CINGAL®

STERILE | 2°C – 25°C | CE 0120

AML 500-306/B

EN

INSTRUCTIONS FOR USE

NAME: Cingal®, Cross-linked Hyaluronic Acid with ancillary Triamcinolone Hexacetonide

HOW SUPPLIED:
Cingal® is a sterile preparation supplied in a disposable glass syringe delivering 4.0 mL. Each mL of Cingal® contains 22 mg/mL of cross-linked hyaluronic acid (HA) and 4.5 mg/mL of ancillary triamcinolone hexacetonide (TH) as well as inactive ingredients. The hyaluronic acid in Cingal® is produced by bacterial fermentation and cross-linked with a proprietary chemical cross-linker. Note: The contents of the syringe are sterile, the product tray is non-sterile.

DESCRIPTION:
Cingal® is an off-white, opaque, sterile, single-use suspension of a cross-linked HA gel and an ancillary corticosteroid, TH. Cingal® is biocompatible and non-pyrogenic. The cross-linked HA and TH in Cingal® do not physically or chemically interact, as micronized particles of the TH are suspended in the viscoelastic HA gel and reside in the product as a separate solid phase.

APPLICATION:
Cingal®, Cross-linked Hyaluronic Acid with ancillary Triamcinolone Hexacetonide is a single, intra-articular injection into the synovial cavity of a human joint to relieve the symptoms of osteoarthritis.

INDICATIONS:
Cingal® is indicated as a viscoelastic supplement or a replacement for synovial fluid in human joints. Cingal® is well suited for rapid and long term relief of the symptoms of human joint dysfunctions such as osteoarthritis. The actions of Cingal® are long term relief of symptoms by lubrication and mechanical support supplemented by short-term pain relief provided by triamcinolone hexacetonide.

INSTRUCTIONS FOR USE:
Cingal® is injected through a sterile, disposable, hypodermic needle of suitable gauge into the selected joint space. The sterile needle should be attached to the Cingal® syringe by a health care professional using health care facility approved aseptic technique. Recommended needle size for injections into the knee is 18-21 gauge. The final needle selection for any procedure is determined by the physician. The health care provider should ensure proper penetration into joint synovial space prior to injecting Cingal®.

CONTRAINDICATIONS:
Cingal® is composed of cross-linked hyaluronic acid, triamcinolone hexacetonide and inactive ingredients. The following pre-existing conditions may constitute relative or absolute contraindications to the use of Cingal®:
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients contained in Cingal®
- Pre-existing infections of the skin region of the intended injection site
- Known infection of the index joint
- Known systemic bleeding disorders

The ancillary medicinal substance, triamcinolone hexacetonide, is contraindicated in the case of:
- active tuberculosis
- herpes simplex keratitis
- acute psychoses
- systemic mycoses and parasitoses (strongyloid infections)

PRECAUTIONS
General:
- Those precautions normally considered for during injection of substances into joints are recommended.
- Appropriate examination of any joint fluid present is necessary to exclude a septic process
- Only medical professionals trained in accepted injection techniques for delivering agents to joint spaces should inject Cingal® for this application.
- The synovial space should not be overfilled. In small joints, such as the hands, no more than 1 ml is needed.
- If pain increases during the injection procedure, the injection should be stopped and the needle withdrawn.
- A marked increase in pain accompanied by local swelling, further restriction of joint motion, fever, and malaise are suggestive of septic arthritis. If this complication occurs and the diagnosis of sepsis is confirmed, appropriate antimicrobial therapy should be instituted.
- Single Use only; reuse of the contents of the syringe may result in infection and increase occurrence of adverse events.

