

Hyalgan®

Índice

La Artrosis	3
Ácido Hialurónico	9
Características fisicoquímicas	
Origen del Ácido Hialurónico	
Hyalgan®	13
Actividad	
Grupo terapéutico	
Bioequivalencia clínica	
Mecanismos de acción	
Ventajas clínicas del uso de Hyalgan®	
Farmacocinética	17
Toxicidad	19
Ensayos clínicos	23
Farmacovigilancia y seguridad	43
Ficha técnica	46
Bibliografía	48

Introducción

BIOIBÉRICA es una compañía española fundada en el año 1975 y dedicada a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de principios activos para la industria farmacéutica.

BIOIBÉRICA dispone de una superficie de 100.000 m² en el Polígono Industrial Can Puigvert de Palafolls, Barcelona, donde están ubicados los edificios de producción, los laboratorios de investigación y control de calidad y la administración. Por otro lado, cuenta con una superficie 180.000 m² en Geneva, Nebraska (EE.UU.) y otras unidades productivas en Olérdola (Barcelona), Puebla de Montalbán (Toledo) y en Linyi provincia de Shandong (China). Además, recientemente se han creado nuevas oficinas en Holmdel, New Jersey (EE.UU.) con el objetivo de seguir más de cerca los nuevos avances en el campo de la articulación en este país. La organización comercial se encuentra ubicada en Barcelona.

Líder mundial en la producción de mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos como Condroitín Sulfato, sulfato de glucosamina, ácido hialurónico o heparina, BIOIBÉRICA exporta sus productos a más de 40 países. Gran parte de sus exportaciones están destinadas a los EE.UU, especialmente con el producto Condroitín Sulfato. El prestigio obtenido en este país, ha llevado a BIOIBÉRICA a ser el único proveedor de dicho principio activo en el más amplio ensayo clínico sobre la artrosis que está llevando a cabo el National Institute of Health (NIH) de EE.UU.

Desde su creación, BIOIBÉRICA trabaja de forma especializada en la investigación y desarrollo de medicamentos eficaces que ofrezcan mejores alternativas terapéuticas en CONDROPROTECCIÓN para prevenir, retrasar, estabilizar o incluso reparar o revertir las lesiones del cartílago y/o del hueso subcondral.

Esta especialización en el tratamiento de las articulaciones ha contribuido a que BIOIBÉRICA ocupe una posición de liderazgo en el concierto internacional; una posición soportada por los numerosos ensayos clínicos publicados, los proyectos de investigación en marcha, además de por el estricto control de calidad químico y biológico de sus procesos de producción, la calidad de sus productos y la edición de publicaciones especializadas en CONDROPROTECCIÓN.

En el año 2002 la compañía decide crear la división BIOIBÉRICA FARMA, responsable de la comercialización de un portafolio de productos éticos financiados por la Seguridad Social, algunos de ellos, novedad en el mercado terapéutico español.

BIOIBÉRICA FARMA nace como el único laboratorio investigador y productor del más amplio abanico de opciones en CONDROPROTECCIÓN.

En BIOIBÉRICA FARMA avanzamos día a día para ofrecer al colectivo médico las mejores alternativas terapéuticas en CONDROPROTECCIÓN y hacer realidad nuestro objetivo de avanzar en cada movimiento.



Hyalgan®

La Artrosis

La artrosis es la patología articular más común en el mundo.

La artrosis se define como un grupo heterogéneo de condiciones que producen una serie de signos y síntomas articulares asociados a la degradación del cartílago articular, así como cambios en los márgenes del hueso subyacente.(1)

Es una patología fuertemente ligada a la edad con un pico máximo entre los 50 y los 60 años, y con una predilección por las rodillas, las manos y pequeñas articulaciones de la columna, a pesar de que puede ocurrir en cualquier articulación y puede afectar a una sola articulación o a varias articulaciones a la vez (poliartrosis).

La enfermedad puede ocurrir sin causa aparente que la provoque (ARTROSIS PRIMARIA) o puede, aparentemente, ser el resultado de una agresión o enfermedad articular (ARTROSIS SECUNDARIA).

Los principales factores etiológicos que condicionan la aparición de la ARTROSIS (2) son:

- Edad
- Obesidad
- Inestabilidad articular
- Fatiga muscular
- Alto nivel de ejercicio
- Traumatismos
- Determinadas actividades
- Fármacos
- Etc..

El deterioro de la estructura y de la función articular no solo empeora la calidad de vida de los pacientes sino que ejerce un impacto socioeconómico negativo importante en el ámbito social y sanitario del país. Con el envejecimiento progresivo de la población, el impacto social y económico producido por la ARTROSIS es cada vez mayor y seguirá creciendo de forma progresiva en los años venideros.

El diagnóstico y el tratamiento precoz de la ARTROSIS puede contribuir a reducir los síntomas a un nivel aceptable e impedir el deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

La Artrosis

FISIOLOGÍA ARTICULAR:

La articulación es susceptible de sufrir traumatismos, frente a los cuales posee mecanismos de defensa que le confieren la estabilidad, resistencia a la carga y a la fricción que necesita.

Entre los factores que contribuyen a la estabilidad de la articulación está el líquido sinovial, debido a su efecto adhesivo entre las superficies articulares.

Por otra parte, el cartílago articular también posee propiedades viscoelásticas que le permiten actuar como elemento amortiguador de impactos. No obstante, debido a su escaso espesor, gran parte de la energía mecánica recibida es transmitida al hueso subyacente.

La articulación soluciona la resistencia a la fricción mediante la lubricación, producida en parte por una glicoproteína adherida a la superficie del cartílago y que ayuda a la hidratación del mismo.

Por último, el ÁCIDO HIALURÓNICO se encarga de lubricar la propia membrana sinovial, logrando que el movimiento articular no provoque fricción entre los fragmentos óseos articulares.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS

- **Estadio I:** destrucción proteolítica de la matriz del cartílago.
- **Estadio II:** Fibrilación y erosión de la superficie del cartílago. Liberación de productos de degradación sinovial.
- **Estadio III:** Las células sinoviales ingieren los productos de degradación. Producción de proteasas y citoquinas inflamatorias.

Figura 1

ARTROSIS

- Destrucción del cartílago
- Inflamación de la Membrana sinovial
- Remodelación del hueso subcondral

Figura 2

En la artrosis se pueden producir alteraciones en diferentes estructuras de la articulación.

Aunque la etiología de la artrosis no es del todo conocida, implica una degeneración del cartílago asociada a una degeneración del hueso subcondral que puede afectar principalmente a la rodilla, la cadera, las articulaciones interfalángicas proximales y distales, así como la columna vertebral y lumbar. Las modificaciones histológicas del cartílago artrósico hacen referencia a las fibrilaciones y las fisuras en la superficie que, eventualmente, progresan hasta llegar al hueso subcondral (figura.1). Clínicamente, una reacción inflamatoria puede también presentarse en la membrana sinovial. En el plano estructural, se observa una fragmentación de la red de colágeno que empieza en los condrocitos y se ramifica dentro de la matriz extracelular.

Hyalgan®

Dicha degradación del colágeno va acompañada de alteraciones de los agreganos, probablemente debido a la debilidad de la red de colágeno. La pérdida progresiva de cartílago va acompañada de una pérdida de agreganos, un aumento del porcentaje de agua y alteraciones en las fibras de colágeno. La reducción de la agregación de los proteoglicanos se debe probablemente a una alteración en la relación del ácido hialurónico con el monómero de proteoglicano. La etiopatología de la artrosis se puede resumir del siguiente modo: los mecanismos responsables de la aparición de lesiones artrósicas son de naturaleza variada e implican factores traumáticos y mecánicos, anomalías metabólicas, etc., que contribuyen de forma variable al desarrollo de la enfermedad (fig. 2). Tales factores inducen las anomalías del metabolismo de los condrocitos que se traducen en una síntesis excesiva de enzimas proteolíticas, y provocan la degradación de la matriz extracelular. A estos factores bioquímicos se asocian factores mecánicos que conllevan una erosión progresiva del cartílago. Algunas metaloproteinasas son las principales responsables de la degradación del cartílago.

Las lesiones del cartílago articular inducen la liberación de productos de degradación de las macromoléculas dentro del líquido sinovial, que son fagocitadas por los macrófagos de la membrana sinovial, y provocan una reacción inflamatoria secundaria. Así, la degradación inicial de la red de colágeno del cartílago es el resultado de la acción de las colagenasas, enzimas pertenecientes a la familia de las metaloproteasas. Sin embargo, análisis de la composición de los fragmentos de proteoglicanos encontrados en líquido sinovial artrósico humano revelan la actividad de otra enzima, la agreganasa.

Otros factores podrían igualmente contribuir a la reacción inflamatoria sinovial, como la formación o la liberación de cristales. La inflamación sinovial es la responsable de acelerar la degradación del cartílago por el aumento de la síntesis y/o de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y la TNF- α . Dichas citoquinas, solas o asociadas, pueden estimular la producción de enzimas proteolíticas, y crear así un mecanismo de retroacción positivo del proceso degenerativo.

Durante la evolución de la enfermedad se genera un desequilibrio importante, que produce un aumento del catabolismo y una disminución del anabolismo. Se ha demostrado que, con la evolución de la enfermedad, se produce en el cartílago humano una deficiencia en la respuesta de uno de los principales factores de crecimiento, especialmente el IGF-1.

Puede concluirse que dentro del tejido adulto normal, la homeóstasis de la matriz extracelular se encuentra en equilibrio cuando la tasa de síntesis de la matriz es igual a la tasa de degradación. En la artrosis, la destrucción del tejido articular es la causa de la degradación de las macromoléculas de la matriz y de una disminución de su síntesis, que parece estar vinculada a un aumento de las citoquinas proinflamatorias y las enzimas proteolíticas, y a una falta de la acción de ciertos factores de crecimiento como el IGF-1 (3).

La Artrosis

EVOLUCIÓN DE LA ARTROSIS

La amplitud de los defectos estructurales en la artrosis van desde la aparición de fisuras en la capa superficial del cartilago, hasta erosiones en las capas más profundas y formación de osteofitos. La evolución de la artrosis se desarrolla según 4 fases:

- 1.- Edema del cartilago:**
No hay signos clínicos ni radiológicos (solo apreciable por microscopio electrónico).
- 2.- Fibrilación:**
Cartilago en cepillo, el desgaste afecta a la capa de deslizamiento.
- 3.- Fisuración:**
Cráteres que ya afectan a la capa de amortiguación.
- 4.- Ulceración-Eburneación:**
Aparece el hueso subcondral en la superficie articular.

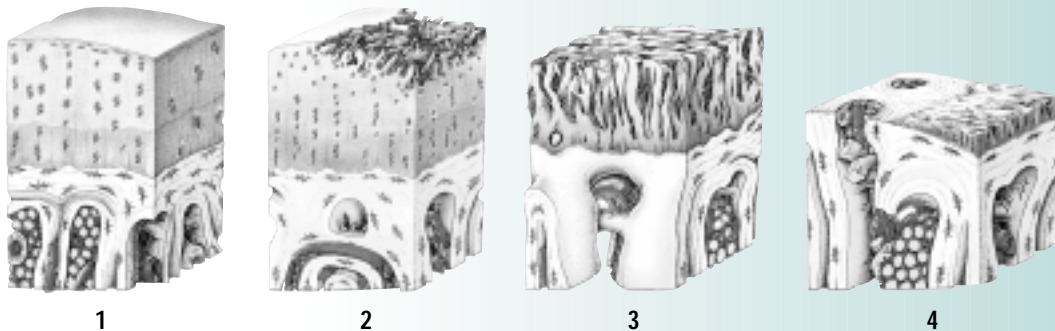


Figura 3

Hyalgan®

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ARTROSIS

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PROPUESTOS EN LA ARTROSIS.

Durante la conferencia de la OARS (Osteoarthritis Research Society) en mayo de 1996 (4), los medicamentos utilizados en la terapéutica de la artrosis se clasifican según su mecanismo de acción como de acción sintomática y/o acción modificadora del curso de la enfermedad.

Las sustancias de acción sintomática comprenden las que actúan de forma rápida como los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos –AINE- y los corticoides, estos últimos usados por vía intraarticular, y las que actúan de forma algo más lenta, a destacar: el ácido hialurónico (vía intraarticular), el condroitin sulfato (vía oral) y el sulfato de glucosamina (vía oral) entre otros, conocidos y clasificados en la literatura anglosajona como *symptomatic slow acting drug for osteoarthritis* – SYASADOA- (5).

A MOLÉCULAS CON ACCIÓN SINTOMÁTICA: RÁPIDA O LENTA.

A.1-Moléculas con acción sintomática rápida.

Esta clase de medicamentos incluye los analgésicos, AINE, corticoides, etc., utilizados durante años en terapéutica para mejorar los signos y síntomas asociados como el dolor, la impotencia funcional, la movilidad, etc.



Figura 3. Riesgos vs beneficios en la prescripción de AINE en la artrosis (2).

