

核准日期：

丁甘交联玻璃酸钠注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：丁甘交联玻璃酸钠注射液

商品名称：Hyruan ONE

英文名称：BDDE-Crosslinked Sodium Hyaluronate Injection

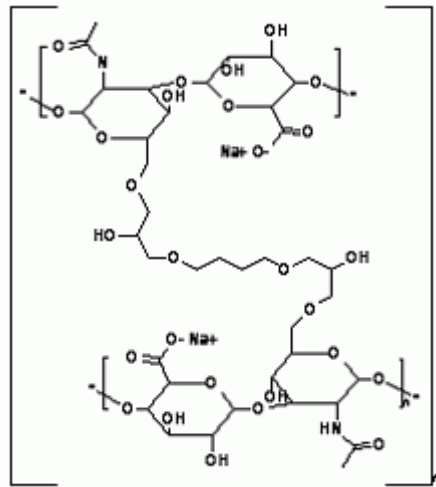
汉语拼音：Dingganjiaolian Bolisuanna Zhusheye

【成份】

本品主要成份为丁甘交联玻璃酸钠。

化学名称：1,4-丁二醇二缩水甘油醚（BDDE）交联玻璃酸钠

化学结构式：



分子式： $[(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_{x+y} C_{10}H_{18}O_4]_z$

分子量：

HA重复单位的分子量： $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n=401.30$

BDDE ($C_{10}H_{18}O_4$) 的分子量=202.25

辅料：氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、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）成人患者。

【规格】

3ml: 60mg（按玻璃酸钠计）

【用法用量】

1次1支，将1支药品注射至膝关节腔内，也可以根据症状调节注射间隔（6个月以上），适量注射。

【不良反应】

1) 严重不良反应：

休克：可能会导致休克症状（发生频率不明），应充分观察，出现异常情况时停止用药并采取相应措施。

2) 临床研究经验：

以膝骨关节炎患者作为对象，以Hyruan Plus注射剂作为对照组进行的本品临床试验（LG-HACL010）中共有287名受试者入组，其中285名受试者的关节腔内注射本品或Hyruan Plus注射剂，发生注射部位反应的频率为：本品试验组为48.9%（68/139名），Hyruan Plus注射剂组为49.3%（72/146名）。报告的注射部位反应情况见表1。重度反应有：疼痛（本品7.2%，Hyruan Plus注射剂6.2%）、红斑（本品5.0%，Hyruan Plus注射剂2.1%）、肿胀（本品1.4%，Hyruan Plus注射剂2.1%）。注射本品后，注射部位反应持续7天以上的症状中，疼痛5.3%、红斑1.4%、肿胀和关节发热分别占1.0%，全部在未采取特别措施的情况下14天内消除。

表 1：本品阳性对照临床试验（LG-HACL010）中报告的注射部位反应

| 注射部位反应 | Hyruan ONE N=139 (%) | Hyruan Plus (对照) N=146 (%) |
|--------|-------------------------|-------------------------------|
| 疼痛 | 60 (43.2) | 55 (37.7) |
| 红斑 | 27 (19.4) | 31 (21.2) |
| 肿胀 | 17 (12.2) | 21 (14.4) |
| 关节发热 | 33 (23.7) | 30 (20.5) |

以膝骨关节炎患者（174名）作为对象，再次注射本品的临床试验（LG-HACL013）中，注射至关节腔时发生注射部位反应的频率为：注射本品1次后为58.0%（101/174名），再次注射后为35.9%（55/153名）。报告的注射部位发生上述反应的情况见表2。重度反应有：疼痛（注射此药品1次后为6.3%，再次注射后为2.6%）、红斑（注射此药品1次后为2.3%，再次注射后为0.7%）、肿胀（注射此药品1次后为1.1%，再次注射后为0.7%）。注射本品后，注射部位反应持续7天以上的症状中，注射1次后疼痛20.6%、关节发热6.0%、肿胀1.5%、红斑

0.7%；再次注射后肿胀9.8%、关节发热2.6%、红斑0.9%、肿胀0.4%，最终全部在未采取特别措施的情况下消除。

表 2：再次注射本品的临床试验（LG-HACL013）中报告的注射部位反应

| 注射部位反应 | 第 1 次注射 N=174 (%) | 第 2 次注射 N=153 (%) |
|--------|----------------------|----------------------|
| 疼痛 | 93 (53.4) | 50 (32.7) |
| 红斑 | 29 (16.7) | 11 (7.2) |
| 肿胀 | 26 (14.9) | 7 (4.6) |
| 关节发热 | 57 (32.8) | 31 (20.3) |