Triamcinolone hexacetonide
- This product contains a corticosteroid and so should be used with caution in patients suffering from the following conditions:
  - cardiac insufficiency, acute coronary artery disease,
  - hypertension,
  - thrombophlebitis, thromboembolism
  - myasthenia gravis,
  - osteoporosis,
  - gastric ulcer, diverticulitis, ulcerative colitis, recent intestinal anastomosis,
  - exanthematous diseases,
  - psychosis,
  - Cushing's syndrome,
  - diabetes mellitus,
  - hypothyroidism,
  - renal insufficiency, acute glomerulonephritis, chronic nephritis,
  - cirrhosis,
  - infections that cannot be treated with antibiotics,
  - metastatic carcinoma.
- All corticosteroids may increase calcium excretion.
- The product must not be administered intravenously, intraocularly, epidurally or intrathecally.
- Intra-articular injection should not be carried out in the presence of active infection in or near joints.
- The load on strained joints in particular should be lightened immediately after the injection to avoid overloading.
- If, during treatment, the patient develops serious reactions or acute infections, the treatment must be stopped and appropriate treatment given.
- Caution should be used in the event of exposure to chickenpox, measles or other communicable diseases, since the course of specific viral diseases such as chickenpox and measles may be particularly severe in patients treated with glucocorticoids. At particular risk are individuals with no history of chickenpox or measles infection. If such individuals should come into contact with chickenpox or measles sufferers during treatment with Triamcinolone hexacetonide, prophylactic treatment should be considered as appropriate.
- Menstrual irregularities may occur and in postmenopausal women vaginal bleeding has been observed. This possibility should be mentioned to female patients but should not deter appropriate investigations as indicated.
- This product contains sorbitol. Patients with very rare hereditary problems of fructose intolerance should not use this product.
- Glucocorticoids may induce growth suppression in children. The Safety of Cingal® in pediatric populations has not been established.

Interaction with medicinal products
- Amphotericin B injection and potassium-depleting agents: Patients should be monitored for additive hypokalaemia.
- Anticholinesterases: The effect of anticholinesterase agent may be antagonised.
- Anticholinergics (e.g. atropine): Additional increase of intraocular pressure is possible.
- Anticoagulants, oral: Corticosteroids may potentiate or decrease anticoagulant effect. For this reason, patients receiving oral anticoagulants and corticosteroids should be closely monitored.
- Antidiabetics (e.g. sulfonylurea derivatives) and insulin: Corticosteroids may increase the levels of glucose in the blood. Diabetic patients should be monitored, especially on instigation and discontinuation of treatment of corticosteroids and if the dosage is changed.
- Antihypertensives, including diuretics: The reduction in arterial blood pressure may be diminished.
- Antituberculosis drugs: Isoniazid serum concentrations may be decreased.
- Cyclosporin: When used concomitantly, this substance may produce an increase in both cyclosporin and corticosteroid activity.
- Digitalis glycosides: Concomitant administration may increase the likelihood of digitalis toxicity.
- Hepatic Enzyme Inducers (e.g. barbiturates, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, primidone, aminoglutethimide): There may be increased metabolic clearance of Triamcinolone hexacetonide. Patients should be carefully observed for possible reduced effect of Triamcinolone hexacetonide, and the dosage should be adjusted accordingly.
- Human growth hormone (somatropin): The growth-promoting effect may be inhibited during long-term therapy with Triamcinolone hexacetonide.
- Ketoconazole: Corticosteroid clearance may be decreased, resulting in increased effects.
- Non-depolarising muscle relaxants: Corticosteroids may decrease or enhance the neuromuscular blocking action.
- Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs): Corticosteroids may increase the incidence and/or severity of gastrointestinal bleeding and ulceration associated with NSAIDs. Corticosteroids may also reduce serum salicylate levels and therefore decrease their efficacy. Conversely, discontinuing corticosteroids during high-dose salicylate therapy may result in salicylate toxicity. Caution must be exercised during concomitant use of acetylsalicylic acid and corticosteroids in patients with hypoprothrombinaemia.
- Oestrogens, including oral contraceptives: Corticosteroid half-life and concentration may be increased and clearance decreased.
- Thyroid drugs: Metabolic clearance of adrenocorticoids is decreased in hypothyroid patients and increased in hyperthyroid patients. Changes in thyroid status of the patient may necessitate adjustments to the dosage of adrenocorticoids.
- Vaccines: Neurological complications and a diminished antibody response may occur when patients taking corticosteroids are vaccinated.
- Medicines that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: Concomitant treatment with triamcinolone hexacetonide and class Ia antiarrhythmic agents such as disopyramide, quinidine and procainamide, or other class II antiarrhythmic drugs such as amiodarone, bepridil and sotalol, is not recommended.
- Extreme caution is required in cases of concomitant administration with phenothiazines, tricyclic antidepressants, terfenadine and astemizole, vincamine, erythromycin i.v., halofantrine, pentamidine and sultopride.
- Combination with agents that cause electrolyte disturbances such as hypokalaemia (potassium-depleting diuretics, amphotericin B i.v. and certain laxatives), hypomagnesaemia and severe hypocalcaemia is not recommended.
- Interactions with laboratory tests - Corticosteroids may interfere with the nitroblue tetrazolium test for bacterial infection, producing false-negative results.
- Athletes should be informed that this medical device with ancillary medicinal substance contains an ingredient (i.e. triamcinolone hexacetonide) that may produce a positive result in anti-doping tests.