Desde un punto de vista clínico, las moléculas que actúan de forma sintomática rápida en el tratamiento de la artrosis, como los AINE, mejoran los síntomas dolorosos de forma rápida y potente, pero no son capaces de modificar la evolución de la enfermedad puesto que los síntomas reaparecen tras la supresión del tratamiento (5) (6) (7) (10). En la literatura revisada, no existe ningún trabajo publicado “in vivo” en pacientes artrósicos donde se demuestre la posibilidad de modificar la evolución de la enfermedad mediante la utilización de AINE. Es más, algunos autores consideran que el efecto antiál-

La Artrosis

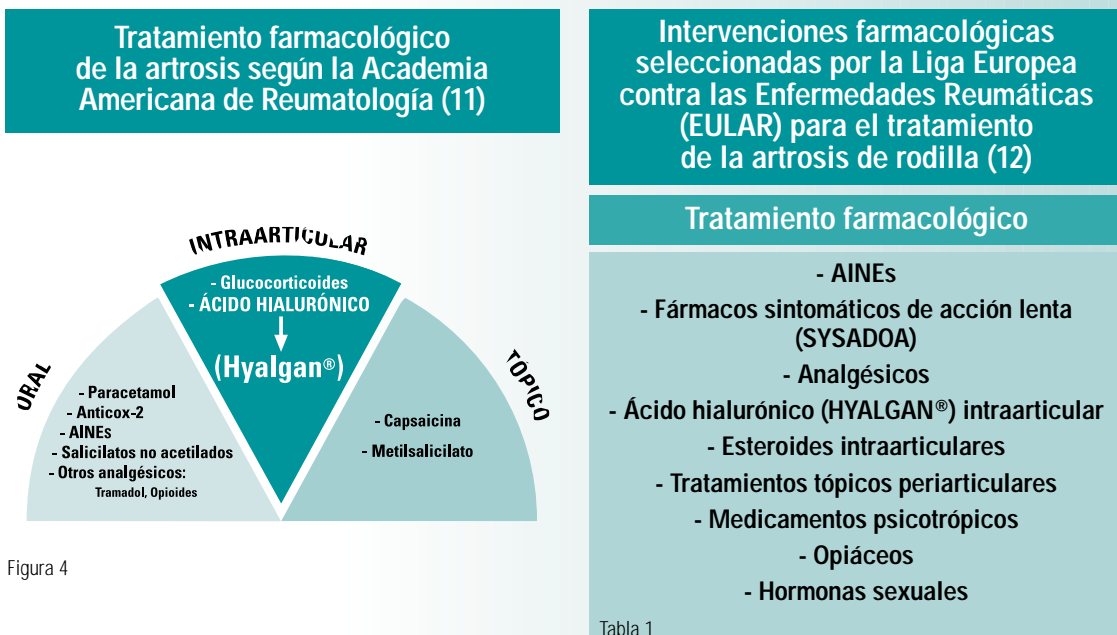
gico de los AINE y de los corticoides podría agravar indirectamente el desgaste natural de la articulación debido a la sobrecarga funcional existente en las fases de inflamación aguda, por lo que desaconsejan su uso (6). Los problemas de seguridad, especialmente gastrointestinales, renales y/o hepáticos contribuyen a restringir el uso de los AINE, especialmente en tratamientos prolongados y/o en ancianos, dada la elevada incidencia de efectos adversos que presentan (6).

A.2-Moléculas con acción sintomática lenta.

Medicamentos también denominados modificadores de los síntomas (SYSADOA). Estas moléculas, aunque inician una respuesta más tardía que los AINE van aumentando gradualmente su eficacia clínica para alcanzar una eficacia global parecida a los AINE (6) (7). Esta reducción de los síntomas se prolonga durante más tiempo, incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento, tal como se ha comunicado por ejemplo para el ácido hialurónico (7), el condroitin sulfato (6) y el sulfato de glucosamina (8). Todos ellos presentan como ventaja adicional su mejor seguridad comparada con los AINE (6) (7).

Diferentes sustancias se comportan como SYSADOA (9) pero con las que más experiencia clínica se tiene es con el ácido hialurónico, el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina.

El ácido hialurónico es un fármaco incluido en las guías de tratamiento europeas y americanas para la artrosis:

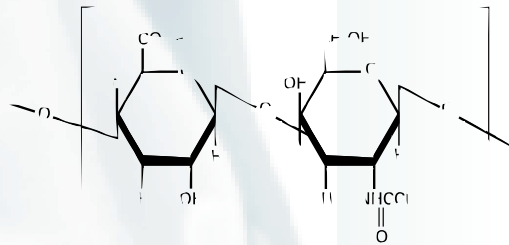


Hyalgan®

Ácido Hialurónico

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

El ácido hialurónico (AH), un polisacárido de la familia de los glicosaminoglicanos, se encuentra en diferentes tejidos extracelulares, incluyendo el líquido sinovial, el humor acuoso, la matriz extracelular de la piel y el cartílago.



Las moléculas de AH son cadenas largas y rectas no sulfatadas de longitud variable que consisten en disacáridos compuestos de N-acetil glucosamina y ácido glucurónico. En el pH fisiológico, el AH es una sal neutra, con los grupos carboxilo totalmente disociados.

También conocido como hialuronato sódico o hyaluronan (en inglés), el ácido hialurónico constituye el eje central de varios agregados de proteoglicanos necesarios para la integridad funcional del cartílago y de otras matrices extracelulares (1). El ácido hialurónico es el máximo responsable de las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial (2) (4) (5) (6) y juega además un papel clave en actividades biológicas tan diversas como la proliferación y la actividad celular (3) (4) (7) (8). La utilización clínica del ácido hialurónico fue inicialmente sugerida debido a la disminución de su concentración y de la longitud de su cadena en el líquido sinovial de pacientes afectados de artrosis (2).

Ácido Hialurónico

ORIGEN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

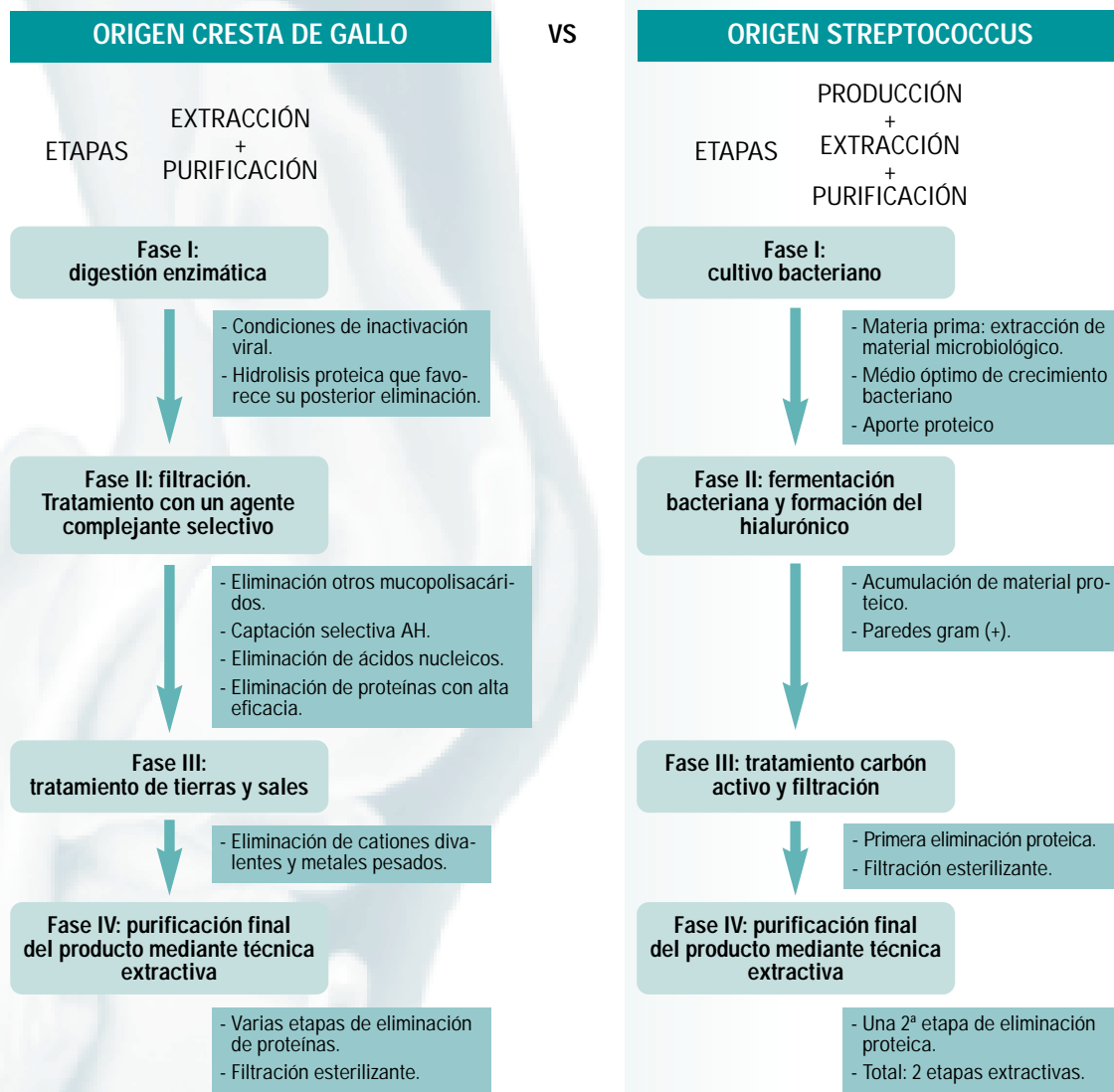
Independientemente del origen, el ácido hialurónico, según Farmacopea Europea, tiene que cumplir unos parámetros críticos definidos por un Panel de expertos.

TIPO DE TEST	Especificaciones fijadas por la Farmacopea Europea, 2000, 3ª edición	Especificaciones cumplidas por Hyalgan®
Caracteres organolépticos	Granos blancos higroscópicos	Granos blancos higroscópicos
Identificación IR	Positivo	Positivo
Identificación de Sodio	Positivo	Positivo
Contenido en hialuronato sódico	95-105% en base anhidra	97-102% en base anhidra MÁS Estricto
Claridad de la solución. Absorción 1% a 600 nm.	Igual o menor a 0,01	Igual o menor a 0,01
Ph	5,0 – 8,5	6,0 – 7,5 MÁS Estricto
Viscosidad intrínseca	Entre 90-120% del valor especificado	10,0-15,0 dl/g
Sustancias relacionadas (glicosaminoglicanos sulfatados)	Igual o menor a 1,0%	Igual o menor a 1,0%
Ácidos nucleicos (Absorbancia al 1% a 257 nm.)	Igual o menor a 0,5	Igual o menor a 0,5
Proteínas (Método Lowry)	Igual o menor a 0,10% como albúmina	Igual o menor a 0,10% como albúmina
Cloruros	Igual o menor a 0,5%	Igual o menor a 0,5%
Hierro	Igual o menor a 80 ppm	Igual o menor a 80 ppm
Pérdida por sequedad	Igual o menor a 20%	Igual o menor a 10% MÁS Estricto
Cenizas sulfúricas	No especificado	15-19% en base seca MÁS Estricto
LÍMITES MICROBIOLÓGICOS		
Endotoxinas bacterianas	Igual o menor a 0,05 UI/mg	Igual o menor a 0,05 UI/mg
Aerobios totales	Igual o menor a 10 ² cf.u/g	Igual o menor a 10 ² cf.u/g
Hongos y levaduras totales	No especificado	Igual o menor a 10 ¹ cf.u/g MÁS Estricto
Patógenos	No especificado	Ausencia en 1 g. MÁS Estricto
Toxicidad anormal	No especificado	Cumplir con Test de Farmacopea MÁS Estricto

Ph. Eur. 3ª ed., 2000 : 1190-1193

Hyalgan®

PROCESOS DE OBTENCIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO



En ambos casos se puede obtener ácido hialurónico para aplicación intraarticular cumpliendo con la Farmacopea Europea.

Hyalgan® cumple con todos los parámetros exigidos por Farmacopea Europea, 3ª edición 2000, siendo más estricto en el control de pH, pérdida por sequedad y contenido en hialuronato sódico, cenizas sulfúricas y límites microbiológicos.

Hyalgan®

ACTIVIDAD:

El ácido hialurónico, principio activo de Hyalgan®, es un polímero natural perteneciente a la clase de los glicosaminoglicanos (mucopolisacáridos ácidos); es un importante componente de todas las matrices extracelulares y está presente en concentraciones particularmente altas en el cartilago y el líquido sinovial.

Hyalgan® es una solución acuosa, tamponada, viscosa, no pirogénica y estéril, que contiene una fracción de la sal de sodio del ácido hialurónico con un alto peso molecular (entre 500.000 y 730.000 Daltons: Hyalactin®, patentado por Fidia S.p.A.), con un elevado grado de pureza y definición molecular y con propiedades bioquímicas, fisicoquímicas y farmacológicas características.

La administración intraarticular de Hyalgan® en la articulación artrósica, induce a la normalización de la viscoelasticidad del líquido sinovial, así como a una activación de los procesos reparadores de los tejidos a nivel del cartilago articular. Esta característica se traduce en una mejora del funcionamiento articular.

GRUPO TERAPÉUTICO:

Hyalgan® es una licencia de Fidia S.p.A. y actualmente se comercializa en 39 países. La Agencia Española del Medicamento ha clasificado Hyalgan® en el grupo terapéutico M05A.

