

Table 8: Mixed Model Repeated Measures Analysis of WOMAC Pain Subscale Score CFB by Visit –Per Protocol Set

Visit (week)		Actual Result		Change from Baseline		Baseline Change Difference (95% CI)
		DUROLANE (n=161)	5-injection HA (n=158)	DUROLANE (n=161)	5-injection HA (n=158)	DUROLANE - 5-injection HA
Baseline (Week 0)	Mean(SD)	9.4 (1.98)	9.5 (1.80)	-	-	-
Visit 7 (Week 6)	Mean(SD)	4.6 (3.32)	4.6 (2.93)	-4.9 (3.16)	-5.0 (2.68)	-
	LSM (95% CI)	-	-	-5.02 (-5.46; -4.58)	-5.06 (-5.50; -4.61)	0.04 (-0.58; 0.65)
	p value	-	-	<0.0001	<0.0001	0.91
Visit 8 (Week 10)	Mean(SD)	3.7 (3.19)	3.7 (2.81)	-5.7 (3.03)	-5.8 (2.65)	-
	LSM (95% CI)	-	-	-5.45 (-5.85; -5.05)	-5.49 (-5.89; -5.09)	0.04 (-0.51; 0.59)
	p value	-	-	<0.0001	<0.0001	0.89
Visit 9 (Week 14)	Mean(SD)	3.2 (2.90)	3.4 (2.69)	-6.2 (2.87)	-6.1 (2.59)	-
	LSM (95% CI)	-	-	-5.76 (-6.14; -5.39)	-5.73 (-6.11; -5.36)	-0.03 (-0.54; 0.48)
	p value	-	-	<0.0001	<0.0001	0.91
Visit 10 (Week 18)	Mean(SD)	3.0 (2.88)	3.3 (2.75)	-6.5 (2.79)	-6.2 (2.75)	-
	LSM (95% CI)	-	-	-5.97 (-6.32; -5.61)	-5.87 (-6.23; -5.52)	-0.09 (-0.58; 0.39)
	p value	-	-	<0.0001	<0.0001	0.70
Visit 11 (Week 26)	Mean(SD)	2.8 (2.73)	2.9 (2.68)	-6.6 (2.67)	-6.6 (2.58)	-
	LSM (95% CI)	-	-	-6.15 (-6.49; -5.81)	-6.05 (-6.39; -5.71)	-0.10 (-0.56; 0.37)
	p value	-	-	<0.0001	<0.0001	0.68

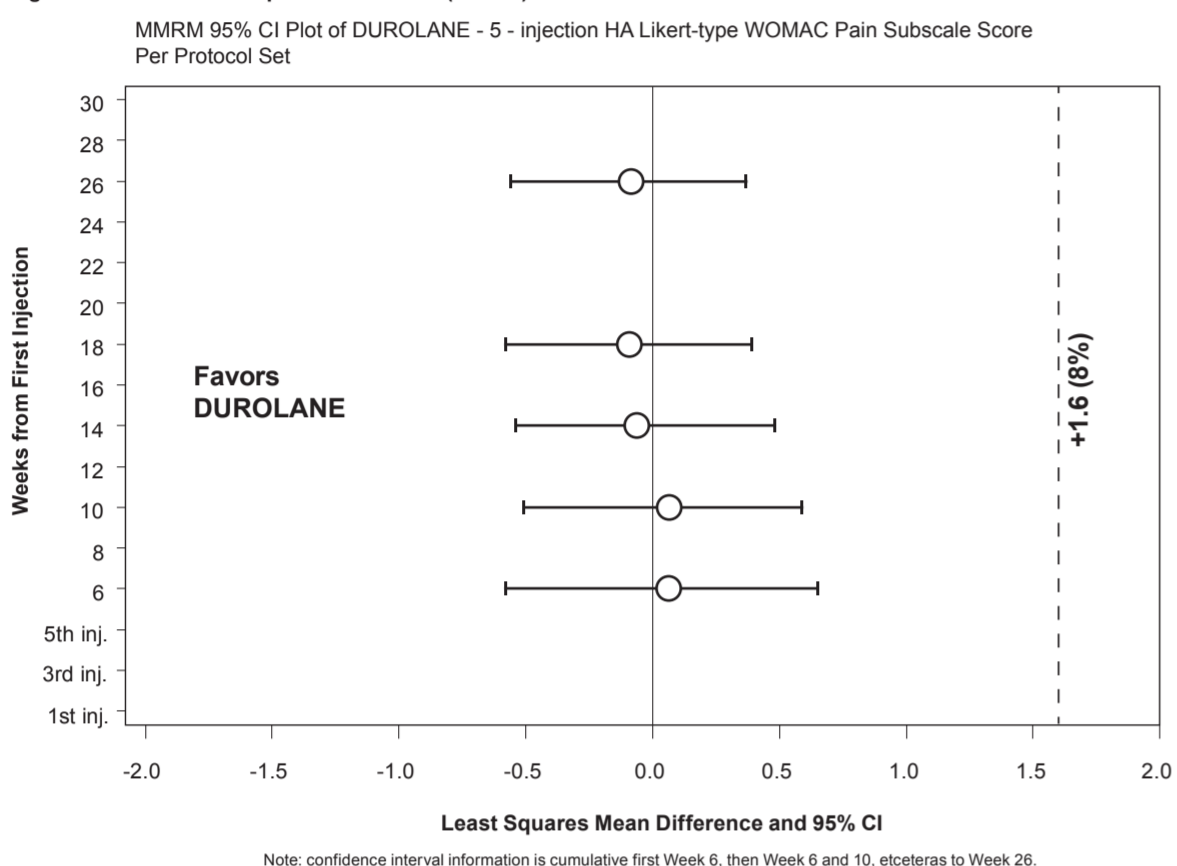
CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; LSM = Least Squares Mean