Fertility, Pregnancy and Lactation
- The safety of Cingal® in pregnant and lactating women has not been established.
- Fertility, pregnancy and lactation: Triamcinolone crosses the placenta. Corticosteroids are teratogenic in animal experiments. The significance of this fact for humans is not exactly known, but so far the use of corticosteroids has not been shown to increase the incidence of malformations. The product should be used during pregnancy only if the benefit to the mother is clearly greater than the risk to the fetus. Triamcinolone hexacetonide is excreted in human milk, but is not likely to have any effect on the child at therapeutic doses. Corticosteroid therapy may cause menstrual disorders and amenorrhea.

Undesirable Effects
Effects associated with Hyaluronic Acid
Hyaluronic acid is a naturally-occurring component of the tissues of the body. Cingal® is thoroughly tested to determine that each batch conforms to the product quality attributes. Mild to moderate episodes of transient swelling and discomfort have occasionally been observed following intra-articular injection of hyaluronic acid preparations. A risk of infection is possible with the procedure of injecting substances into joints.

Effects associated with Triamcinolone Hexacetonide
For assessment of adverse reactions (ADRs) following terms regarding frequency are used:
very common (≥1/10)
common (≥1/100 to <1/10)
uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
rare (≥1/10,000 to 1</1,000)
very rare (<1/10,000)
not known (cannot be estimated from the available data)

Adverse effects depend on the dose and the duration of treatment. Systemic adverse effects are rare, but may occur as a result of repeated periarticular injection. As with other intraarticular steroid treatments, transient adrenocortical suppression has been observed during the first week after injection. This effect is enhanced if corticotropin or oral steroids are used concomitantly.

Immune system disorders
Very rare: anaphylaxis-type reactions
Not known: exacerbation or masking of infections

Endocrine disorders
Not known: menstrual irregularities, amenorrhoea and postmenopausal vaginal bleeding; hirsutism; development of a cushingoid state; secondary adrenocortical and pituitary unresponsiveness, particularly during periods of stress (e.g. trauma, surgery or illness); decreased carbohydrate tolerance; manifestation of latent diabetes mellitus

Psychiatric disorders
Not known: insomnia; exacerbation of existing psychiatric symptoms; depression (sometimes severe); euphoria; mood swings; psychotic symptoms

Nervous system disorders
Rare: vertigo
Not known: increased intracranial pressure with papilloedema (pseudotumor cerebri) usually after treatment; headache

Eye disorders
Not known: posterior subcapsular cataracts; increased intraocular pressure; glaucoma

Cardiac disorders
Not known: cardiac failure; arrhythmias

Vascular disorders
Very rare: thromboembolism
Not known: hypertension

Gastrointestinal disorders
Not known: peptic ulcers with possibility of subsequent perforation and haemorrhage; pancreatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Very rare: hyperpigmentation or hypopigmentation
Not known: impaired wound healing; thin and fragile skin; petechiae and ecchymoses; facial erythema; increased sweating; purpurea; striae; acneiform eruptions; hives; rash

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Very rare: calcinosis; tendon rupture
Not known: loss of muscle mass; osteoporosis; aseptic necrosis of the heads of the humerus and femur; spontaneous fractures; Charcot-like arthropathy

Renal and urinary disorders
Not known: negative nitrogen balance owing to protein catabolism

General disorders and administration site conditions
Common: Local reactions include sterile abscesses, post-injection erythema, pain, swelling and necrosis at the injection site.
Rare: Excess dosage or too-frequent administration of injections into the same site may cause local subcutaneous atrophy, which, due to the properties of the drug, will only return to normal after several months.

