

核准日期：2016年09月12日
修改日期：2017年09月26日
2021年04月14日
2021年12月03日

交联玻璃酸钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】

通用名称：交联玻璃酸钠注射液
英文名称：Cross-linked Sodium Hyaluronate Injection
汉语拼音：Jiaolianbolisuanna Zhusheye

【成份】

本品为复方制剂，为由鸡冠提取得到的玻璃酸钠经甲醛溶液处理诱发交联反应生成交联玻璃酸钠聚合物（Hylan A）和经乙烯砜交联处理的交联玻璃酸钠聚合物（Hylan B）制成的混合物。

辅料：氯化钠，磷酸二氢钠一水合物，磷酸氢二钠，注射用水

【性状】

本品为无色澄明的黏稠液体。

【适应症】

本品适用于对非药物保守治疗及单纯止痛药物治疗（如对乙酰氨基酚）疼痛缓解效果欠佳的膝骨关节炎（OA）患者。

【规格】

2 mL: 玻璃酸钠 16 mg

【用法用量】

本品以关节腔内注射的方式给药，1周1次，1次1支，总共3次注射。必须遵循无菌给药操作。

- 在每次注射前，使用18至23号针头抽出滑液或渗出液。
- 使用不同的注射器来抽出滑液和注射本品；但是必须使用同一型号针头（18至23号）。
- 拔出注射器前可旋转注射器帽，这样可尽可能地减少产品漏出。
- 为确保密封，防止注射过程中出现渗漏，注射时应当握牢注射器针头接口，使针头与注射器保持紧密连接。

使用时注意事项：

- 上针头或取下针套时不得过紧或用力过猛，这样会破坏注射器头。
- 2 mL只能全部注射至一侧膝关节。
- 如果没有观察到疼痛缓解，停止使用欣维可。

【不良反应】

- **已报告的与本品有关的不良事件**

报告的与本品相关的常见不良事件如下：

注射膝疼痛

注射膝肿胀

关节腔积液

- **潜在不良事件**

关节腔内注射（包括本品）可能发生的不良事件如下：

关节痛

关节僵硬

关节腔积液

关节肿胀

关节发热

注射部位疼痛

关节炎

关节病

步态不稳

在临床研究中确定的不良事件总结列于下面的章节中。

- **上市后经验**

本品（3次注射方案）上市后经验已表明其在使用后很少发生下列全身性事件：皮疹、荨麻疹、瘙痒、发热、恶心、头痛、头晕、寒战、肌肉痉挛、感觉异常、外周水肿、不适、呼吸困难、面色潮红和面部肿胀。极少报告注射本品（3次注射方案）之后发生血小板减少症。

报告显示出现过超敏反应，包括过敏性反应、类过敏反应、过敏性休克和血管性水肿。

- **涉及注射关节的不良事件**

临床试验：共有511位患者（559个膝关节）在本品的7项临床试验中接受了1771次注射。在接受注射后，有37位患者（占注射数2.2%，患者数7.2%）报告39次注射膝疼痛和/或肿胀。对10位患者（10个膝关节）使用了关节穿刺术进行治疗以抽出关节积液。另外2位患者（2个膝关节）接受了关节内类固醇治疗。2位患者（2个膝关节）接受了非甾体类抗炎药物（NSAIDs）治疗。其中1位患者还接受了关节穿刺术。对1位患者进行了关节镜检查治疗。其他在膝局部出现不良事件的患者未接受任何治疗或仅接受了镇痛剂。

共有157位患者在3项本品重复疗程临床试验中接受了553次注射。试验报告表明，在其第二疗程期间，有35位患者报告了总共48次在注射膝局部发生的不良事件。这些不良事件占注射数的6.3%和患者数的22.3%。相比之下，在本品单次注射疗程中，这些不良事件占注射数的2.2%和患者数的7.2%。此外，上市后的两项回顾性研究表明，在一次或多次本品重复疗程治疗期间，注射数中分别