Table 9: Results of Stepwise Non-inferiority Analyses of Other Secondary Effectiveness Variables

Secondary Variable (order of importance)	Baseline Change Mean (SD)		LSM (95% CI) (DUROLANE - 5-injection HA)	Non-inferiority 8% Margins	Conclusion
	DUROLANE	5-injection HA			
WOMAC Physical Function CFB (over 18 weeks)	-12.75 (-13.60; -11.91)	-12.10 (-12.95; -11.26)	-0.65 (-1.81, 0.51)	+5.44	Non-inferior
WOMAC Physical Function CFB (over 26 weeks)	-12.58 (-13.39; -11.77)	-13.16 (-13.97; -12.35)	-0.58 (-1.69, 0.53)	+5.44	Non-inferior
Subject Global Assessment CFB (over 18 weeks)	2.70 (2.48; 2.92)	2.55 (2.33; 2.77)	0.15 (-0.15, 0.45)	-0.8	Non-inferior
Subject Global Assessment CFB (over 26 weeks)	2.81 (2.59; 3.02)	2.67 (2.45; 2.88)	0.14 (-0.16, 0.43)	-0.8	Non-inferior
WOMAC Knee Stiffness CFB (over 18 weeks)	-1.87 (-2.00; -1.73)	-1.73 (-1.87; -1.59)	-0.14 (-0.33, 0.05)	+0.64	Non-inferior
WOMAC Knee Stiffness CFB (over 26 weeks)	-1.95 (-2.08; -1.82)	-1.80 (-1.93; -1.67)	-0.15 (-0.33, 0.03)	+0.64	Non-inferior

CFB = Change From Baseline; CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; LSM = Least Squares Mean

Figure 1: Mixed Model Repeated Measures (MMRM) 95% CI Plot



DUROLANE[®] en

DUROLANE PATIENT INFORMATION

Please make sure to read the following important information carefully. This information does not take the place of your doctor's advice. If you do not understand this information or want to know more, ask your doctor.

GLOSSARY

Hyaluronan is a natural substance that is present in very high amounts in joints, skin and eyes. It is a major part of the synovial (cushioning) fluid in your joints and functions as a lubricant and a shock absorber.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are medications used to treat pain. There are many examples of NSAIDs, including (but not limited to) aspirin and ibuprofen (e.g. Advil[®], Motrin[®], etc.). Some of these drugs are available over-the-counter, while stronger, more potent, versions can be obtained with a doctor's prescription.

Osteoarthritis (OA) is a joint disease that shows itself as a type of arthritis that involves the wearing down of cartilage (the protective layer covering the ends of the bones) caused by loss of quality of the cushioning (synovial) fluid in the joint.