Mechanism of Action
Hyaluronic acid (HA) is a complex sugar of the glycosaminoglycan family. HA is a major component of the extracellular matrix and is found in high concentrations in the synovial fluid in joints. Hyaluronic acid is innately biocompatible, and its degradation path follows normal physiologic processes. HA is responsible for the viscoelastic properties of synovial fluid.

Synovial fluid from osteoarthritic joints contains a lower concentration of HA and a reduced molecular weight of HA as compared to healthy joints. Sodium hyaluronate viscosupplements have been shown to be well tolerated in osteoarthritis synovial joints, and act to reduce pain and improve function by means of lubrication and mechanical support.

The ancillary triamcinolone hexacetonide corticosteroid acts as an anti-inflammatory to provide short-term pain relief when used as an intra-articular injection in osteoarthritic joints.

INGREDIENTS
The Cingal® sterile suspension contains the following ingredients:

Component	Nominal Quantity (%)
Water for Injection	QS
Cross-linked HA	2.20%
Sodium Phosphate Dibasic	0.15%
Sodium Phosphate Monobasic, Monohydrate	0.03%
Triamcinolone Hexacetonide	0.45%
Polysorbate 80	0.22%
Sorbitol	5.30%
Total	100.00%

STORAGE AND HANDLING
Store at 2 to 25°C. Protect from freezing. Refrigerated Cingal® should be allowed to reach room temperature (approximately 20 to 45 minutes) prior to use.

CAUTION: This device is restricted to sale and use by or under the supervision of a physician.

Manufactured By:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP
EU Authorized Representative:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italy

AML 500-306/B 06/2017

CS

NÁVOD K POUŽITÍ

NÁZEV: Cingal®, zesítěná kyselina hyaluronová s pomocným triamcinolon-hexacetonidem

FORMA DODANÉHO VÝROBKU:
Cingal® je sterilní přípravek dodávaný v jednorázové skleněné stříkačce o objemu 4,0 ml. V každém ml přípravku Cingal® je obsaženo 22 mg/ml zesítěné kyseliny hyaluronové (HA) a 4,5 mg/ml pomocného triamcinolon-hexacetonidu (TH) a neaktivní složky. Kyselina hyaluronová v přípravku Cingal® se vyrábí bakteriální fermentací a síťuje se patentovaným chemickým crosslinkerem. Poznámka: Obsah stříkačky je sterilní; podložka, na níž je výrobek umístěn, je nesterilní.

POPIS:
Přípravek Cingal® je šedobílá neprůhledná sterilní suspenze na jedno použití složená z gelu zesítěné HA a pomocného kortikosteroidu TH. Přípravek Cingal® je biologicky kompatibilní a apyrogenní. Zesítěná HA a TH v přípravku Cingal® spolu fyzikálně ani chemicky neinteragují, jelikož mikronizované částice TH jsou suspendovány ve viskoelastickém gelu HA a v přípravku zůstávají jako samostatná a oddělená pevná fáze.

POUŽITÍ:
Přípravek Cingal®, se zesítěnou kyselinou hyaluronovou a pomocným triamcinolon-hexacetonidem je jednorázová intraartikulární injekce pro synoviální dutinu lidského kloubu k úlevě od příznaků osteoartritidy.

INDIKACE:
Přípravek Cingal® je indikován jako viskoelastický doplněk nebo náhrada za synoviální tekutinu v lidských kloubech. Přípravek Cingal® je vhodný k rychlé a dlouhodobé úlevě od příznaků dysfunkcí lidských kloubů, například od osteoartritidy. Přípravek Cingal® poskytuje dlouhodobou úlevu od příznaků lubrikací a mechanicko podporou, která je doprovázená krátkodobou úlevou od bolesti působením triamcinolon-hexacetonidu.

NÁVOD K POUŽITÍ:
Přípravek Cingal® se injekčně aplikujt sterilní a jednorázovou hypodermální jehlou vhodné velikosti do zvoleného kloubního prostoru. Tuto jehlu musí zdravotník ke stříkačce s přípravkem Cingal® připojit aseptickou technikou schválenou v daném zařízení. K injekcím do kolene se doporučuje používat jehly velikosti 18-21 G. Konkrétní jehlu pro daný postup volí lékař. Ošetřující musí před aplikací přípravku Cingal® zajistit náležitou penetraci jehly do štěrbiny synoviálního kloubu.