有4.4%和8.5%的比例发生了注射膝局部的不良事件。

上市后经验：最常报告的不良事件为注射膝疼痛、肿胀和/或积液。接受关节腔内注射本品后，有数起报告出现急性炎症，特征为关节痛、肿胀、积液以及有时伴随出现关节发热和/或僵硬。对关节腔滑液的分析显示滑液无菌且无结晶。采用非甾体抗炎药物、关节腔内类固醇注射和/或关节穿刺术治疗后，几天内此反应即可得到治疗。极少情况下进行了关节镜检查。注射后积液的发生可能与患者积液史、晚期疾病和/或患者所接受注射或疗程次数有关，反应一般在数天内减轻。之后仍可能观察到临床治疗受益。上述临床试验包括38位接受第二疗程本品注射（132次注射）的患者。在接受这些注射后，有9位患者报告了12次（占注射数9.1%，患者数23.7%）注射膝疼痛和/或肿胀等不良事件。有另外两项患者接受本品重复疗程的临床试验报告是上市后发表的，其中一项试验包括48位患者他们在第二治疗疗程期间共接受了210次注射；另一项试验包括71位患者他们在第二个治疗疗程期间接受了211次注射。

在所有临床试验中均未发生关节内感染，仅在本品上市后临床使用中极少的报告。

- **其它不良事件**

临床试验：在3项同期进行的对照临床试验中，共有112位患者接受欣维可治疗，110位患者接受生理盐水注射或关节穿刺术，在接受本品治疗和接受对照治疗的患者组之间，不良事件的数量或类型统计学无显著性差异。全身性不良事件发生在10位（2.0%）接受本品治疗的患者中。在这些研究中，接受本品注射后，各有1例皮疹（胸部和背部）和皮肤瘙痒。当这些患者再次接受本品注射时，这些症状未复发。报告的其他普遍不良事件有小腿抽筋、痔疮、踝部水肿、肌痛、扁桃体炎伴恶心、快速型心律失常、静脉炎伴静脉曲张和腰扭伤。

上市后经验：报告的其他不良事件包括：*皮疹、荨麻疹、瘙痒、发热、恶心、头痛、头晕、寒战、肌肉痉挛、感觉异常、外周水肿、不适、呼吸困难、面部潮红和面部肿胀*。极少有报告在注射本品的同时发生血小板减少。这些医学事件是在与本品的因果关系不确定的情况下发生的。（对于仅在全球上市后经验中报告，未在临床试验中观察到的不良事件，考虑为更加罕见，并用斜体字标注）。

【禁忌】

- 对已知本品中任一成分有超敏反应（过敏）史的患者禁用本品。
- 对于患有膝关节感染或注射部位有皮肤病或皮肤感染的患者，禁用本品。

【注意事项】

警告

- 禁止伴随使用含季铵盐的杀菌剂用于备皮，因为其可使透明质酸沉淀。
- 禁止在关节外或向滑膜组织和关节囊内注射本品。在关节外注射本品，已发生过局部和全身性不良事件，一般位于注射部位。

- 血管内注射本品可能会导致全身性不良事件。

一般注意事项

- 尚未确定本品单个治疗周期（每次2 mL，少于3次注射）的疗效。
- 本品与其他关节内注射液同时使用的安全性和疗效尚不明确。
- 对禽类蛋白、羽毛或禽蛋制品过敏的患者注射本品时要谨慎。
- 本品治疗重度膝关节炎症的安全性和疗效尚不明确。
- 必须遵循无菌给药操作。
- 本品为无菌产品。注射器仅供一次性使用。注射器内容物必须在包装打开后立即使用。丢弃已打开且未使用完的本品。
- 如果本品包装已打开或破损，请勿使用。在室温低于30 °C（86 °F）下原包装内（避光）保存。严禁冷冻。
- 每次注射本品之前需抽出关节腔滑液或积液。
- 要注射的腿部证实有淋巴或静脉淤滞时应当慎用本品。（本品可能引起血液循环减少，或因注射部位感染导致的并发症。）
- 如果存在滑液或渗出液，每次注射之前须清除干净。
- 注射本品后，应当要求患者休息接受注射的膝关节，因为注射可能导致局部疼痛。
- 注射后，在医院停留15分钟，观察是否存在过敏症状的迹象。