WHAT IS DUROLANE?

DUROLANE is a clear, viscous gel that contains highly purified sodium hyaluronate. Sodium hyaluronate is found in the body, particularly in joint tissue and fluid surrounding the joint. This substance acts as a lubricant and shock absorber in the knee joint.

In joints affected by osteoarthritis, the concentration of sodium hyaluronate and its ability to lubricate and cushion may be reduced. Therefore, injection of sodium hyaluronate directly into the joint may increase lubrication and cushioning, relieving pain during physical activity.

The sodium hyaluronate in DUROLANE is produced by bacterial fermentation. DUROLANE is provided to your doctor as a single syringe containing 3 mL of gel.

WHAT IS DUROLANE USED FOR?

DUROLANE is used to relieve knee pain due to osteoarthritis, improving patient capacity for physical activity. It is used for patients who do not get enough pain relief from conservative therapies, such as exercise or physical therapy.

HOW IS DUROLANE GIVEN?

Your doctor will give you a single injection of DUROLANE (3 mL, 20 mg/mL) into your knee joint.

WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS?

Common side effects (also called reactions) that may occur during the use of DUROLANE include pain, joint pain, joint swelling, and joint stiffness at the injection site. The majority of reactions are mild to moderate in nature and do not last long. No treatment-related allergic reactions or acute inflammatory reactions or hypersensitivity to DUROLANE have been reported from the controlled clinical studies.

If any of the above symptoms or signs appear after you are given DUROLANE, or if you are experiencing any other problems, you should call your healthcare professional.

WHAT SIDE EFFECTS WERE OBSERVED IN THE CLINICAL STUDIES?

In the DUROLANE treatment group for a clinical study performed in the People's Republic of China (PRC), the adverse events included injection site pain (2.3%), joint swelling (1.7%), and joint pain (0.6%). These adverse events were comparable to those reported in a control group that was treated with a commercially available 5-injection sodium hyaluronate, and adverse events in the control group included injection site pain (1.1%), joint swelling (1.7%), and joint pain (7.5%). Most of the reactions in both groups were mild to moderate in nature and did not last long.

WHAT ARE THE BENEFITS OF DUROLANE?

Data from a clinical trial showed that a single injection of DUROLANE provided comparable pain relief to patients with osteoarthritis of the knee to the pain

relief provided by 5 injections of another commercially available sodium hyaluronate. The patients in the study had been diagnosed with OA of the knee associated with moderate to severe pain, and did not obtain sufficient relief with simple analgesics (e.g. acetaminophen) taken by mouth.

A total of 349 patients in the study were assigned by chance to receive either a single injection treatment of DUROLANE (n=175 patients), or a 5-injection procedure using a commercially available hyaluronate (n=174 patients). Neither the patients nor the doctors evaluating them knew which treatment they received. Patients were observed by their doctor over 6 months. DUROLANE demonstrated a similar safety profile to that of the 5-injection sodium hyaluronate product when injected in the knee.

The pain relieving benefits of DUROLANE were compared with the same measures of a similar 5-injection sodium hyaluronate product that is manufactured by another company. The other product was approved in the US as a 5-injection regimen (treatment) and helped many patients with osteoarthritis. This comparison was used to show that DUROLANE provides no inferior pain relief in a single injection. The main measure of the comparison was how much less pain the subjects had experienced over a 6 month time period.

WHAT OTHER TREATMENTS ARE AVAILABLE FOR OSTEOARTHRITIS?

If you have osteoarthritis, there are a number of approaches available to relieve your symptoms. These include:

Non-drug treatments:

- Avoidance of activities that cause knee pain
- Exercise
- Physical therapy
- Non-drug treatments (e.g. glucosamine, chondroitin)
- Removal of excess fluid from the knee
- Total knee replacement
- Arthroscopic surgery

Drug therapy:

- Pain relievers, such as acetaminophen and narcotics

- Drugs that reduce inflammation (signs of inflammation are swelling, pain, or redness), such as aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen or naproxen
- Steroids that are injected directly into the knee

ARE THERE ANY REASONS WHY YOU SHOULD NOT RECEIVE DUROLANE?