BIOEQUIVALENCIA CLÍNICA:

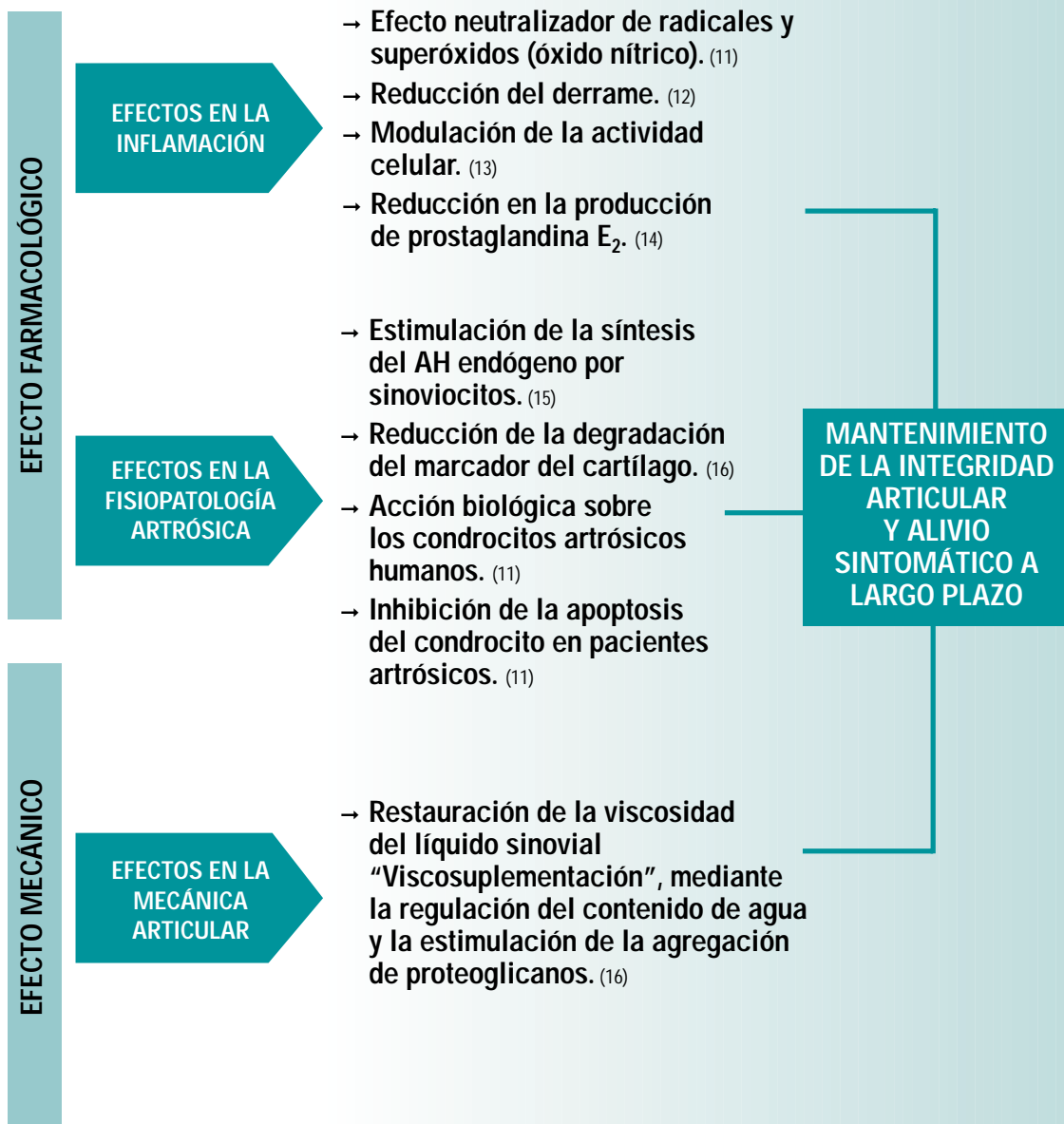
En la actualidad, Hyalgan®, es el único ácido hialurónico registrado como fármaco por la Agencia Española del Medicamento.

Existen varios ácidos hialurónicos que pueden o no tener los mismos efectos clínicos debido a su distinta procedencia, concentración, posología o peso molecular. (1) (17)

Dado que no existen datos publicados de bioequivalencia clínica y/o ensayos clínicos comparativos entre los distintos ácidos hialurónicos no se puede afirmar, por el momento, que los distintos ácidos hialurónicos sean bioequivalentes desde el punto de vista terapéutico. (2)

Por ello es recomendable estudiar con detenimiento los ensayos clínicos publicados con cada uno de los ácidos hialurónicos comercializados y así poder reconocer y evaluar mejor la eficacia, duración del efecto y seguridad a corto, medio y largo plazo. (1) (2)

HYALGAN®. MECANISMOS DE ACCIÓN DEMOSTRADOS



Hyalgan®

Hyalgan®

VENTAJAS CLÍNICAS DEL USO DE HYALGAN® EN PACIENTES ARTRÓSCOS

Eficaz en la reducción del dolor y la incapacidad funcional provocados por la artrosis de rodilla (3) (4) (5) (6).

Más seguro que Naproxeno y con la misma eficacia en la reducción de los síntomas de la artrosis, con una clara superioridad en cuanto a la tolerancia gastrointestinal (4).

Efecto clínico que se prolonga 6 meses, 1 año o incluso más después del inicio del tratamiento (6) (7) (8).

Mejora la calidad de vida del paciente artrósico, aporta ventajas farmacoeconómicas por la reducción de días de trabajo perdidos y por el menor consumo de terapias adicionales (9).

Indicado en pacientes que no responden a la terapia no farmacológica/analgésica y en los pacientes en quienes los AINEs y los inhibidores COX-2 están contraindicados (10).

Hyalgan[®]

Farmacocinética

Vía de administración. Absorción. Distribución

- Los estudios farmacocinéticos realizados con la sal sódica de ácido hialurónico administrada intraarticularmente, han demostrado que ésta se distribuye rápidamente en la membrana sinovial.
- Las concentraciones más altas de ácido hialurónico marcado se han detectado en el líquido sinovial y la cápsula articular, seguidas, en orden decreciente, de la membrana sinovial, los ligamentos y el músculo adyacente.

Metabolismo. Eliminación

- Se ha demostrado que el ácido hialurónico no se metaboliza significativamente en el líquido sinovial, tal como cabría esperar de un producto endógeno.
- Los estudios en animales han demostrado que la degradación tiene lugar en los tejidos que rodean las articulaciones, aunque la principal vía de metabolización es la hepática, y se excreta principalmente a través del riñón.

(1), (2), (3)



Hyalgan[®]

Toxicidad (Estudios de toxicidad)

Se han realizado estudios de toxicidad en el Huntingdon Research Center (HRC) cumpliendo con las GLP (Good Laboratory Practices). Se ha utilizado un producto con un peso molecular entre 500.000 y 730.000 Daltons, Hyalgan[®], con una dosificación máxima para administraciones repetidas no superior a 4,5 mg/Kg/día (más de 10 veces la dosis utilizada semanalmente en el hombre).

Los estudios toxicológicos se encuentran en el Dossier de registro depositado en el Ministerio de Sanidad y sus resultados están resumidos en la Ficha Técnica autorizada.

Estos estudios se encuentran a disposición del profesional de la salud que lo requiera en los archivos de la compañía.

ESTUDIOS REALIZADOS Y CONCLUSIONES OBTENIDAS

TOXICIDAD AGUDA Y DL50

Vía intravenosa

- Estudios realizados en ratas y ratones (1).
- Todos los animales, incluso aquellos que recibieron la dosis más alta, sobrevivieron y su comportamiento fue normal durante el periodo de observación.
- La DL₅₀ fue superior a 50 mg/kg.

Vía subcutánea

- Estudios realizados en ratas y ratones (1).
- Todos los animales, incluso aquellos que recibieron la dosis más alta, sobrevivieron y su comportamiento fue normal durante el periodo de observación.
- La DL₅₀ fue superior a 100 mg/kg.

Hyalgan[®] no presenta toxicidad aguda

Toxicidad

TOXICIDAD DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN REPETIDA

Toxicidad crónica

Vía subcutánea

- Estudio realizado en ratas (1).
- Todos los animales sobrevivieron y su comportamiento fue normal durante el período de observación.
- No existieron cambios en el análisis hematológico y de orina.
- No existieron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento.

Hyalgan® no presenta toxicidad crónica

TOXICIDAD REPRODUCTORA

Fertilidad y capacidad reproductora general

Embriotoxicidad

Toxicidad peri y postnatal

Vía subcutánea

- Estudios realizados en ratas y conejos (1) (2) (3) (4) (5).
- No existieron efectos debidos al tratamiento.

Hyalgan® no tiene efectos sobre la función reproductora

Hyalgan®

POTENCIAL MUTAGÉNICO

In vitro

- No se encontró evidencia de citotoxicidad o inducción de una respuesta mutagénica en ninguno de los estudios realizados a diferentes niveles de dosis, ni con la presencia o ausencia de la activación metabólica (6) (7) (8) (9).

In vivo

- Se demuestra la inexistencia de potencial genotóxico, no induciendo tampoco toxicidad en médula ósea en los ensayos realizados (10).

Hyalgan® no tiene efectos mutagénicos

CONCLUSIONES

El perfil toxicológico de Hyalgan® es excelente, tal como se podría esperar de un producto endógeno que ya se encuentra en cantidades significativas en el líquido sinovial y además en el que cabe destacar que su vía de administración siempre es local.

Hyalgan® ha demostrado no tener efectos en los ensayos in vitro e in vivo de mutagenicidad. También ha demostrado no tener efectos en la función reproductora, no ser fetotóxico ni teratogénico.

Las propiedades farmacológicas del ácido hialurónico, Hyalgan®, han sido estudiadas en diferentes modelos animales y por diferentes vías de administración: los resultados de estos estudios demuestran que no existe efecto del ácido hialurónico en los principales órganos y sus funciones (11).

No ha habido reacción inmunológica en los tests realizados en cobayas de indias, ratas y conejos (12).



Hyalgan®

Ensayos Clínicos

1 - MANEJO CLÍNICO DE LA ARTROSIS DE RODILLA

Recomendaciones para el tratamiento médico de la artrosis de cadera y rodilla. (1)

Marc C. Hochberg

Arthritis and Rheumatism. 2000; 43(9): 1.905-1.915

OBJETIVO: El subcomité que marca las Guías en el tratamiento de la artrosis, dentro de la ACR (Academia Americana de Reumatología) ha realizado una revisión de la literatura científica actual en la artrosis. En ella, hace una serie de recomendaciones sobre las diferentes terapias utilizadas en la artrosis de rodilla.

RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES:

La terapia farmacológica en pacientes con artrosis debe ser individualizada para cada paciente, escogiéndose el agente más oportuno.

Ensayos clínicos demuestran que el ácido hialurónico intraarticular reduce el dolor de una forma comparable a los antiinflamatorios.

La utilización de ácido hialurónico intraarticular está indicado en los pacientes artrósicos que no responden a la terapia no farmacológica y/o analgésica. Además puede ser especialmente ventajoso en los pacientes para los que los AINEs y los inhibidores COX-2 están contraindicados.



Tratamiento actual de la artrosis

Ensayos Clínicos

2 - MECANISMOS DE ACCIÓN DE (Hyalgan®) SEGÚN ESTUDIOS IN VITRO EN CONDROCITOS HUMANOS

Acción biológica del Ácido Hialurónico sobre los condrocitos artrósicos humanos. (2)

Blanco F.J. et al.

Osteoarthritis and Cartilage. 2000. Vol 8, Supl. B, 5-26

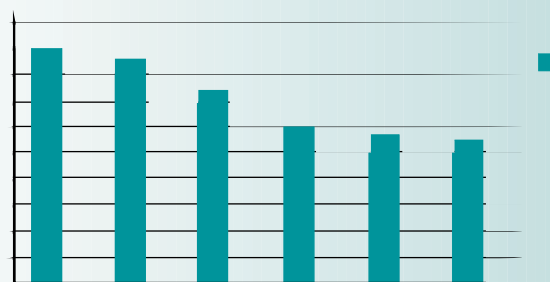
INTRODUCCIÓN: El AH es un componente del cartílago articular y del líquido sinovial. El AH puede ser sintetizado por los condrocitos y por los sinoviocitos. El AH se está empleando como tratamiento de la artrosis con la finalidad de aumentar la viscosidad intraarticular.

OBJETIVO: Estudiar si el AH tiene alguna acción biológica en los condrocitos articulares artrósicos humanos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Los condrocitos fueron aislados del cartílago obtenido de los recambios articulares en los pacientes artrósicos. El AH empleado fue HYALGAN® (peso molecular de 500.000 – 730.000 Daltons, Bioibérica Laboratorios) a las siguientes concentraciones: 10 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 150 µg/ml y 200 µg/ml. Los condrocitos (50.000 células/pocillo) fueron cultivados durante 24 horas, posteriormente fueron estimulados con citoquinas IL-15 ng/ml y con el AH. El sobrenadante fue recogido a las 24 horas y se determinó la producción de óxido nítrico y PGE2. El efecto del AH sobre la apoptosis inducida por el NO fue cuantificado por citometría de flujo.

RESULTADOS: El AH a este peso molecular no induce síntesis de NO ni de PGE2. El AH es capaz de inhibir en un 70% la producción de NO y en un 45% la síntesis de PGE2 inducida por la IL-1. El AH disminuyó en un 40% la apoptosis inducida por el NO en los condrocitos.