患者须知

- 关节腔内注射本品后，可能发生注射关节的一过性疼痛、肿胀和/或积液。在某些情况下，积液量可能较多，可导致显著疼痛；如果出现严重肿胀，应告知医生。
- 与其他创伤性治疗一样，建议患者在注射后大约48小时内避免剧烈运动（如足球、网球或慢跑等冲击力大的运动）或需要长时间承重的活动。患者应当向医生咨询恢复此类活动的适宜时机。

【妊娠期及哺乳期妇女用药】

- 本品在孕妇中的安全性及有效性尚不明确。
- 尚不清楚本品是否经人乳汁分泌。本品在哺乳妇女中的安全性及有效性尚不明确。

【儿童用药】

本品在儿童中的安全性及有效性尚不明确。

【老年用药】

高龄患者通常生理机能降低，用药时需多加注意。

【药物相互作用】

本品遇到季铵盐类的消毒剂如苯扎氯铵或氯己定，有时会生成沉淀。

【药物过量】

本品需要由专业人士在医疗机构内进行注射，药物过量基本不会发生。

【临床试验】

国外临床研究

在 3 项针对 40 岁及以上患者同期进行的对照临床试验中，对本品的安全性和有效性进行了研究。这 3 项研究共调查了 136 位女性和 81 位男性。各治疗组间，试验参与者有关年龄、性别和患骨关节炎时间的人口统计学情况类似，除一项研究中治疗组的男性比对照组的女性人数显著增多 ($p = 0.04$) (见表 1)。

第一项研究是在德国开展的一项包括 4 个中心两个治疗组的随机、双盲前瞻性多中心临床试验。该研究在 26 周内对 103 位 (109 处膝) 患膝关节骨关节炎的受试者进行了每周一次连续三周的关节内本品注射治疗，并与生理盐水注射组的安全性和疗效进行了比较。相比使用本品治疗的患者，有更多使用生理盐水注射的患者同时服用了骨关节炎药物 (见表 2)。在 26 周内，尽管相比所有疗效指标的基线值，本品治疗组和生理盐水注射组都有很大改善；但与采用生理盐水注射的患者相比，采用本品治疗的患者在所有的结果指标中都表现出了显著的更大的改善 (见表 3A 和 3B)。

第 2 项研究是在德国同期开展的包括两个治疗组的对照、随机、双盲前瞻性单中心临床试验。该研究在 26 周内对 29 位 (29 处膝) 患膝关节骨性关节炎的受试者进行了一周一次，连续三周的关节内本品注射治疗，并与生理盐水注射治疗的安全性和疗效进行了比较。除大部分比较项的显著性水平较低以外，该研究的结果与德国多中心研究的结果类似 (见表 3A 和 3B)。在这两项研究中，最佳疼痛缓解和最好治疗效果发生在本品治疗开始后 8 至 12 周。研究者在 26 周时通过电话随访获得了数据，验证研究表明，通过电话随访获得的结果与在门诊访视结果相当。由于研究者未在 26 周后对患者进行随访，26 周后疼痛缓解的时长未知。

第 3 项研究是在美国 5 个研究中心对 90 位受试者 (103 处膝) 进行的一项前瞻性的同期对照、随机、双盲的多中心研究。该研究比较了患膝关节骨关节炎的受试者接受一周一次，连续三周的关节内本品注射治疗，或一周一次，连续三周关节穿刺术治疗，在首次注射或关节穿刺术后 4 周内的安全性和疗效。

相比所有疗效指标的基线值，使用本品治疗和关节穿刺术治疗的小组均有显著改善。但是，在 4 周评估期期间的任何时间点本品治疗和关节穿刺术治疗患者之间无显著差异 (见表 3A 和 3B)。

协变量分析以中心、有或无既往治疗、结果指标的基线水平、年龄、性别、体重、积液、基线 X 光得分、患骨关节炎时间、对侧膝治疗以及有或无合并治疗的显示，3 项研究中均未发现任何对结果造成显著影响的因素。德国研究和美国研究在一些方面有所差别，包括纳入有积液的患者、在本品注射前无治疗间隔要求、对照治疗的性质、最终评估时间、疾病平均时长、平均体重、既往 OA 治疗、疼痛和 X 光入选标准。因此，德国和美国研究的结果不同，研究了不同的患者人群，并将本品与不同的对照治疗进行了比较。尽管在 3 项研究中任何一项均未指明安全性的成功标准，但每项研究均列举了各种不良事件。这些事件列在“不良事件”章节中。