- You should not be given this product if you have a knee joint infection or skin disease or infection around the area where the injection will be given.
- You should not use this product if you are allergic to sodium hyaluronate products.

THINGS YOU SHOULD KNOW ABOUT DUROLANE

- DUROLANE should only be injected by a doctor or other qualified healthcare professional.
- Tell your healthcare professional if you are allergic to sodium hyaluronate based products.
- As with other injection products, you may need to avoid activities such as jogging, tennis, standing for a long time (more than an hour) or heavy lifting for 48 hours after the injection.
- DUROLANE has not been approved for use in joints other than the knee.
- The safety and efficacy of DUROLANE have not been established in children (21 years of age or younger), pregnant women or nursing mothers.
- The effectiveness of DUROLANE has not been established for more than one course of treatment.

MANUFACTURER

Q-Med AB
Seminariegatan 21, SE-752 28
Uppsala, Sweden

DISTRIBUTED BY

Bioventus LLC
4721 Emperor Blvd, Ste 100
Durham, NC 27703
1-800-836-4080 (toll free)
1-919-474-6700

DUROLANE[®] es

INFORMACIÓN DE DUROLANE PARA EL PACIENTE

Asegúrese de leer atentamente la siguiente información. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Consulte con su médico si no entiende esta información o si quiere obtener más detalles.

GLOSARIO

Hialuronano: sustancia natural que se encuentra en muy altas concentraciones en las articulaciones, la piel y los ojos. Es un componente primordial del líquido sinovial de las articulaciones y funciona como lubricante y amortiguador.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor. Algunos ejemplos de AINE incluyen, entre otros, la aspirina y el ibuprofeno (por ejemplo Advil[®], Motrin[®], etc.). Algunos de estos medicamentos son de venta libre, aunque sus presentaciones más concentradas pueden adquirirse con prescripción médica.

Osteoartritis (OA): enfermedad de las articulaciones que se manifiesta como un tipo de artritis que supone un desgaste del cartilago (la capa protectora que rodea los extremos de los huesos) y es causada por la pérdida de la calidad de líquido de amortiguación (sinovial) en la articulación.

¿QUÉ ES DUROLANE?

DUROLANE es un gel transparente y viscoso que contiene hialuronato de sodio de alta pureza. El hialuronato de sodio se encuentra en el cuerpo, en especial en el tejido articular y el líquido que rodea la articulación. Esta sustancia actúa como un lubricante y amortiguador en la articulación de la rodilla.

En las articulaciones afectadas por artrosis, es posible que se reduzca la concentración de hialuronato de sodio y su capacidad de lubricación y amortiguación. Por lo tanto, la inyección de hialuronato de sodio directamente en la articulación puede aumentar la lubricación y amortiguación, lo que alivia el dolor al realizar actividad física.

Hialuronato de sodio en DUROLANE se produce mediante fermentación bacteriana. DUROLANE se proporciona a su médico en una jeringa única que contiene 3 mL de gel.

¿PARA QUÉ SE UTILIZA DUROLANE?

DUROLANE se utiliza para aliviar el dolor de rodilla ocasionado por artrosis, lo que mejora la capacidad del paciente para realizar actividad física. Se utiliza en pacientes que no consiguen alivio suficiente a partir de tratamientos conservadores, tales como el ejercicio y la terapia física.

¿CÓMO SE ADMINISTRA DUROLANE?

Su médico le administrará una sola inyección de DUROLANE (3 mL, 20 mg/mL) en la articulación de la rodilla.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS?

Los efectos secundarios más comunes (también llamados reacciones) que pueden ocurrir durante la aplicación de DUROLANE incluyen dolor, dolor articular, hinchazón y rigidez articular en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones son de naturaleza leve a moderada y no permanecen mucho tiempo. No se informaron reacciones alérgicas relacionadas al tratamiento, ni reacciones inflamatorias agudas ni hipersensibilidad a DUROLANE a partir de los estudios clínicos controlados.

Si alguno de estos síntomas o signos aparece luego de que se le administre DUROLANE, o si presenta algún otro problema, debe llamar a su profesional de la salud de inmediato.

¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS SE OBSERVARON EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS?