以膝骨关节炎患者作为对象，以Hyruan Plus注射剂作为对照组进行的本品临床试验（LG-HACL010）中共有287名受试者入组，向其中285名受试者的关节腔内注射本品或Hyruan Plus注射剂时，注射部位发生不良事件的频率为：注射本品的试验组：34.5%（48/139名，73例次），Hyruan Plus注射剂组：28.8%（42/146名，63例次）。大部分为轻度至中度不良事件。注射本品的试验组中，报告不良事件发生频率为1%以上的见表3。

表 3：本品阳性对照临床试验（LG-HACL010）中报告的 1%以上的不良事件

| 不良事件 | Hyruan ONE N=139 (%) | Hyruan Plus（对照） N=146 (%) |
|--------|-------------------------|------------------------------|
| 鼻咽炎 | 7 (5) | 3 (2.1) |
| 疼痛 | 4 (2.9) | 1 (0.7) |
| 关节发热 | 3 (2.2) | 0 (0) |
| 上呼吸道感染 | 3 (2.2) | 0 (0) |
| 肢体疼痛 | 3 (2.2) | 6 (4.1) |
| 膀胱炎 | 2 (1.4) | 2 (1.4) |
| 消化不良 | 2 (1.4) | 1 (0.7) |
| 感觉异常 | 2 (1.4) | 0 (0) |
| 红斑 | 2 (1.4) | 0 (0) |
| 关节肿胀 | 2 (1.4) | 0 (0) |
| 骨骼肌肉疼痛 | 2 (1.4) | 0 (0) |
| 足底筋膜炎 | 2 (1.4) | 0 (0) |

以膝骨关节炎患者（174名）作为对象，再次注射此药品的临床试验（LG-HACL013）中，注射部位不良事件发生频率在第一次注射此药品后13周内为28.2%（49/174名，72例次），第一次注射此药品后26周内为41.4%（72/174名，141例次），再次注射此药品后的13周内为17.6%（27/153名，46例次）。大部分为轻度至中度。注射本品后，报告不良事件发生频率

为1%以上的见表4。

表 4：再次注射本品的临床试验（LG-HACL013）中报告的 1%以上的不良事件

| 不良事件 | 首次注射后 第 0 周~第 13 周 N = 174 (%) | 首次注射后 第 0 周~第 26 周 N = 174 (%) | 第二次注射后 第 0 周~第 13 周 N = 153 (%) |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 白内障 | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1.3) |
| 消化不良 | 5 (2.9) | 8 (4.6) | 1 (0.7) |
| 肠炎 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 注射部位血肿 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 1 (0.7) |
| 支气管炎 | 1 (0.57) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 鼻咽炎 | 7 (4.02) | 13 (7.5) | 7 (4.6) |
| 股骨颈骨折 | 0 (0) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 韧带扭伤 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 2 (1.3) |
| 血肌酸磷酸激酶升高 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 糖尿病 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 高血脂 | 0 (0) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 关节痛 | 6 (3.4) | 8 (4.6) | 0 (0) |
| 背痛 | 3 (1.7) | 4 (2.3) | 2 (1.3) |
| 关节僵硬 | 3 (1.7) | 3 (1.7) | 0 (0) |
| 肌肉骨骼疼痛 | 0 (0) | 3 (1.7) | 2 (1.3) |
| 骨关节炎 | 1 (0.57) | 3 (1.7) | 0 (0) |
| 肢痛 | 2 (1.1) | 3 (1.7) | 0 (0) |
| 滑囊囊肿 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 头晕 | 0 (0) | 0 (0) | 3 (2.0) |
| 头痛 | 1 (0.6) | 3 (1.7) | 0 (0) |
| 过敏性鼻炎 | 0 (0) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 过敏性皮炎 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.7) |
| 红斑 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 0 (0) |
| 荨麻疹 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 1 (0.7) |

3) 上市后经验：

韩国上市6年期间以3140名患者作为对象实施的上市后监测结果显示，不考虑与药物相关性，不良事件发生率为7.96%（250/3140名，292例次）。其中，与研究药物不相关的严重不良事件发生频率见表5，未报告无法排除与本品相关的严重不良事件。

表 5：与研究药物不相关的严重不良事件

| | | |
|--------------------|-------------|---|
| | | 与本品不相关的严重不良事件 0.54% (17/3140 名, 22 例次) |
| 罕见 (低于 0.1%) | 肿瘤 | 卵巢上皮癌、肺鳞状细胞癌、女性恶性乳腺肿瘤 |
| | 胃肠系统疾病 | 大便出血、腹痛、胃炎 |
| | 呼吸系统疾病 | 感冒、肺炎、呼吸困难 |
| | 肌肉骨骼系统疾病 | 纤维肌肉痛、骨折 |
| | 全身性疾病 | 胸痛、全身无力 |
| | 免疫机制障碍 | 带状疱疹 |
| | 泌尿系统疾病 | 尿路感染 |
| | 生殖功能障碍 (女性) | 宫颈细胞化生不良 |
| | 心律失常 | 心脏停搏 |
| | 一般心血管疾病 | 低血压 |
| | 中枢或末梢神经系统疾病 | 多发神经病 |
| | 注射部位异常 | 注射部位疼痛 |
| 血管疾病 | 深静脉血栓 | |