CONCLUSIÓN: Además de aumentar la viscosidad del líquido sinovial, el AH a este peso molecular (500.000 y 700.000 Daltons, Hyalgan®) induce respuestas biológicas positivas en los condrocitos articulares humanos inhibiendo mediadores de inflamación articular.



SNP: Nitroprusiato sódico

Hyalgan®

3 - POSIBLES MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DEL CARTÍLAGO CON HYALGAN®

Ácido Hialurónico intraarticular (Hyalgan®) en el tratamiento de la artrosis de rodilla: Ensayo clínico y morfológico en el que se confirman cambios estructurales positivos en el cartílago y líquido sinovial. (3)

Fizziero I, Govoni E, Bacchini P.

Clinical and Experimental Rheumatology 1998; 16:441-449.

El objetivo del presente ensayo fue evaluar en un ensayo clínico piloto abierto, en 40 pacientes con artrosis de rodilla, los cambios estructurales de la membrana sinovial y el cartílago tras tratamiento con Ácido Hialurónico intraarticular (AH-Hyalgan®).

Se evaluaron los efectos estructurales del AH administrado en 5 inyecciones (20 mg/2 ml una vez por semana durante 5 semanas), mediante microartroscopia y análisis morfológico de muestras biópsicas recogidas a ciegas al inicio del estudio y después de 6 meses. La eficacia clínica también fue evaluada mediante escalas analógicas visuales con parámetros funcionales y de dolor.

A los 6 meses, la evaluación microartroscópica indicó que la mayoría de los pacientes (60%) no presentaban cambios si se compara con el inicio del estudio, mientras que un 32,5% de los pacientes mostró una mejora en el grado y/o la extensión de las lesiones del cartílago y un 7,5% presentó una condición empeorada. Estos cambios iban acompañados de una reducción estadísticamente significativa de la inflamación sinovial ($p=0,001$). Los resultados fueron confirmados mediante examen morfológico del cartílago y la membrana sinovial. A los 6 meses, se observó: una reconstitución de la capa superficial amorfa del cartílago estadísticamente significativa ($p=0,0039$); una mejora en la densidad ($p=0,0023$) y la vitalidad ($p=0,05$) de los condrocitos; y una reducción de la inflamación sinovial estadísticamente significativa ($p=0,0001$) acompañada de un aumento significativo del proceso de reparación sinovial.

En todos los pacientes se registró una mejora significativa y duradera del dolor y la movilidad de la articulación tras el tratamiento con AH. Disminuyó el derrame articular en los casos en los que se encontraba presente. El tratamiento fue bien tolerado.

Ensayos Clínicos

PUNTOS CLAVE: Hyalgan® constituye una terapia útil para la artrosis de rodilla aportando una mejora significativa del dolor y la movilidad y una reducción de la inflamación sinovial. Hyalgan® posee una eficacia sintomática duradera y efectos potenciales positivos sobre los tejidos de las articulaciones.

Modificaciones en el grado de las lesiones del cartílago evaluadas mediante artroscopia. Evaluación en el mes 6, con respecto a los valores iniciales, para los 40 pacientes subdivididos según el grado inicial de la lesión en el compartimento más afectado.

INICIO		MES 6					
Grado	Nº de pacientes	Mejora		Sin cambios		Empeoramiento	
		Nº pacientes	%	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
I	9	5	(56%)	3	(33%)	1	(11%)
III	30	8	(27%)	20	(67%)	2	(6%)
IV	1	0		1		0	

Hyalgan®

Evaluación artroscópica de la actividad potencial modificadora de la estructura del Ácido Hialurónico (Hyalgan®) en la artrosis de rodilla. (4)

Listrat V, Ayral X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simmonet J, Amor B, Dougados M
Osteoarthritis and Cartilage 1997; 5 (3): 153-160.

OBJETIVO: Diversos estudios sugieren que repetidas inyecciones de AH intraarticular suponen un alivio sostenido del dolor y la incapacidad funcional en los pacientes con artrosis de rodilla. Diversos datos *in vivo* sugieren que el AH podría tener un efecto estructural beneficioso en la artrosis. El objetivo del estudio fue evaluar los efectos potenciales modificadores del curso de la enfermedad artrósica de Hyalgan® (peso molecular 500-730 kDa), un hialuronato sódico altamente purificado.

DISEÑO: Se incluyeron en un ensayo clínico prospectivo, controlado de un año de duración, pacientes con artrosis de rodilla dolorosa (criterios del ACR – *American College of Rheumatology*–). Tras la asignación aleatoria, se administraron o bien la terapia convencional o tres ciclos (cada 3 meses) de tres inyecciones intraarticulares de Hyalgan® (una por semana durante 3 semanas). Se establecieron las medidas de eficacia clínica: dolor, (medido mediante escala analógica visual EAV), discapacidad funcional (Índice Lequesne), calidad de vida (escala de medición del impacto de la artrosis AIMS₂) y medidas estructurales (mediante el uso de radiografía y artroscopia).

RESULTADOS: De los 39 pacientes admitidos, 36 completaron el estudio de un año (19 del grupo Hyalgan® y 17 del grupo control). No existían diferencias entre los grupos al inicio. La comparación entre grupos para los cambios en los parámetros clínicos alcanzó significancia estadística para el índice de calidad de vida (AIMS₂: $-0,4 \pm 0,7$ vs. $0,2 \pm 0,9$ en los grupos Hyalgan® y control respectivamente, $P < 0,05$). El deterioro en los parámetros estructurales fue menor en el grupo Hyalgan®, con una diferencia estadísticamente significativa para dos de los tres parámetros evaluados (evaluación global de la condropatía: $+ 5,1 \pm 12,7$ vs. $16,7 \pm 18,3$, $P = 0,016$; sistema de puntuación de la SFA: $+ 3,7 \pm 7,3$ vs $+ 9,0 \pm 11,5$, $P = 0,05$) en los grupos Hyalgan® y control respectivamente.

CONCLUSIONES: Este estudio confirma los datos existentes sobre el efecto sintomático favorable de las inyecciones intraarticulares de Hyalgan® en la artrosis de rodilla y sugiere que inyecciones repetidas de Hyalgan® podrían retrasar la progresión estructural de la enfermedad. Son necesarios nuevos estudios para confirmar estos resultados y para determinar la evolución a largo plazo de los pacientes artrósicos utilizando dicha terapia local.

Ensayos Clínicos

PUNTOS CLAVE: Hyalgan® mejoró de forma significativa la calidad de vida del paciente (P=0,047).

Se observó un menor deterioro de los parámetros estructurales con Hyalgan®, lo que sugiere un retraso en la progresión estructural de la enfermedad.

Calidad de vida en 36 pacientes afectados de artrosis de rodilla que completaron el estudio de 1 año de duración.

Variable clínica	Primera visita		Última visita		Diferencias basales		Valor P
	Ac. Hialurón. N=19	Control N=17	Ac. Hialurón. N=19	Control N=17	Ac. Hialurón. N=10	Control N=17	
Calidad de vida AIMS2 (total de 12 ítems)	2.6±1.3	2.2±0.7	2.2±1.3	2.4±1.3	-0.42±0.67	+0.18±0.88	0.047*

* Análisis de ANCOVA (Covarianza)

Hyalgan®

4 - EFICACIA DE HYALGAN® VS. PLACEBO.

Ácido Hialurónico en el tratamiento de la artrosis. (5)

Huskisson EC, Donnelly S.

Rheumatology 1999; 38: 602-607

Este estudio demostró que 5 inyecciones intraarticulares de Hialuronato sódico (AH, Hyalgan®) fueron superiores al placebo y bien toleradas en pacientes con artrosis de rodilla con un beneficio sintomático que se mantuvo durante 6 meses.

Evaluamos la eficacia, seguridad y satisfacción de los pacientes que recibieron 5 inyecciones intraarticulares de AH, en un ensayo clínico aleatorizado, a ciegas, controlado con placebo de 6 meses de duración en 100 pacientes con artrosis de rodilla.

Los criterios de eficacia principales fueron: dolor al andar, medido por escala analógica visual, y la función de la rodilla, evaluada mediante el Índice de Lequesne. En cuanto al dolor al andar se encontró una diferencia significativa, a favor del AH para los pacientes que finalizaron el tratamiento, en la semana 5 (tras todas las inyecciones) y en el mes 6 (al final del estudio) ($p=0,0087$ y $p=0,0049$, respectivamente). Nuevos análisis en los que se utilizó el método de la Última Observación Llevada a Cabo (LOCF) también mostraron un beneficio significativo para el AH ($p=0,001$). En el Índice de Lequesne se encontró una diferencia significativa a favor del AH en la semana 5 ($p=0,03$), en el mes 2 ($p=0,04$), y en el mes 4 ($p=0,05$). La valoración global de eficacia de los pacientes favoreció al AH en el mes 6 ($p=0,012$).

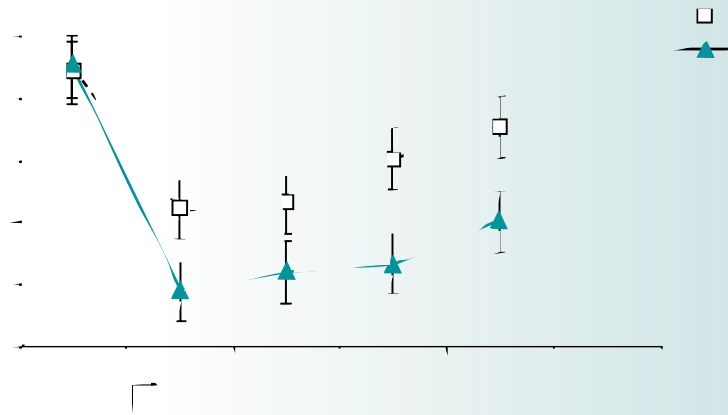
Las mejoras en otros criterios secundarios fueron generalmente superiores en el grupo AH en comparación con el placebo en la semana 5 y el mes 6. Los efectos adversos, principalmente reacciones localizadas, ocurrieron en ambos grupos con la misma frecuencia.

PUNTOS CLAVE: Hyalgan® redujo significativamente el dolor al andar en comparación con el placebo tanto en la semana 5 ($p=0,0087$) como en el mes 6 ($p=0,00489$).

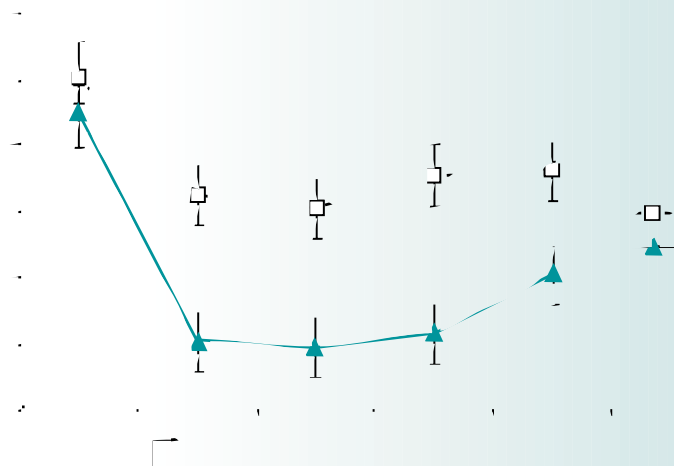
El Índice Funcional de Lequesne mostró una mejora significativa de la función de la rodilla en la semana 5 ($p=0,03$), el mes 2 ($p=0,04$), y el mes 4 ($p=0,05$).

La satisfacción global de los pacientes favoreció significativamente a Hyalgan® en comparación con el placebo tras 6 meses ($p=0,006$).

Ensayos Clínicos



Dolor al andar según escala analógica visual (EAV) en los grupos de tratamiento. Valores medios \pm SEM (error estándar de la medida) de los pacientes que completaron el estudio y análisis LOCF (última observación llevada a cabo) en todos los pacientes aleatorizados.



Índice Funcional de Lequesne en los grupos de tratamiento. Valores medios \pm SEM de los pacientes que finalizaron el estudio.

Hyalgan®

5 - EFICACIA DE HYALGAN® VS. A.I.N.E.:

Hialuronato sódico intraarticular (Hyalgan®) en el tratamiento de la artrosis de rodilla: Un ensayo clínico aleatorizado. (6)

Altman RD, Moskowitz RW, y el Grupo de estudio de Hyalgan®.
The Journal of Rheumatology 1998; 25:11

OBJETIVO: Determinar la eficacia y seguridad del Ácido Hialurónico (AH, Hyalgan®) intraarticular (IA) en el tratamiento de la artrosis (A) de rodilla.

MÉTODO: Se comparó un tratamiento de 5 inyecciones IA de AH (20 mg cada una) con placebo (P) o Naproxeno oral en un ensayo clínico multicéntrico, de 26 semanas, a doble ciego y observador enmascarado en 495 pacientes con A idiopática. Se permitió el acetaminofeno como medicación de rescate. La medicación principal fue el dolor experimentado en un test de ejercicio que consistía en un paseo de 15 metros para los que completaron el estudio. También se midieron las escalas WOMAC (*Western Ontario McMasters Universities*) (dolor, rigidez, función) y las evaluaciones categóricas del dolor.