En un estudio clínico a un grupo que realizaba un tratamiento con DUROLANE realizado en la República Popular China, los efectos secundarios incluyeron dolor en el lugar de la inyección (2,3 %), hinchazón articular (1,7 %) y dolor articular (0,6 %). Estos efectos secundarios fueron similares a los que se informaron en un grupo de control al que se administró un tratamiento comercialmente disponible de 5 inyecciones de hialuronato de sodio. Los eventos adversos en el grupo de control incluyeron dolor en el lugar de la inyección (1,1 %), hinchazón articular (1,7 %) y dolor articular (7,5 %). La mayoría de las reacciones en ambos grupos fueron de naturaleza leve a moderada y no permanecieron mucho tiempo.

¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE DUROLANE?

Los datos de un ensayo clínico realizado demostraron que una sola inyección de DUROLANE ofrece un alivio del dolor a los pacientes con osteoartritis de rodilla similar al alivio de 5 inyecciones de otro producto con hialuronato de sodio comercialmente disponible. Los pacientes en el estudio habían recibido diagnóstico de OA de rodilla con dolor moderado a intenso; y no obtuvieron el alivio suficiente con analgésicos comunes administrados por vía oral (por ejemplo acetaminofén).

En el estudio, se asignó un total de 349 pacientes al azar para recibir una dosis única de DUROLANE (n=175 pacientes) o el tratamiento comercialmente disponible de 5 inyecciones de hialuronato de sodio (n=174 pacientes). Ni los pacientes ni los médicos que los evaluaban sabían qué tratamiento habían recibido. Se observó a los pacientes por 6 meses. Al inyectarse en la rodilla, DUROLANE demostró un perfil de seguridad similar al del tratamiento de 5 inyecciones de hialuronato de sodio.

Se comparó el alivio del dolor proporcionado por DUROLANE con el de un tratamiento similar de 5 inyecciones de hialuronato de sodio fabricado por otra empresa. Se aprobó el otro producto en EE. UU. como un tratamiento de 5 inyecciones y ayudó a muchos pacientes con osteoartritis. Esta comparación se utilizó para demostrar que DUROLANE suministra el mismo alivio del dolor pero en una sola inyección. La medida principal de la comparación fue cuánto dolor dejaban de experimentar los sujetos durante un período de 6 meses.

¿QUÉ OTROS TRATAMIENTOS EXISTEN PARA LA ARTROSIS?

Si presenta osteoartritis, existen varios métodos disponibles para aliviar los síntomas. Se incluyen los siguientes:

Tratamientos sin medicamentos:

- Eliminación de actividades que produzcan dolor de rodilla
- Ejercicio
- Terapia física
- Tratamientos sin medicamento (por ejemplo, glucosamina, condroitina)
- Extracción del líquido extra acumulado en la rodilla
- Reemplazo de rodilla total
- Cirugía artroscópica

Tratamientos con medicamentos:

- Analgésicos, tales como acetaminofén o estupefacientes
- Medicamentos para disminuir la inflamación (los signos de inflamación son hinchazón, dolor o enrojecimiento), tales como aspirinas, y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno o naproxeno
- Esteroides que se inyectan directamente en la rodilla

¿HAY ALGÚN MOTIVO POR EL QUE NO DEBERÍA RECIBIR DUROLANE?

- No se debe administrar este producto si tiene una infección en la rodilla, o una enfermedad cutánea o una infección alrededor del área donde se administrará la inyección.
- No se debe administrar este producto si es alérgico a los productos de hialuronato de sodio.

COSAS QUE DEBE SABER ACERCA DE DUROLANE

- Solamente un médico u otro profesional de la salud capacitado debe inyectar DUROLANE.
- Si es alérgico a los productos a base de hialuronato de sodio, comuníquese a su profesional de la salud.
- Al igual que con otros productos inyectables, es posible que necesite evitar actividades como trotar, jugar al tenis, o estar parado durante un tiempo prolongado (más de una hora), o levantar objetos pesados durante las 48 horas posteriores a la inyección.
- No se aprobó la administración de DUROLANE en otras articulaciones además de la rodilla.
- No se determinó la seguridad y eficacia de DUROLANE en niños (hasta 21 años de edad), embarazadas o madres en lactancia.
- No se determinó la efectividad de DUROLANE por más de un ciclo de tratamiento.