与本品不相关的非预期不良事件以及无法排除相关性的非预期不良事件发生频率见表

6。

表 6：本品非预期的不良事件发生频率

| | | | |
|--------------------|-----------|--|---|
| | | 与本品不相关的非预期不良事件 3.63% (114/3140 名, 133 例次) | 无法排除相关性的非预期不良事件 0.41% (13/3140 名, 15 例次) |
| 罕见 (低于 0.1%) | 胃肠功能障碍 | 腹胀、便秘、呕吐、便血、反流性食管炎、胃溃疡、胃肠炎、龋齿 | 腹胀 |
| | 肌肉骨骼系统疾病 | 骨折、颈部/肩膀疼痛、扳机状指、纤维肌痛、肌腱损伤、腱鞘炎、肌肉痛、软骨损伤、脊柱畸形 | - |
| | 注射部位异常 | 关节僵硬、注射部位皮疹 | 关节僵硬、注射部位皮疹 |
| | 全身性疾病 | 腿部浮肿、胸痛、四肢沉重感、过敏反应、全身水肿、恶液质 | 腿部浮肿、四肢沉重感 |
| | 精神病类 | 抑郁症、奇怪感、失眠、谵妄、食欲不振、嗜睡 | - |
| | 皮肤和附属器官障碍 | 瘙痒、湿疹、接触性皮炎 | 瘙痒 |

| | | | |
|----------------|------------|---------------------------------|--------|
| | 呼吸系统疾病 | 呼吸困难、肺炎、咳嗽、鼻炎、呼吸系统疾病 | 呼吸困难 |
| | 中枢和末梢神经障碍 | 椎管狭窄、腱反射增强、多发神经病、结巴、认知障碍 | - |
| | 视觉障碍 | 睑腺炎、角膜炎、结膜炎、眼分泌物、晶状体浑浊 | 睑腺炎 |
| | 肿瘤 | 卵巢癌、肺腺鳞癌、神经瘤、肝脏恶性肿瘤、女性恶性乳腺肿瘤 | - |
| | 肝胆系统疾病 | AST 升高、肝衰竭、肝炎、未特指的肝功能检查异常 | |
| | 泌尿系统疾病 | 尿频、面部浮肿、尿路感染 | 尿频 |
| | 一般心血管疾病 | 高血压、心脏病、低血压 | - |
| | 免疫功能障碍 | 带状疱疹、细菌感染 | - |
| | 血管疾病 | 动脉粥样硬化、深静脉血栓 | - |
| | 代谢和营养疾病 | 血糖异常 | - |
| | 白细胞、RES 障碍 | 白细胞减少 | - |
| | 生殖功能障碍（女性） | 宫颈细胞化生不良 | - |
| | 心律失常 | 心脏停搏 | - |
| | 听力和前庭器官障碍 | 耳鸣 | - |
| | 其他症状 | 脑震荡、褥疮溃疡、膝关节成形术、叮咬、手术后伤口感染、植物过敏 | - |
| 偶尔 (0.1~5%) | 胃肠功能障碍 | 腹痛、胃炎、腹泻 | - |
| | 肌肉-骨骼障碍 | 腱炎、身体疼痛 | - |
| | 注射部位异常 | 注射部位反应 | 注射部位反应 |
| | 全身性疾病 | 水肿 | - |
| | 皮肤和附属器官障碍 | 皮肤病 | - |

在上市后监测期间，自发报告的不良事件中，注射部位炎症被报告为严重非预期的不良反应。

【禁忌】

- 1) 对此药品或此药品成份有过敏史的患者。
- 2) 膝关节感染或关节腔重度炎症者禁用。

3) 注射部位有皮肤疾病或感染者禁用。

【注意事项】

一般注意事项

- 1) 对于由变形性骨关节炎所致的重度发炎的关节进行本品给药可加重局部炎症。因此，本品最好在消除现有炎症症状后给药。
- 2) 注射本品时经常会出现局部疼痛、红斑和肿胀（swelling），因此在关节腔内注射此药品48小时期间，应避免进行剧烈运动，关节不可过度用力，医生应告知患者保持局部稳定。
- 3) 由于本品从关节腔内渗出可能会引起疼痛，应确保准确注射至关节腔内。
- 4) 本品应由接受过全面治疗培训的医生给药。