RESULTADOS: Los pacientes que recibieron AH mejoraron más con respecto al dolor experimentado en el paseo de 15 m, en comparación con el P en la semana 26 (AH vs P diferencia 8,8 mm, $p < 0,005$); el 56% de los pacientes tratados con AH en comparación con el 41% de los pacientes tratados con P registraron una mejora de 20 mm o mayor en la EAV desde la semana 5 y de forma continuada hasta la semana 26 ($p = 0,031$). A las 26 semanas, un mayor número de pacientes tratados con AH (47,6%) presentaba dolor ligero o ausencia de dolor en oposición a los pacientes tratados con P (33,1%, $p = 0,039$) o con naproxeno (38,9%, $p = 0,022$). La mejora en los parámetros secundarios de eficacia fue generalmente superior en el grupo AH en comparación con P y fue significativamente mejor la semana 26 con respecto al dolor WOMAC ($p = 0,041$) y la función física en las subescalas WOMAC ($p = 0,047$). El grupo AH también tendió a tener mejores resultados relativos al grupo naproxeno en las evaluaciones primarias y secundarias. El dolor en la zona de inyección, registrado más frecuentemente en el grupo AH (38/164=23%) que el grupo P (22/168=13%) fue severo sólo en 5 pacientes tratados con AH (3%) con abandono sólo en 6 pacientes (4%). Los efectos adversos gastrointestinales fueron significativamente más frecuentes en el grupo naproxeno que en los grupos AH o placebo, y 14 de los pacientes tratados con naproxeno (8,6%) abandonaron el tratamiento prematuramente debido a estos efectos.

CONCLUSIONES: Este ensayo clínico, controlado y aleatorizado, confirma que 5 inyecciones intraarticulares de AH IA (Hyalgan®) en pacientes afectados de artrosis de rodilla demuestra que Hyalgan® es eficaz en la reducción del dolor y la incapacidad funcional de dichos pacientes. Esta eficacia es superior a placebo y similar a naproxeno, con una clara superioridad de Hyalgan® en cuanto a la tolerancia gastrointestinal.

Ensayos Clínicos

PUNTOS CLAVE: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y naproxeno en 495 pacientes.

Tras 6 meses, un número significativamente mayor de pacientes en el grupo Hyalgan® experimentó menos dolor en un recorrido de 15 m, en comparación con el grupo tratado con placebo ($p=0,004$).

Tras 6 meses, más pacientes en el grupo Hyalgan® confirmaron no tener dolor en comparación con el grupo placebo.

Se obtuvo un alivio del dolor similar en los grupos tratados con Hyalgan® y naproxeno durante todo el periodo de 6 meses. Sin embargo, la tolerancia de Hyalgan® fue muy superior a la observada en el grupo tratado con naproxeno.

EAV del dolor (mm) para el test de recorrido de 15 m por semanas en los pacientes finalistas

ANCOVA, Promedios Ajustados	Semana							
	3	4	5	9	12	16	21	26
AH (n=103)	27.2	21.5	19.3	20.0	20.3	20.8	18.4	17.9
Placebo (n=115)	32.4	28.6	25.7	24.3	26.7	25.4	24.8	26.7
Diferencia Placebo-AH	5.2	7.1	6.4	4.3	6.4	4.6	6.4	8.8
p*	0.057	0.011	0.015	0.114	0.027	0.111	0.022	0.004

*test t

Hyalgan®

6 - EFICACIA DE HYALGAN® VS CORTICOSTEROIDES.

Ácido Hialurónico versus metilprednisolona inyectada intraarticularmente para el tratamiento de la artrosis de rodilla. (7)

Pietrogrande V, Melanotte PL, D'Agnolo B, Ulivi M, Benigni GA, Turchetto L, Pierfederici P, Perbellini A

Current Therapeutic Research 1991; 50:691-701

En este ensayo multicéntrico comparamos la actividad y tolerabilidad del ácido hialurónico (AH) y del acetato de 6-metilprednisolona (6-MPA) administrados intraarticularmente en paciente afectos de artrosis de rodilla.

El estudio se llevó a cabo con un diseño abierto dado que se utilizaron distintos regímenes para los dos tratamientos. El AH fue administrado una vez por semana durante 5 semanas, y 6-MPA una vez a la semana durante 3 semanas. Durante el período de seguimiento de 2 meses se evaluaron los siguientes parámetros: dolor espontáneo, dolor al descansar, dolor al cargar, dolor al tocar, movimiento articular, rigidez matinal y volumen de derrame. En total se trataron 90 pacientes, todos ellos asignados de manera aleatoria a uno de los grupos de tratamiento.

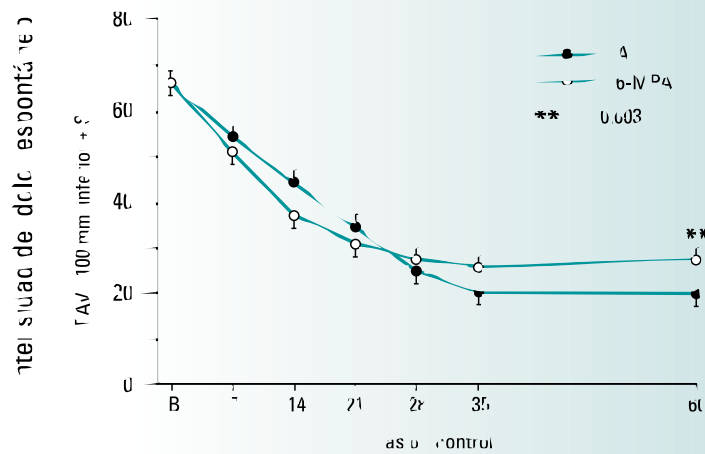
Los resultados de nuestro estudio demuestran que ambos tratamientos fueron eficaces en la reducción de los síntomas relacionados con la A de rodilla. El corticoesteroide tuvo un efecto más rápido que, sin embargo, no duró tanto como el del AH. De hecho, en el examen final la mayoría de los parámetros presentaron diferencias significativas entre los tratamientos.

Ensayos Clínicos

PUNTOS CLAVE: Hyalgan® tuvo un efecto más sostenido que el acetato de 6-metilprednisolona.

Tras 60 días, Hyalgan® mejoró significativamente los siguientes parámetros en comparación con 6-metilprednisolona:

- intensidad del dolor espontáneo
- dolor al descansar
- dolor al cargar
- rigidez matinal
- flexión articular



Hyalgan®

7 - EFICACIA DE HYALGAN® VS ORGOTEINA.

Tratamiento intraarticular de la artrosis de rodilla. Un estudio comparativo entre el Ácido Hialurónico (Hyalgan®) y la Orgoteina. (8)

Carraba M, Paresce E, Angelini M, Zamboni AM, Bragantini A, Paissan A, Molinaroli F, Perbellini A. *European Journal of Rheumatology and Inflammation* 1992; 12:47-57

En este ensayo se comparó la eficacia y tolerabilidad del ácido hialurónico (AH) y la Orgoteina tras su administración intraarticular en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

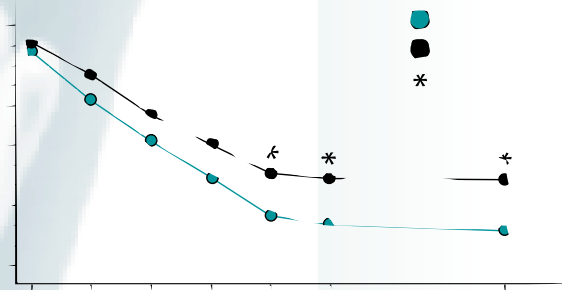
Los pacientes recibieron 5 inyecciones de AH o de Orgoteina (una inyección por semana durante 5 semanas). Hubo un periodo de seguimiento de 1 mes tras la última inyección para evaluar la tolerabilidad y eficacia a largo plazo de ambos productos.

Los resultados demostraron que ambos tratamientos eran efectivos en la reducción de los síntomas dolorosos y en el aumento de la movilidad articular. Sin embargo, los efectos del AH fueron considerablemente mayores tras la tercera inyección y éstos persistieron hasta el final del periodo de seguimiento, dando como resultado diferencias significativas a favor del grupo tratado con AH en cuanto a la intensidad del dolor espontáneo, en reposo, flexibilidad articular, rigidez matinal y volumen de derrame.

Los juicios globales de eficacia expresados por médicos y pacientes confirmaron la mayor eficacia del tratamiento con AH.

PUNTOS CLAVE: Ensayo clínico aleatorizado y controlado con 118 pacientes.

Hyalgan® redujo significativamente el dolor en comparación con la Orgoteina en la artrosis de rodilla. Los pacientes y los médicos consideraron que Hyalgan® poseía una eficacia mayor a la de la Orgoteina.



Ensayos Clínicos

8 - DIFERENTES PAUTAS POSOLÓGICAS DE HYALGAN®.

Eficacia y seguridad de distintas pautas posológicas de Ácido Hialurónico, en el tratamiento de la artrosis de rodilla dolorosa con derrame articular. (9)

Carraba M, Paresce E, Angelini M, Re Ka, Torchiana EEM, Perbellini A.
European Journal of Rheumatology and Inflammation 1995; 15:25-31

El Ácido Hialurónico administrado intraarticularmente (AH) ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la artrosis (A) de rodilla. Se llevó a cabo un ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y artrocentesis para evaluar la eficacia de 3 regímenes de dosis distintos de AH. Se incluyeron 100 pacientes con A de rodilla y al menos derrame articular de 3 c.c. que fueron asignados aleatoriamente a 5 grupos de tratamiento.

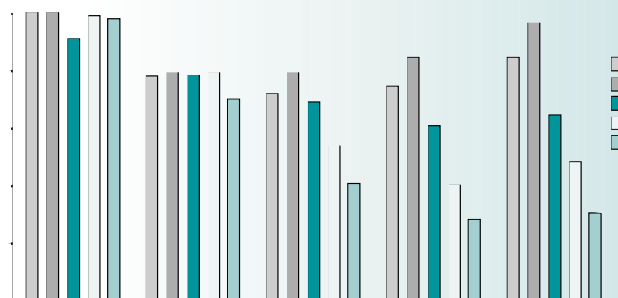
El dolor al realizar movimiento y al descansar, el Índice de Lequesne, la movilidad articular, el volumen de derrame articular, la toma de analgésicos y la valoración global de eficacia se evaluaron al inicio y los días 7, 14, 21, 28, 35 y 60. La recurrencia también fue evaluada hasta los 6 meses. La evaluación de estos parámetros mostró un efecto significativamente superior de 5 y 3 inyecciones de AH en comparación con el placebo, artrocentesis y una inyección de AH.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes, durante un periodo de 6 meses, aportó evidencias del valor de repetidas inyecciones de AH en términos de mantenimiento de los resultados. Sólo se registraron algunas reacciones adversas locales, esencialmente dolor transitorio tras la inyección. Estas reacciones estuvieron igualmente distribuidas entre los grupos.

PUNTOS CLAVE: Una pauta posológica de 3 a 5 inyecciones intraarticulares de Hyalgan® es efectiva y bien tolerada.

Los pacientes que recibieron 5 inyecciones experimentaron una mayor duración del efecto.

Eficacia en la reducción del dolor con 1, 3 y 5 infiltraciones de Hyalgan®



Hyalgan®

9 - CICLOS REPETIDOS DE HYALGAN® EN ESTUDIOS A LARGO PLAZO.

Tratamiento con ciclos repetidos de Ácido Hialurónico (Hyalgan®): Eficacia a largo plazo en un ensayo clínico multicéntrico en Austria. (10)

Kolarz G.L., Kotz R.

American Journal Orthopaedics 1999; 28: 5-7

Se incluyeron 108 pacientes afectados de gonartrosis en un estudio abierto multicéntrico, con un periodo de seguimiento de 12 meses. Los pacientes recibieron 5 inyecciones intraarticulares de Hyalgan® y fueron evaluados durante 12 meses. Los pacientes tenían la opción de realizar un segundo ciclo de tratamiento con Hyalgan® de 5 inyecciones, durante el periodo de los 12 meses, si el dolor se repetía.

De los 108 pacientes inscritos, 73 pacientes completaron el periodo de seguimiento de 12 meses. Las pérdidas de continuidad se debieron a: efectos adversos (n=3), violación del protocolo (n=8), interrupción del tratamiento (n=10), rechazo del paciente (n=6), pérdida de seguimiento (n=7), no registrados (n=1).

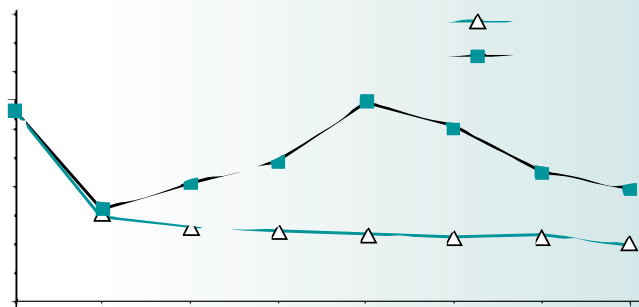
De los 73 pacientes que completaron el estudio, 59 pacientes (81% de los que lo completaron y 55% de los que se inscribieron) mostraron una mejora constante del dolor hasta el mes 12 y no requirieron un segundo ciclo de tratamiento. Catorce de los 73 pacientes que completaron el estudio (19%) presentaron dolor recurrente y solicitaron un segundo ciclo de tratamiento, al cabo de una media de 6 meses, después del primer ciclo. Se observó un nuevo alivio del dolor a partir del segundo ciclo en este grupo de pacientes.