表1 人口统计学数据¹

	人口统计学变量			患骨关节炎时长 (年)
	年龄	性别[N ² (%)]		
		M	F	
德国多中心 ³				
Synvisc	62.3	21 (45%)	26 (55%)	5.4
生理盐水	64.7	13 (25%)	39 (75%)	5.6
P (Synvisc/生理盐水)	0.3	0.04		0.9
德国单中心				
Synvisc	59.8	10 (71%)	4 (29%)	2.4
生理盐水	59.5	8 (53%)	7 (47%)	2.5
P (Synvisc/生理盐水)	0.9	0.3		1.0
美国多中心 ⁴				
Synvisc	62.9	17 (39%)	27 (61%)	8.9
关节穿刺术	67.1	12 (29%)	30 (71%)	7.9
P (Synvisc/关节穿刺术)	0.06	0.3		0.5

脚注：¹ 患者 ≥ 40 岁，接受了完整的疗程

²N = 患者人数

³此外，1 位男性和 3 位女性使用 Synvisc 治疗一侧膝关节，使用生理盐水治疗另一侧膝关节

⁴此外，4 位女性使用 Synvisc 治疗一侧膝关节，使用关节穿刺术治疗另一侧膝关节

表 3A 患者自评的对负重疼痛¹的疗效¹

周	基线	改善 (自基线的变化)						
	0	1	2	3	4	8	12	26 ⁶
德国多中心								
Synvisc 治疗组								
均值 ²	69.7	12.0	26.5	37.9	NA ⁵	45.9	46.5	34.0
P ³		0.0001	0.0001	0.0001		0.0001	0.0001	0.0001
生理盐水治疗组								
均值	75.1	9.0	17.0	23.0	NA	16.8	16.4	19.1
P ³		0.0001	0.0001	0.0001		0.0001	0.0001	0.0001
P ⁴	0.1	0.3	0.01	0.0008	NA	<0.0001	<0.0001	0.005
德国单中心								
Synvisc 治疗组								
均值	65.2	10.6	31.8	43.9	NA	51.7	53.5	44.5
P ³		0.02	0.0001	0.0001		0.0001	0.0001	0.0001
生理盐水治疗组								
均值	69.8	5.4	19.3	25.4	NA	24.4	26.8	21.2
P ³		0.01	0.0001	0.0001		0.0001	0.0001	0.002
P ⁴	0.4	0.2	0.03	0.01	NA	0.0001	0.0001	0.0001
美国多中心								
Synvisc 治疗组								
均值	67.3	12.9	18.9	NA	21.3	NA	NA	NA
P ³		0.0002	0.0001		0.0001			
关节穿刺术								
均值	69.4	9.4	21.2	NA	19.1	NA	NA	NA
P ³		0.01	0.0001		0.0002			
P ⁴	0.6	0.5	0.7	NA	0.7	NA	NA	NA

脚注：¹ 患者 ≥ 40 岁并接受了完整的疗程

²对 VAS 的评估平均值为 0 至 100 mm

³自基线的显著性

⁴Synvisc 和对照治疗之间的显著性

⁵NA = 未进行任何测定

⁶根据患者电话访视而非患者诊室访视获得的第 26 周数据

表 2 同期骨关节炎治疗¹

伴随药物 ²	治疗的膝			P Synvisc/对照
	总数	Synvisc	对照	
德国多中心 药物[N (%)] ⁴	N ³ =109	N=52	N=57	
NSAIDS	27 (25%)	5 (10%)	22 (39%)	0.001
对乙酰氨基酚	17 (16%)	4 (8%)	13 (23%)	0.03
其它药物 ⁵	7 (6%)	1 (2%)	6 (11%)	0.07
	3 (3%)	3 (5%)	0 (0%)	0.09
德国单中心 ⁶ 任何伴随药物 [N (%)]	N=29	N=14	N=15	
	NA ⁷	NA	NA	NA
美国多中心 ⁸ 对乙酰氨基酚 [N (%)]	N=103	N=51	N=52	
	100 (97%)	50 (98%)	50 (96%)	0.6