KONTRAINDIKACE:
Přípravek Cingal® se skládá ze zesítěné kyseliny hyaluronové, triamcinolon-hexacetonidu a neaktivních složek. Následující dříve existující podmínky mohou být relativní nebo absolutní kontraindikací k použití přípravku Cingal®:
- hypersenzitivita na aktivní látku nebo na jakoukoli pomocnou látku v přípravku Cingal®,
- dříve existující infekce kůže v oblasti určené ke vpichu jehly,
- známá infekce daného kloubu,
- známé systémové krvácivé poruchy.

Pomocná léčivá látka triamcinolon-hexacetonid se kontraindikuje v případě:
- aktivního stádia tuberkulózy,
- herpes simplex viru keratitidy,
- akutních psychóz,
- systémových mykóz a parazitóz (háďátkové infekce).

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ
Obecné:
- Doporučujeme dodržovat standardní bezpečnostní opatření běžná při injekčních aplikacích látky do kloubu.
- Jakoukoli tekutinu přítomnou v kloubu je třeba odpovídajícím způsobem vyšetřit kvůli vyloučení septických procesů.
- Přípravek Cingal® mohou injekčně aplikovat pouze lékaři vyškolení v uznávaných injekčních metodách a aplikacích přípravků do kloubních prostor.
- Synoviální prostor se nesmí přeplňovat. U malých kloubů, např. rukou, není potřeba víc než 1 ml.
- Pokud bolest během injekce sílí, aplikaci zastavte a jehlu vytáhněte.
- Značný nárůst bolesti doprovázený místním otokem, dalším omezením pohybu kloubu, horečkou a slabostí jsou příznaky septické artritidy. V případě výskytu této komplikace a po potvrzení diagnózy sepse je nutné aplikovat vhodnou antimikrobiální léčbu.
- Pouze k jednorázovému použití; při opakovaném použití obsahu stříkačky může dojít k infekci a ke zvýšenému výskytu nežádoucích účinků.

Triamcinolon-hexacetonid
- Tento přípravek obsahuje kortikosteroid a u pacientů trpících následujícími stavy by se měl používat opatrně:
  - srdeční selhání, akutní onemocnění koronárních tepen,
  - hypertenze,
  - tromboflebitida, tromboembolie,
  - myasthenia gravis,
  - osteoporóza,
  - žaludeční vředy, divertikulitida, ulcerativní kolitida, nedávná anastomóza střev,
  - exantematózní onemocnění,
  - psychóza,
  - Cushingův syndrom,
  - diabetes mellitus,
  - hypothyroidismus,
  - renální insuficience, akutní glomerulonefritida, chronická nefritida,
  - cirhóza,
  - infekce, které nelze léčit antibiotiky,
  - metastatický karcinom.
- Všechny kortikosteroidy mohou zvýšit vylučování vápníku.
- Přípravek se nesmí podávat intravenózně, intraokulárně, epidurálně ani intratekálně.
- Intraartikulární injekce se nesmí podávat, pokud v kloubu nebo jeho okolí probíhá aktivní infekce.
- Zejména pokud se jedná o namáhané klouby, je třeba snížit jejich zatížení ihned po injekci, aby se zabránilo přetěžování.
- Pokud se v průběhu léčby u pacienta rozvinou závažné reakce nebo akutní infekce, léčbu je nutné přerušit a podat pacientovi správnou nápravnou léčbu.
- V případě kontaktu pacienta s planými neštovicemi, spalničkami nebo dalšími přenosnými chorobami, je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Průběh některých virových onemocnění, jako jsou plané neštovice a spalničky, totiž může být u pacientů léčených glukokortikoidy daleko závažnější. Ohroženi jsou zejména ti pacienti, kteří dosud neprodělali infekci planých neštovic ani spalniček. Pokud takový pacient přijde během své léčby triamcinolon-hexacetonidem do kontaktu s nemocnými s planými neštovicemi nebo spalničkami, je vhodné uvažovat o profylaktické léčbě.
- Mohou se vyskytnout nepravidelnosti v menstruačním cyklu a u žen po menopauze bylo pozorováno poševní krvácení. O této možnosti je třeba uvědomit pacientky, nesmí se však kvůli ní zanedbat žádné řádné indikované prošetření.
- Tento přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti s velmi vzácně se vyskytující dědičnou intolerancí fruktózy nesmí tento přípravek užívat.
- Glukokortikoidy mohou způsobovat potlačení růstu u dětí. Bezpečnost použití přípravku Cingal® v pediatrické populaci nebyla dosud stanovena.