El intervalo de tiempo desde la primera inyección hasta la mejora de los síntomas (reducción de más del 20% del dolor después de realizar ejercicio medido mediante EAV) también fue evaluado.

Más del 30% de los pacientes experimentaron un inicio de mejoría antes de la segunda inyección. Una semana después de la tercera inyección, el inicio del efecto se observó en más de un 80% de los pacientes.

Ensayos Clínicos

Respuesta de los pacientes que requirieron uno o dos ciclos de tratamiento (Dolor tras realizar ejercicio)



PUNTOS CLAVE: El 81% de los pacientes que finalizaron el estudio presentó una mejora continua del dolor hasta el mes 12. Catorce pacientes (19%) requirieron un segundo ciclo de tratamiento a los 6 meses. En estos se observó nuevo alivio del dolor a partir del segundo ciclo.

Hyalgan®

10 - METAANÁLISIS.

Eficacia y seguridad de Hyalgan® (Ácido Hialurónico) en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Un Metaanálisis. (11)

Patarnello F, Whitehead A.

Rheumatology in Europe 1997, 26 Suppl 2;73:19

INTRODUCCIÓN: Los medicamentos utilizados habitualmente para el tratamiento del dolor en la artrosis (A) han incluido analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y tratamientos locales, incluyendo inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH). Para los ensayos clínicos diseñados con el fin de demostrar un efecto sintomático, los medicamentos deben compararse al placebo, analgésicos o a un AINE de eficacia probada, utilizando la metodología clásica de los ensayos clínicos. Los ensayos deben ser aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y en grupos paralelos; las medidas de eficacia deberían incluir el dolor como medida principal.

OBJETIVO: El objetivo de este metaanálisis fue aportar una apreciación global del efecto del tratamiento de inyecciones intraarticulares de Hyalgan®, explicando posibles inconsistencias entre los estudios y explorando la posible influencia de factores pronósticos sobre el efecto del tratamiento.

MÉTODOS: La viabilidad de un metaanálisis de Hyalgan® fue investigada poniendo énfasis en la homogeneidad del diseño del estudio, la disponibilidad de información referida a datos individuales y una medida de eficacia similar entre los estudios. Se diseñó un protocolo de metaanálisis. Los criterios de inclusión para el estudio fueron estudios controlados con placebo, en grupos paralelos, aleatorizados a simple o doble ciego; se requería la evaluación del dolor al realizar movimiento, medido por puntuación EAV (0-100 mm). Se realizaron análisis estadísticos, sobre los datos de pacientes individuales, según un modelo de efecto mezclado (aleatorio y fijado) de análisis de covarianza sobre el dolor al realizar movimiento, mediante escala EAV (0-100 mm), donde el ensayo fue considerado como un efecto aleatorio.

RESULTADOS: De los 43 estudios analizados para su inclusión en el metaanálisis (más de 6.000 pacientes), 8 (7 europeos y uno norteamericano) fueron considerados adecuados para el análisis principal de eficacia (total 1.081 pacientes). El efecto global de Hyalgan® comparado con placebo resultó ser altamente significativo ($p < 0,01$) al final de un ciclo de tratamiento (4 ó 5 semanas) y en el mes 6. Se comparó el número de efectos adversos entre Hyalgan® y placebo. Los resultados indicaron buena tolerabilidad de este tratamiento intraarticular para la A de rodilla.

PUNTOS CLAVE: En este metaanálisis realizado con 1.081 pacientes, Hyalgan® redujo significativamente el dolor al final del tratamiento y a los 6 meses, en comparación con el placebo. También se demuestra la buena tolerabilidad de Hyalgan® en la artrosis de rodilla.

Ensayos Clínicos

11 - METAANÁLISIS.

Tratamiento de la artrosis con una preparación de Ácido Hialurónico (500-730 kDa): Una revisión de los ensayos clínicos con Hyalgan®. (12)

E. Maheu MD, X Ayrat MD, M Dougados MD, Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Université René Descartes, Paris, France.

Int J Clin Pract 2002; 56 (10): 804-813.

INTRODUCCIÓN: La artrosis de rodilla es la causa más frecuente de discapacidad en la tercera edad.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio consiste en evaluar la eficacia y seguridad de Ácido Hialurónico 500-730 kDa (Hyalgan®), así como comparar dicho medicamento con otras especialidades farmacéuticas utilizadas en el tratamiento de la artrosis, mediante la revisión de un metaanálisis de 24 ensayos clínicos publicados.

MÉTODOS: El estudio de los resultados de los ensayos clínicos incluidos en el presente artículo, permite evaluar la eficacia de Hyalgan® y determinar la duración del efecto del producto en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Asimismo, se evaluó la administración de esta especialidad farmacéutica para el tratamiento de la artrosis localizada en otras articulaciones, y el posible efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica.

RESULTADOS: La aplicación de 3 a 5 inyecciones semanales de Hyalgan® mejora significativamente el dolor y el estado funcional de pacientes con artrosis de rodilla. También, se han observado resultados favorables en las otras articulaciones estudiadas (hombro, codo y cadera) y en estudios comparativos con corticosteroides o AINEs. Aunque el inicio de acción de Hyalgan® no aparezca hasta las 3 ó 4 semanas de instaurado el tratamiento, su efecto perdura hasta 6 meses e incluso 1 año después de la supresión de dicho tratamiento. Hyalgan® manifiesta un posible efecto de modificación de la estructura articular dañada, retrasando la progresión de la artrosis.

Se destaca la seguridad que presenta Hyalgan®, ya que la mayoría de efectos adversos producidos son a nivel local, por lo que se considera un producto generalmente bien tolerado.

Hyalgan®

CONCLUSIONES: Mediante este metaanálisis se confirma la eficacia y seguridad de Hyalgan® en el tratamiento de la artrosis de rodilla, así como en otras articulaciones, presentando además evidencias de una posible acción modificadora del curso de la enfermedad artrósica. Este tratamiento ha sido incluido en las recomendaciones para el tratamiento de la artrosis de rodilla, publicadas recientemente tanto por la *American College of Rheumatology (ACR)* como por la *Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)*.

Ensayos con Hyalgan® en articulaciones diferentes de la rodilla

Autor/año	Control	Diseño	Nº Pacientes	Nº Inyecciones	Duración	Resultados
Dolor de hombro Leardini <i>et al.</i> (1988)	No	A no controlado	29	3 a intervalos de 3 días de 10 mg/1ml AH	3 semanas	Mejoría del dolor nocturno, del dolor en reposo, del dolor en movimiento y del estado general
Capsulitis Rovetta <i>et al.</i> (1988)	TH+ Psicoterapia	A, R, GP	30	3 AH + TH a intervalos de dos semanas + 1 mensual durante 5 meses + psicoterapia	6 meses	Mejoría en ambos grupos en movilidad y dolor en movimiento pasivo. AH + TH + psicoterapia = TH + psicoterapia AH > TH en evaluación ultrasonográfica
Artrosis de Cadera Bragantini <i>et al.</i> (1994)	No	A no controlado	44	3 semanales + 2 adicionales si eran necesarias	6 meses	Mejoría en dolor en reposo y capacidad deambulatoria a los 30 días incrementándose a los 6 meses

AH, Ácido Hialurónico; A, Abierto; GP, Grupos paralelos; R, Randomizado; TH, Triamcinolona Hexaacetonido; =, No se reportó diferencia entre los grupos.

Ensayos Clínicos

Ensayos de evaluación del efecto de Hyalgan® en la modificación de la estructura en la artrosis de rodilla

Autor/año	Tratamiento	Diseño	Nº Pacientes	Nº Inyecciones	Duración	Resultados
Listrat <i>et al.</i> (1997)	Artroscopia + AH tras aspiración de fluido vs. no inyección	SC, R, GP	36	3 x 3 a intervalos de 3 meses	1 año	AH>control en AIMS2, valor SFA (p=0,05) y evaluación global de condropatía (p=0,016)
Frizziero <i>et al.</i> (1998)	Artroscopia + AH	A no controlado	40	5	6 meses	Evaluación global e histología (muestra de biopsia): 60% sin cambio; 32% mejoría; 7% empeoramiento
Pasqualli-Ronchetti <i>et al.</i> (2002)	Artroscopia + AH ó metilprednisolona	A, R, GP, Evaluación ciega	48	5	6 meses	Descenso en la puntuación de los parámetros inflamatorios artroscópicos e histológicos en ambos tratamientos
Guidolin <i>et al.</i> (2001)	Artroscopia + AH ó metilprednisolona	A, R, GP, Evaluación ciega	24	5	6 meses	Reparación de la capa superficial; mejora en densidad de condrocitos y en el metabolismo
Jubb <i>et al.</i> (2001, abs)	AH vs placebo	DC, R, GP,	408/273	Artroscopia + AH ó metilprednisolona	1 año	Ancho articular significativamente menos reducido en el grupo AH: -0,13 vs -0,55 mm (p=0,02)

AIMS2, Escala de medida del impacto de la Artrosis; DC, Doble ciego; AH, Ácido Hialurónico; AA, Ancho articular; A, Diseño abierto; GP, Grupos paralelos; R, Randomizado; SC, Simple ciego; SFA, Sociedad Francesa de artroscopia; abs, abstract.

Farmacovigilancia y seguridad

Hyalgan®

Farmacovigilancia y seguridad

Hyalgan® ha demostrado a lo largo de toda su investigación clínica, ensayos realizados (Fase I, II, III), así como en su Farmacovigilancia (post-comercialización), que es un producto bien tolerado.

A continuación se analizan algunos de los ensayos clínicos realizados con Hyalgan®.



Hyalgan® tiene farmacovigilancia exigida y controlada en 39 países.

Farmacovigilancia

Farmacovigilancia y seguridad

Estudio	Nº Pacientes	Diseño	AH Dosis	Pauta posológica
Grecomoro et al (1)	34	r, dc, cp	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	3 semanas. Una Inyección IA por semana
Dixon et al. (2)	63	r, dc, cp	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	23 semanas. 11 inyecciones IA. En la semana 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 23
Pietrogrande et al. (3)	90	r, a, mc	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 semanas. Una inyección IA por semana
Dougados et al. (4)	110	r, dc, cp	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	4 semanas. Una inyección IA por semana
Altman et al. (5)	495	r, dc, cp, mc	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 semanas. Una inyección IA por semana
Jones et al. (6)	63	r, dc, c	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 semanas. Una inyección IA por semana
Leardini et al. (7)	36	r, sc, c	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	3 semanas. Una inyección IA por semana
Leardini et al. (8)	40	r, a	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	3 semanas. Una inyección IA por semana
Listrat et al. (9)	39	r, c	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	3 semanas. Una inyección IA por semana. Ciclo de 3 meses
Frizziero et al. (10)	40	r, a, sc	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 semanas. Una inyección IA por semana
Huskinsson et al. (11)	100	r, dc, cp	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 semanas. Una inyección IA por semana
Carraba et al. (12)	39	r, mc, a, c	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 semanas. Una inyección IA por semana
Carraba et al. (13) A diferentes dosis	100	dc, r, cp, ac	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	3 grupos de tratamiento. - 1 infiltración - 3 infiltraciones (1 por semana) - 5 infiltraciones (1 por semana)
Kolarz, Kotz (14)	108	dc, mc	AH sódico 20 mg (Hyalgan [®])	5 inyecciones IA. Una por semana. Posibilidad de repetir el tratamiento si el dolor se repite

r : randomizado; dc : doble ciego; sc : simple ciego; cp : controlado con placebo; mc : multicéntrico; a : abierto; c : comparativo; ca : controlado con artrocentesis

Hyalgan®

Seguimiento de la pauta	Comparativa con otros medicamentos	Resultados y conclusiones	
Antes de cada inyección, 7 días después de la última inyección, 60 días después de iniciar el ensayo	No	Rápido, larga duración, remisión significativa del dolor Mejora de la función articular	✓
A cada inyección	No	Significativa reducción del dolor articular	✓
Semanas 0-5, 8	6-MPA 40 mg. 3 Inyecciones IA una por semana	La mejoría fue más rápida en el grupo 6-MPA, pero más duradera en el grupo de AH	✓
A cada inyección. 4 semanas después de la última inyección. (Semana 7) monitorizando por 1 año	No	Significativa mejoría del dolor articular entre las 0-4 semanas; así como en la función articular y significativo descenso en la necesidad de terapias locales suplementarias en un año	✓
Semanas 0-5, 9,12,16, 21, 26	Naproxeno (500 mg.)	AH proporcionó un sustancial alivio del dolor y mejoró la funcionalidad del paciente de la misma manera que el tratamiento a base de Naproxeno, pero con bajos efectos adversos	✓
Semanas 0-5, mensualmente durante 6 meses	Triamcinolona acetónido 20 mg (1 inyección IA)	Durante el tratamiento, la eficacia en la reducción de los síntomas fue equivalente, pero hubo un descenso del dolor en el grupo tratado con AH durante el periodo de seguimiento de 6 meses	✓
Semanas 0-4, 8	MPA 40 mg 3 semanas con una inyección semanal	Ambos medicamentos fueron igualmente efectivos en la reducción del dolor y en la mejoría de la función articular. Esta reducción del dolor se mantuvo al menos durante 1 año.	✓
Semana 0-5, 8, 52	MPA 40 mg 3 semanas con una inyección semanal	Ambos medicamentos fueron igualmente eficaces después de la 1ª semana de tratamiento. El AH fue superior a MPA 45 días después de haber finalizado el estudio.	✓
Periódicamente durante 1 año	Terapia convencional	Importante ventaja para el grupo tratado con AH en cuanto a la calidad de vida y deterioro estructural	✓
A cada inyección, periódicamente durante 6 meses	No	Mejora significativa del dolor y la movilidad. Reducción de la inflamación sinovial. Eficacia sintomática duradera. Efectos potenciales positivos sobre los tejidos de las articulaciones.	✓
A cada inyección. 7 días después de la última inyección y a los meses 2, 4 y 6	Placebo	AH significativamente superior a placebo en reducción de dolor. El beneficio sintomático persistió durante 6 meses. Buena tolerancia	✓
Después de la tercera infiltración. 7 días después de la última infiltración y al día 60	Orgoteina	AH fue superior a la Orgoteina a partir de la tercera inyección en referencia a la reducción del dolor y la mejora de la movilidad articular	✓
En cada infiltración A los 2 meses A los 6 meses	No	Una pauta posológica de 3 a 5 infiltraciones es efectiva y bien tolerada. Los pacientes con 5 infiltraciones experimentaron una mayor duración del efecto	✓
En cada infiltración. Cada mes Durante 12 meses	No	El 81% de los pacientes aprecia una mejora continua del dolor hasta los 12 meses.	✓

✓ Todos los ensayos clínicos realizados demuestran la seguridad de Hyalgan®

Ficha técnica

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

HYALGAN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene:

Ácido hialurónico (DCI) sal de sodio 20 mg/2ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor y de la función articular en la artrosis de rodilla.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos (incluyendo ancianos)

Inyectar el contenido de una jeringa precargada en la articulación afectada, una vez por semana, durante 5 semanas consecutivas, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 6.6. de "Instrucciones de uso y manipulación".