使用注意事项

- 1) 由于本品是直接注射到关节中，故必须遵循严格的无菌操作原则。
- 2) 当关节有积液时，根据需要，应在给予本品之前穿刺抽除关节积液。
- 3) 禁止将本品注入血管内、关节外或滑膜组织中。
- 4) 宜使用所附的针头进行本品的给药。
- 5) 应慎用季铵盐消毒剂如苯扎氯铵和氯己定，其可引起玻璃酸钠沉淀。
- 6) 本品仅供单次使用。不得重复灭菌或重复使用。如果泡罩包装已打开或损坏，或预充式注射器有裂缝或破损，则不得使用。
- 7) 给药之前注射部位必须用乙醇或其他消毒液消毒。
- 8) 注射完成后，注射器、针头、未使用的剩余物质应报废处理。
- 9) 将本品注射在双膝关节内时，应分别在注射部位使用不同的注射针头。
- 10) 如果治疗后症状无改善，则不得进一步使用本品。

关于贮存和携带的注意事项

- 1) 将本品存放于儿童接触不到的地方。
- 2) 将本品贮存在原购买容器中。将本品置于生产商提供的容器以外的其他容器中可能会导致药物误用或影响制剂的质量。

以下情况应慎用

- 1) 对本品其他成份过敏者。
- 2) 有肝损害或肝脏疾病既往史者。

【妊娠期及哺乳期妇女用药】

孕妇及哺乳期妇女用药的安全性和有效性尚未建立，不推荐在妊娠和哺乳期间使用本品。

【儿童用药】

用于儿童的安全性和有效性尚未确立，不建议给儿童使用本品。

【老年用药】

由于老年人的生理功能趋于下降，故给药时应注意观察。在2项临床试验中，虽然65岁以上的老年组患者例数并不充足，仅为26.0%（120名/共461名受试者），老年和非老年患者对于本品的反应无明显差异。

【药物相互作用】

尚未确立本品与其他关节内给药药物之间相互作用的安全性和有效性，本品不应与其他药物合用。

【药物过量】

药物过量的安全性和有效性尚未确立，不应过量使用本品。

【临床试验】

1) 双盲、阳性对照临床试验（LG-HACL010）

以患有膝骨关节炎的患者为对象，注射本品1次，或注射阳性对照药品（Hyruan Plus注射剂）3次（每周1次）时，为了评估二组间的安全性和有效性，进行了多中心、随机分配、平行对照设计、阳性对照、双盲试验。

注射本品（97名）及阳性对照药品（111名）后的第12周的疼痛评分（WBP-100mm VAS：负重时疼痛评分）比较结果显示（PP集），与基线值相比，本品的WBP-100mm VAS平均减少33.3mm，阳性对照药品的WBP-100mm VAS平均减少29.2mm，证明了二组间的非劣性。

2) 再次注射的开放临床试验（LG-HACL013）

以患有膝骨关节炎的患者为对象，为了评估注射此药品1次后6个月内的安全性和功效以及再次注射时的安全性和有效性，进行了多中心、单一治疗组的开放试验。

为膝骨关节炎患者注射1次本品（169名，FA集）后第13周的WBP-100mm VAS与基线值相比平均减少25.18mm，第26周时减少29.24mm。第26周时再次注射的患者（152名）在第39周时的WBP-100mm VAS与基线值（第26周）相比平均减少了4.32mm。

【药理毒理】

药理作用

丁甘交联玻璃酸钠的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。

毒理研究

丁甘交联玻璃酸钠的 Ames 试验、CHL 细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果阴性。

未开展丁甘交联玻璃酸钠的生殖毒性及致癌性研究。

【药代动力学】

尚无人体药代动力学研究资料。

本品仅用于关节腔内注射，不建议合并使用其他关节腔内注射药物。

【贮藏】

避光、密封，不超过25℃保存。

【包装】

采用3ml COC预灌封注射器组合件和预灌封注射器用涂层溴化丁基橡胶活塞；1支/盒。

附有一枚一次性使用无菌注射针。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

名 称：LG Chem, Ltd.

注册地址：129, Seogam-ro, Iksan-si, Jeollabuk-do, Republic of Korea

邮政编码：54588

电话号码：+ 82-63-830-4652

传真号码：.+82-63-830-4747

网 址：www.lgchem.com

【生产企业】

企业名称：LG Chem, Ltd.

生产地址：129, Seogam-ro, Iksan-si, Jeollabuk-do, Republic of Korea

邮政编码：54588

电话号码：+ 82-63-830-4652

传真号码：+82-63-830-4747

网 址：www.lgchem.com

【境内联系人】

名 称：合肥亿帆生物制药有限公司

注册地址：安徽省合肥市经开区文山路与繁华大道交口

邮政编码：230601

电话号码：0551-66100201；400-180-2019

传真号码：0551-66100203

网 址：www.yifanyy.com