z Rheumatol*. 2006; 65(4):327-31.
15. Åkermark C, Berg P, Björkman A, Malm P. Non-Animal Stabilised Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee A Tolerability Study. *Clin Drug Invest* 2002; 22 (3): 157-166.
16. Leighton R, Åkermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis & Cartilage*. 2014;22(1):17-25.
17. Jackson D, Nicholas E, and Bradley T. 'Accuracy Of Needle Placement Into The Intra-Articular Space Of The Knee'. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 84.9 (2002): 1522-1527.

Bioventus Coöperatief U.A.

Taurusavenue 31
2132 LS Hoofddorp
Nederland

Ga voor meer informatie over uw plaatselijke distributeur en de volledige voorschrijfinformatie naar onze website.

www.durolane.com

www.BioventusGlobal.com

DUROLANE en NASHA zijn geregistreerde handelsmerken van Galderma S.A.
Het Bioventus-logo is een geregistreerd handelsmerk van Bioventus LLC.
Synvisc-One en Synvisc zijn geregistreerde handelsmerken van Genzyme Corporation.
Hyalgan is een geregistreerd handelsmerk van Fidia Farmaceutici S.p.A., Italië.

Customer Care

T: 0800 0599 (gratis)
E: customercare-international@bioventusglobal.com