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

No hay suficientes datos que permitan recomendar la administración en niños.

Más de una articulación puede ser tratada al mismo tiempo.

4.3. Contraindicaciones

El producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo y a cualquiera de los componentes de HYALGAN, o a las proteínas procedentes de aves.

Como cualquier otro tratamiento inyectable en articulaciones, también se observarán todas las contraindicaciones de aplicación general de las inyecciones intraarticulares.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si se observase derrame articular, extraerlo antes de inyectar HYALGAN.

Es necesario seguir la técnica correcta de la inyección intraarticular en condiciones completamente asépticas. Ver también el apartado 6.6.

Como en cualquier procedimiento intraarticular, es recomendable evitar la sobrecarga de la articulación tratada, inmediatamente después de la inyección intraarticular.

Los pacientes deben ser cuidadosamente examinados antes de la administración de HYALGAN para determinar posibles signos de inflamación aguda y el médico debe evaluar cuidadosamente la oportunidad del inicio de la terapia.

Se debe observar particular atención en pacientes con infecciones o alteraciones de la piel en zonas próximas al punto de inyección para evitar la posibilidad de desarrollar artritis bacteriana.

Guardar fuera del alcance de los niños.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda utilizar HYALGAN concomitantemente con desinfectantes que contengan sales de amonio cuaternario ya que puede producirse la precipitación del ácido hialurónico.

4.6. Embarazo y lactancia

No se han observado efectos embriotóxicos ni teratogénicos en animales. Pero debido a la falta de experiencia de uso de HYALGAN en mujeres embarazadas, se recomienda valorar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar un tratamiento durante el embarazo. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que consulten a su médico si sospechan o tienen intención de quedarse embarazadas.

Aunque no es de esperar que HYALGAN pase a la leche materna, debe administrarse con precaución en mujeres en período de lactancia, dado que muchos fármacos se excretan por esta vía. Se valorará la relación beneficio/riesgo antes de la prescripción del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En raras ocasiones, se han desarrollado erupciones cutáneas, como urticaria y prurito. En estos casos se debe suprimir la administración y debe suministrarse al paciente el tratamiento apropiado. Con poca frecuencia se ha descrito dolor (generalmente transitorio), tras la administración e hinchazón en el lugar de la inyección. Se han notificado casos de hidropesía, enrojecimiento, sensación de calor y pesadez en el lugar de la inyección y, muy raramente, se ha descrito la aparición de shock, en cuyo caso debe suspenderse la administración, vigilar atentamente al paciente y proporcionarle el tratamiento adecuado.

4.9. Sobredosificación

La sobredosificación es improbable considerando la vía de administración y que el envase contiene una sola dosis. No se ha registrado ningún caso de sobredosificación hasta la fecha.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

TRASTORNOS DEL SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

5.1. Propiedades farmacodinámicas

HYALGAN es una solución acuosa tamponada, viscosa, no pirogénica y estéril, que contiene una fracción de la sal de sodio del ácido hialurónico de peso molecular alto, con un elevado grado de pureza y definición molecular. El ácido hialurónico es un componente importante de las matrices extracelulares corporales y está presente en unas concentraciones particularmente altas en el cartilago y líquido sinovial. El ácido hialurónico endógeno proporciona viscoelasticidad al líquido sinovial, fundamental para sus propiedades de lubricante y amortiguador, y esencial para la correcta estructura de los proteoglicanos en el cartilago articular. En la artrosis la cantidad de ácido hialurónico en el líquido sinovial y en el cartilago es insuficiente y su calidad está alterada.

La administración intraarticular de ácido hialurónico mejora la movilidad de las articulaciones con superficie del cartilago degenerativa y alteraciones patológicas en el líquido sinovial. Los efectos beneficiosos del ácido hialurónico exógeno pueden derivarse de sus interacciones con algunos componentes de la cavidad sinovial (sinoviocitos y condrocitos).

En ensayos clínicos controlados, los ciclos de terapia con HYALGAN han demostrado mejorar los síntomas de la artrosis durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento.

Hyalgan®

En algunos casos la mejoría se ha evidenciado hasta 12 meses e incluso más.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En farmacología experimental la sal de sodio del ácido hialurónico administrada intraarticularmente es eliminada del líquido sinovial en 2 ó 3 días. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que se distribuye rápidamente en la membrana sinovial. Las concentraciones más altas de ácido hialurónico marcado se han detectado en el líquido sinovial y la cápsula articular, seguidas, en orden decreciente de, la membrana sinovial, los ligamentos y el músculo adyacente.

Se ha demostrado que el ácido hialurónico no se metaboliza significativamente en el líquido sinovial. Los estudios en animales han demostrado que la degradación tiene lugar en los tejidos que rodean las articulaciones, aunque la principal vía de metabolización es la hepática, y se excreta principalmente a través del riñón.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad, mutagenicidad y de toxicidad sobre la reproducción, efectuados con la sal de sodio del ácido hialurónico, han dado en todos los casos resultados negativos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No se ha demostrado la compatibilidad de HYALGAN con otros fármacos administrados intraarticularmente, por lo tanto no se recomienda la mezcla ni la administración simultánea con otros fármacos intraarticulares.

6.3. Período de validez

Las jeringas precargadas HYALGAN tienen un período de validez de 36 meses dentro del envase original.

No debe utilizarse HYALGAN después de la fecha de caducidad declarada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Desechar los envases abiertos o rotos. Se recomienda almacenar el producto en su envase original (protegido de la luz) a menos de 25°C. NO CONGELAR.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

HYALGAN jeringas: Envases de 1 y 5 jeringas precargadas de vidrio tipo I, incoloro, con tapón de caucho y émbolo de polipropileno, conteniendo 2 ml de solución.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

HYALGAN se presenta en forma de jeringas precargadas monodosis conteniendo 2 ml de solución para uso inmediato en inyección intraarticular.

No debe diluirse. El contenido de la jeringa es estéril y debe utilizarse inmediatamente después de abrirse el envase.

Administrar sólo si la solución inyectable es completamente transparente.

Como el producto se almacena a temperatura inferior a 25°C, debe permitirse que alcance la temperatura ambiente antes de utilizarlo.

La inyección de HYALGAN debe realizarse exactamente en el espacio intraarticular de la rodilla afectada. La administración se realizará por

el punto más fácil de inyección. Generalmente se escogerá una zona lateral, pero en algunos casos puede ser preferible una zona media. Evitar la inyección de HYALGAN en los vasos sanguíneos.

La administración deberá realizarse bajo estrictas condiciones de asepsia. Las jeringas precargadas sólo requieren la aguja.

La zona de la inyección debe limpiarse cuidadosamente con antiséptico para asegurar su esterilidad. Eliminar las burbujas de la jeringa antes de la administración de HYALGAN.

Si antes de inyectar HYALGAN se observasen retenciones de líquido sinovial, se drenará por artrocentesis con una aguja de 20G hasta que no se obtenga líquido sinovial, pero sin que se comprometa la precisión de la posterior inyección intraarticular de HYALGAN. Se examinará el líquido extraído y se descartará la presencia de infección bacteriana antes de la inyección.

La inyección de HYALGAN puede realizarse con la misma aguja de la artrocentesis, retirando la jeringa de aspiración y acoplando la que contiene HYALGAN.

Para comprobar que la aguja está correctamente acoplada se aspirará una pequeña cantidad de líquido sinovial antes de inyectar HYALGAN lentamente; si el paciente sufriera dolor durante la inyección se detendrá la aplicación.

Una vez finalizada la administración de HYALGAN se recomienda realizar movimientos de flexoextensión pasiva, para una mejor distribución intraarticular del producto.

Debe advertirse al paciente que mantenga la rodilla tratada en reposo, durante las primeras 48 horas posteriores al tratamiento, evitando cualquier actividad fuerte o prolongada. En los días siguientes puede, gradualmente, volver a la actividad normal.

Desechar la solución de HYALGAN no utilizada.

Evitar el contacto de HYALGAN con los ojos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIOIBÉRICA S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 680,6

08389 Palafròls. BARCELONA.

8. NÚMERO DEL REGISTRO

Hyalgan jeringas, N° registro : 63.006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Hyalgan jeringas : 15.03.00

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2000

11. PRESENTACIONES Y PVP IVA 4

1 envase jeringa precargada:

PVP = 61,40 € / PVP IVA 4 = 63,86

1 envase de 5 jeringas precargadas:

PVP = 241,94 € / PVP IVA 4 = 251,62 €

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

ARTROSIS

- BRANDT K. AND DOHERTY M.
Osteoarthritis
Oxford University Press, 1998. 1
- KLIPPEL AND DIEPPE ET AL.
Rheumatology, 2ª edición;
Ed Mosby, 1998; 8-9.4
- PELLETIER ET AL.
Fisiopatología de la artrosis
Condrotección. Vol 5. N°1 Febrero 1999; 4-5
- ALTMAN R., BRANDT K., HOCHBERG M. ET AL.
Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the OARS.
Osteoarthritis Cart. 1996; 4: 217-243
- LEQUESNE M.G.
Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept?
Rev. Rhum. (End/Ed) 1994; 61:69-73
- MORREALE P. ET AL.
Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee OA.
J. Rheumatol. 1996; 23(8): 1385-1391
- MAHEU E.
Hyaluronan in Knee osteoarthritis: A review of the Clinical Trials with Hyalgan®.
Eur. J. Rheum. Inflamm. 1995; 15(1): 17-24
- MÜLLER-FASBENDER H. ET AL.
Glucosamine Sulfate compared to Ibuprofen in osteoarthritis of the knee.
Osteoarthritis Cart. 1994; 2
- DIEPPE P., BUCKWALTER J.
Osteoarthritis and related Disorders. In: Koopman. Arthritis and Allied Conditions; London: Ed. Williams & Wilkins, 13 edition; 1997; 8.9.4.
- LEQUESNE M. ET AL.
Guidelines for testing slow activity drugs in osteoarthritis.
J. Rheumatol. 1994;21 (Suppl. 41) 65-71
- ALTMAN, HOCHBERG, MOSKOWITZ SCHNITZER
Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and the knee
Arthritis and Rheumatism 2000 ; 43 (9): 1905-1015
- PENDLETON, ARADEN, DOUGADOS, DOHERTY ET AL.
EULAR recommendation for the management of the knee osteoarthritis
Annals Rheum dis. 2000; 59: 936-944

ÁCIDO HIALURÓNICO

- HEINEGARD D., OLDBERG A.,
Structure and biology of cartilage and bone matrix on collagenous macromolecules.
FASEB J. 1987; 3: 2042-51
- BALAZE E.A., WATSON D., DUFF I.F., ROSEMAN S.
Hyaluronic acid in synovial fluid. A molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids.
Arthritis Rheum. 1987; 10: 357-76
- GOLDBERG R.L., TOOLE B.P.
Hyaluronate inhibition of cell proliferation.
Arthritis Rheum. 1987; 30: 769-78
- FORRESTER J.V., BALAZE E.A.
Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate.
Immunology 1980; 40: 435-48
- BALAZE E.A., GIBBS D.S.
The radiological properties and biological function of hyaluronic acid
In: Blaze EA Ed. Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.
New York: Academic Press; 1970: 1241-54
- BALAZE E.A.,
Physical properties of synovial fluid.
In: Helfet A. Disorders of the knee.
Philadelphia: Lippincot Ed. 1974; 63-73
- HAKANSON L., HALLGRAN R., VENGE P.,
Regulation of granulocytes function by hyaluronic acid in vitro and in vivo effects of phagocytosis, locomotion and metabolism.
J. Clin. Invest. 1980; 68: 298-305
- ANASTASSIADES T., ROBERTSON W.,
Modulation of mitogen-dependent lymphocyte stimulation by hyaluronic acid
J. Rheumatol 1984; 11:729-34
- MANNA F. DENTINI M. ET AL.
Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hyaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1999 Nov; 13(3): 183-192
- RUSELL J.B., DIEZ-GONZALEZ F.
The effects of fermentation acids on bacterial growth
Adv. Microb. Physiol. 1998; 39: 205-234
- CONFORMATION AND DYNAMIC INTERACTION IN HYALURONATE SOLUTIONS.
J. Mol. Biol. (1980), 383-400