脚注：¹ 患者 ≥ 40 岁并接受了完整的疗程

² 个别患者可能接受多于一种治疗

³ N=膝关节个数

⁴ 受试者人数和百分比

⁵ 在美国未获批准的药物

⁶ 未记录到同期治疗

⁷ 未收集到数据

⁸ 仅允许使用对乙酰氨基酚

表 3B 患者自评对夜间疼痛¹的疗效

周	基线	改善 (自基线的变化)						
		1	2	3	4	8	12	26 ⁶
德国多中心 Synvisc 治疗组 均值 ² P ³	41.6	9.2 0.0001	20.0 0.0001	26.4 0.0001	NA ⁵	28.3 0.0001	29.8 0.0001	24.3 0.0001
生理盐水治疗组 均值 P ³	45.7	9.5 0.0001	15.2 0.0001	21.2 0.0001	NA	18.4 0.0001	17.3 0.0001	12.8 0.002
P ⁴	0.5	0.9	0.2	0.3	NA	0.05	0.02	0.03
德国单中心 Synvisc 治疗组 均值 P ³	31.8	8.4 0.04	17.7 0.005	24.8 0.004	NA	28.9 0.005	29.5 0.005	25.4 0.004
盐水治疗组 均值 P ³	33.3	4.5 0.1	13.1 0.001	16.1 0.0007	NA	16.1 0.0001	17.9 0.0001	14.9 0.01
P ⁴	0.9	0.4	0.4	0.3	NA	0.1	0.2	0.2
美国多中心 Synvisc 治疗组 均值 P ³	61.0	19.0 0.0001	17.9 0.0001	NA	22.8 0.0001	NA	NA	NA
关节穿刺术 均值 P ³	76.0	23.3 0.0001	36.3 0.0001	NA	29.8 0.0001	NA	NA	NA
P ⁴	0.002	0.5	0.004	NA	0.3	NA	NA	NA

脚注：¹ 患者 ≥ 40 岁并接受了完整的疗程

² 对 VAS 的评估平均值为 0 至 100 mm

³ 自基线的显著性

⁴ Synvisc 和对照治疗之间的显著性

⁵ NA = 未进行任何测定

⁶ 根据患者电话访视而非患者诊室访视获得的第 26 周数据

【药理毒理】

本品粘弹性接近正常成人关节滑液，注射后在关节腔中有较长的存留时间，可以作为关节液的临时性替代和补充品，通过粘弹性补充疗法，恢复病变关节组织生理学和流变学状态。

【药代动力学】

1. 临床研究

尚无人体药代动力学研究资料（本品仅用于关节内给药。如果遵守适当的注射技术要求，不会出现全身性暴露问题）。

2. 非临床研究：

膝关节腔内给药（据文献报道）

- 使用标记的本品化合物对家兔单次静脉内注射后，观察了在关节组织中的分布，证明本品能在关节间隙至少保留28天。且没有观察到本品在关节组织外的分布。
- 本品在家兔体内的半衰期为8.8-9天，可推导出本品在关节内残留时间为52.5天。
- 一项在山羊体内进行的研究表明，本品在28-56天之间被发现出现在关节间隙之外。

静脉内给药（据文献报道）

- 大鼠静脉给予溶解的标记的玻璃酸钠交联聚合物（使用乙烯砜交联）的药代动力学研究表明，给药后1小时，大约有75%排泄到尿液中。

【贮藏】

2~30°C保存，严禁冷冻。

【包装】

预充式玻璃注射器，1支/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20140055

【批准文号】

进口药品批准文号：国药准字HJ20160464

进口药品大包装批准文号：国药准字HJ20160580

【上市许可持有人】

名称：Genzyme Corporation

注册地址：50 Binney Street Cambridge, MA02142, USA

【分装企业】

企业名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街7号
邮政编码：100176

【生产企业】

企业名称：Genzyme Corporation
地址：1125 Pleasant View Terrace, Ridgefield, New Jersey 07657, USA
电话：+1 617.591.5548 传真：+1 617.761.8414

【国内联系机构】

公司：赛诺菲（中国）投资有限公司
地址：北京市朝阳区建国路112号7层
产品咨询电话：800（400）-820-8884