HYALGAN®

- HUSKINSON E.C., DONNELLY S.M.
Hyaluronic acid in osteoarthritis.
Eur.J. Rheum. Inflamm. 1995; 15(1): 1-2
- VERGES J.
Condrotección, de la utopía a la realidad.
Aparato locomotor. 1998. Sept. N.59: 13-20
- FRIZZIERO L., GOVONI E., BACCHINI P.
Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of the osteoarthritis of the knee
Clin. Exp. Rheum. 1998; 16: 441-449
- ALTMAN RD, MOSKOWITZ RW.
Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial.
J. Rheum. 1998; 25:11
- LISTRAT V, AYRAL X, PATARNELLO F, BONVARLET JP, SIMMONET J, AMOR B, DOUGADOS M
Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee
Osteoarthritis Cart. 1997; 5 (3): 153-160.
- HUSKINSON E.C., DONNELLY S.
Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee.
Rheumatology. 1999; 38: 602-607
- KOLARZ G.L., KOTZ R.
Intraarticular hyaluronic acid: duration of effect and results of the repeated cycles
Am. J. Orthop. 1999; 28: 5-7
- SCALI J.J.
Intraarticular hyaluronic acid in the treatment of the osteoarthritis of the knee: a long term study.
Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1995; 1(15): 57-62
- GRAF. VOIN DER SCHULENBERG J-M, ALLHOFF PG, NIETHARD F.U.
Cost-effectiveness and quality of life of treatment of gonarthrosis with hyaluronic acid.
Rheumatology in Europe 1997; Supplement 2(26), N. 187: 46
- AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY.
Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Subcommittee on osteoarthritis.Guidelines.
Arthritis and Rheumatism. 2000, 9 (43): 1905-1915
- BLANCO F.J. ET AL.
Biological action of hyaluronic acid on human osteoarthritic chondrocytes.
Osteoarthritis Cart. 2000. Vol 8, Supl. B, TH016:526
- DOUGADOS M., LISTRAT V.
High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectyn) in osteoarthritis of the knee. A one year placebo-controlled trial.
Osteoarthritis Cart. 1993; 1 (2): 97-103
- CORRADO E.M., PELUSSO G.F. ET AL.
The effects of intra-articular Administration of Hyaluronic acid on Osteoarthritis of the knee. A clinical study with immunological and Biochemical evaluations.
Eur. J. Rheum. Inflamm. 1995. Vol 15. Issue 1,47,56.
- PUNZI L., SCHIOVAN F. ET AL.
The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE₂ and CAMP of synovial fluid.
Clin. Exp. Rheum. 1989.(3) ;7: 247-250
- SMITH, GOSH.
The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblast is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment.
Rheumatology Int., 1987. 7: 113-122
- MENSITIERI M., AMBROSIO L. ET AL.
Viscoelastic evaluation of different knee osteoarthritis therapies.
Journal of Material Science. Materials in Medicine. 1995; 6: 10-137
- BLANCO F., MANEIRO E. ET AL.
Influencia del peso molecular sobre los efectos biológicos del ácido hialurónico en los condrocitos humanos.
Rev. Esp. Reum. 2001; 28(5),N 252-243

FARMACOCINÉTICA

- LAURENT AND FRASER 1992.
Hyaluronan.
The FASEB Journal 1992, Vol 6: 2397-2404
- FRASER JRE, LAURENT TC, ENGSTROM-LAURENT A, LAURENT UGB, 1984.
Elimination of hyaluronic acid from the blood stream in the human.
Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology, 1984, 11: 17-25.
- BALAZE ED., DENLINGERJL
Viscosupplementation: a new concept i the treatment of the osteoarthritis.
J. Rheumatol. 1993; 20 (39): 3-9

TOXICIDAD

- APORTI F., RUBINI R.
Report on the toxicity of hyaluronic acid
Fidia Res. Labs. Report NJ 629150 (1983)
- BILLINGTON R., BOWMAN A.J., HUGUES E.W.
Effect of Hyalaectin® on the fertility and reproductive performance of the rat.
HRC Report FDI 158/87334 (1987)

Hyalgan®

- 3- BILLINGTON R., BOWMAN A.J., JOHN DM, TESH S.A.
Effect of Hyalactin® on pregnancy of the rat
HRC Report FDI 159/861970
 - 4- BILLINGTON R., BOWMAN A.J., MASTERS RE.
Effect of Hyalactin® on pregnancy of the rabbit
HRC Report FDI 156/861539
 - 5- BILLINGTON R., BOWMAN A.J.
Effect of Hyalactin® on peri and post natal development of the rat
HRC Report FDI 157/86445
 - 6- JONES E., FENNER L.A., THOMPSON AL.
AMES metabolic activation test to asses the potencial mutagenic effect of Hyalactin®
HRC Report FDI 169/86179
 - 7- HENDERSON LM., ÖZEL KJ., RANSOME SJ., BANKS SJ., BOSWORTH HJ.
An assesment of the mutagenic potential of Hyalactin® in mammalian cells in-vitro using the chinese hamster ovary/HPRT locus assay.
HRC Report FDI 170/86330
 - 8- ALLEN J.A., BROOKER PC., BRT DM., McCAFFREY KJ.
Hyalactin® metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured in-vitro
HRC Report FDI 171/86369
 - 9- ALLEN J.A., PROUDLOCK R.J.
Autoradiographic assesment of unscheduled DNA repair synthesis in cultured mammalian cells after exposure to Hyalactin®
HRC Report FDI 175/86624
 - 10- ALLEN J.A., PROUDLOCK R.J., PUGH L.C.
Micronucleus test on Hyalactin®
HRC Report FDI 174/86239
 - 11- MIYAZAKI K., YAMAGUCHU T., SEMOO N., TOKIWA T.
General Pharma coelegical studies of sodium hyaluronate.
Oyo Yakuri 28(6), 1137-1149
 - 12- NAGAKAWA K., KONGO, ET AL.
Antigenicity studies on sodium hyaluronate (PH). Part I: Experiments in Guinea Pig. Part II. Experiments in mouse and rabbit
- ENSAYOS CLÍNICOS**
- 1- MARC C. HOCHBERG
Recommendations in the treatment of the osteoarthritis of the hip and osteoarthritis of the knee
Arthritis and Rheumatism. 2000; 43 (9): 1905-1915
 - 2- BLANCO F.J. ET AL.
Acción biológica del Ácido Hialurónico sobre los condrocitos artrósicos humanos.
Osteoarthritis and Cartilage. 2000. Vol 8, Supl. B, 5-26
 - 3- FRIZZIERO L., GOVONI E., BACCCHINI P.
Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of the osteoarthritis of the knee. Clinical and morphological study.
Clinical and Experimental Rheumatology 1998; 16: 441-449
 - 4- LISTRAT V, AYRAL X, PATARNELLO F, BÓNVARLET JP, SIMMONET J, AMOR B, DOUGADOS M
Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee
Osteoarthritis and Cartilage 1997; 5 (3): 153-160.
 - 5- HUSKISSON EC, DONELLY S.
Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee.
Rheumatology 1999; 38: 602-607
 - 6- ALTMAN RD, MOSKOWITZ RW, Y EL GRUPO DE ESTUDIO DE HYALGAN®.
Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial.
The Journal of Rheumatology 1998; 25:11
 - 7- PIETROGRANDE V., MELANOTTE P., D'ANGOLO B., PERBELLINI A.
Huyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for treatment of the osteoarthritis of the knee
Curr. Ther. Res. 1991; 50: 591-701
 - 8- CARRABA M, PARESCÉ E, ANGELINI M, ZAMBONI AM, BRAGANTINI A, PAIS-SAN A, MOLINAROLI F, PERBELLINI A.
The intra-articular treatment of the osteoarthritis of the knee: A comparative trial between hyaluronic acid (Hyalgan®) and orgotein.
European Journal of Rheumatology and Inflammation 1992; 12:47-57
 - 9- CARRABA M, PARESCÉ E, ANGELINI M, RE KA, TORCHIANA EEM, PERBELLINI A.
The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion.
European Journal of Rheumatology and Inflammation 1995; 15:25-31
 - 10- KOLARZ G.L., KOTZ R.
Hyaluronic acid treatment in repeated cycles. Long term efficacy in a multicentric clinical trial in Austria
American Journal Orthopaedics 1999; 28: 5-7
 - 11- PATARNELLO F, WHITEHEAD A.
Efficacy and safety of Hyalgan® (hyaluronic acid) in osteoarthritis of the knee: A meta-analysis.
Rheumatology in Europe 1997, 26(Suppl 2): 73
 - 12- E. MAHEU MD, X AYRAL MD, M DOUGADOS MD, Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Université René Descartes, Paris, France.
A Hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: A review of clinical trials with Hyalgan®.
Int J Clin Pract 2002; 56 (10): 804-813.
- FARMACOVIGILANCIA Y SEGURIDAD**
- 1- GRECOMORO G., MARTORANA U., DI MARCO C.
Intraarticular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis; a controlled clinical trial versus placebo.
Pharmatherapeutica 1987; 5: 137-41
 - 2- DIXON AS, JACOBY RK, BERRY H, HAMILTON EB.
Clinical trial of intraarticular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee.
Curr. Med. Res. Opin. 1988; 11: 205-13
 - 3- PIETROGRANDE V., MELANOTTE P, D'ANGOLO B, PIERFEDERICI P, PERBELLINI A.
Hyaluronic acid versus methylprednisolone intraarticular injected for treatment of osteoarthritis of the knee.
Curr. Ther. Res. 1991; 50: 591-701
 - 4- DOUGADOS M., LISTRAT V.
High molecular weight sodium hyaluronate (hyalactin) in osteoarthritis of the knee. A one year placebo-controlled trial.
Osteoarthritis and Cartilage. 1993; 1 (2): 97-103
 - 5- ALTMAN RD, MOSKOWITZ RW, Y EL GRUPO DE ESTUDIO DE HYALGAN®.
Intraarticular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial.
The Journal of Rheumatology 1998; 25:11
 - 6- JONES AC, PATRICK M, DOHERTY S, DOHERTY M,
Intraarticular hyaluronic acid compared to intraarticular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage. 1995; 3: 269-73
 - 7- LEARDINI G, FRANCESCINI M, MATTARA L, ET AL.
Intraarticular sodium hyaluronate in gonarthrosis. Controlled study versus methylprednisolone acetate
Clinical Trials Journal. 1987; 24:341-50
 - 8- LEARDINI G, MATTARA L, FRANCESCINI M, PERBELLINI A,
Intraarticular treatment of knee osteoarthritis: A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate.
Clin. Exp. Rheumatol. 1991; 9:375-81
 - 9- LISTRAT V, AYRAL X, PATARNELLO F, BONVARLET JP, SIMMONET J, AMOR B, DOUGADOS M.
Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee
Osteoarthritis and Cartilage 1997; 5(3): 153-160.
 - 10- FRIZZIERO L, GOVONI E, BACCCHINI P.
Intraarticular hyaluronic acid in the treatment of the osteoarthritis of the knee. Clinical and morphological study.
Clinical and Experimental Rheumatology 1998; 16: 441-449
 - 11- HUSKISSON EC, DONELLY S.
Hyaluronic acid in the treatment of the osteoarthritis.
Rheumatology 1999; 38: 602-607
 - 12- CARRABA M, PARESCÉ E, ANGELINI M, ZAMBONI AM, BRAGANTINI A, PAIS-SAN A, MOLINAROLI F, PERBELLINI A.
The Intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: A comparative study between hyaluronic acid (Hyalgan®) and orgotein.
European Journal of Rheumatology and Inflammation 1992; 12:47-57
 - 13- CARRABA M, PARESCÉ E, ANGELINI M, RE KA, TORCHIANA EEM, PERBELLINI A.
The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion.
European Journal of Rheumatology and Inflammation 1995; 15:25-31
 - 14- KOLARZ G.L., KOTZ R.
Hyaluronic acid treatment in repeated cycles. Long term efficacy in a multicentric clinical trial in Austria
American Journal Orthopaedics 1999; 28: 5-7

Título original: Monografía Hyalgan®

Autores: Marta Fabregat López (Lic. en Farmacia)
Ruth Alonso Hernández (Lic. en Químicas)

© 2003 Bioibérica, S.A.

ISBN 1ª edición: 84-7714-220-3

ISBN 2ª edición: 84-7714-229-7

Editado por:

Editores Médicos, S.A. (EDIMSA)

Gabriela Mistral, 1 - 28035 Madrid
Teléfono: 913 768 140 - Fax: 913 739 907
e-mail: edimsa@edimsa.es

Rafael de Casanovas, 1 - 08950 Esplugues de Ll. (Barcelona)
Teléfono: 934 739 988 - Fax: 934 739 505
e-mail: edimcat@edimsa.es