Interakce s léčivými přípravky
- Amphotericin B injekce a přípravky vyčerpávající draslík: Je třeba monitorovat, zda se u pacientů dodatečně nerozvine hypokalémie.
- Anticholinesterázy: Účinek anticholinesterázových činidel může být antagonizován.
- Anticholinergika (např. atropin): Je možný dodatečný nárůst nitroočního tlaku.
- Antikoagulancia, perorální: Kortikosteroidy mohou stimulovat nebo naopak potlačovat antikoagulační účinky. Z toho důvodu se vyžaduje pečlivé monitorování pacientů užívajících perorální antikoagulancia a kortikosteroidy.
- Antidiabetika (např. deriváty sulfonylmočoviny) a inzulin: Kortikosteroidy mohou zvyšovat hladinu glukózy v krvi. Diabetické pacienty je třeba monitorovat, zejména při zahájení a ukončení léčby kortikosteroidy a při změně dávkování.
- Antihypertenziva, včetně diuretik: Míra snížení arteriálního tlaku může být nižší.
- Antituberkulózní léčiva: Koncentrace isoniazidu v séru se mohou snížit.
- Cyklosporin: Pokud se užívá současně, může tato látka způsobit nárůst v aktivitě cyklosporinu i kortikosteroidů.
- Digitalinové glykosidy: Současné podání může zvýšit pravděpodobnost digitalické toxicity.
- Induktory jaterních enzymů (např. barbituráty, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, primidon, aminoglutethimid): Může se objevit zvýšená metabolická clearance triamcinolon-hexacetonidu. Pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví snížené účinky triamcinolon-hexacetonidu, a případně je třeba dávku správným způsobem upravit.
- Lidský růstový hormon (somatropin): Růstové účinky mohou být při dlouhodobé léčbě triamcinolon-hexacetonidem inhibovány.
- Ketokonazol: Clearance kortikosteroidů může být snížená, což povede k posílení účinků.
- Nedepolarizující svalová relaxancia: Kortikosteroidy mohou snižovat nebo posilovat účinek nervosvalového blokování.
- Nesteroidní antiflogistika (NSAID): Kortikosteroidy mohou způsobovat častější výskyt a/nebo vyšší závažnost gastrointestinálního krvácení a ulcerace spojených s NSAID. Kortikosteroidy mohou rovněž snižovat hladinu salicylátu v séru a omezit tím i jejich účinky. Obráceně platí, že přerušení podávání kortikosteroidů během léčby vysokými dávkami salicylátu může vést k salicylátové toxicitě. Během současného podávání kyseliny acetylsalicylové a kortikosteroidů u pacientů s hypoprothrombinémií se vyžaduje zvýšená opatrnost.
- Estrogeny, včetně perorálních kontraceptiv: Biologický poločas kortikosteroidů a jejich koncentrace se mohou zvýšit a jejich clearance se může snížit.
- Léky na štítnou žlázu: Metabolická clearance adrenokortikoidů se snižuje u pacientů se sníženou činností štítné žlázy a zvyšuje u pacientů se zvýšenou činností štítné žlázy. Změny ve stavu štítné žlázy u pacienta si mohou vyžádat úpravu dávkování adrenokortikoidů.
- Vakcíny: V případě vakcinace pacientů užívajících kortikosteroidy se mohou vyskytnout neurologické komplikace a snížená protilátková odpověď.
- Léky, které prodlužují QT interval nebo navozují torsade de pointes:
- Souběžná léčba triamcinolon-hexacetonidem a antiarytmiky třídy Ia, jako je disopyramid, quinidin a prokainamid, nebo dalšími antiarytmiky třídy II, jako je amiodaron, bepridil a sotalol, se nedoporučuje.
- Maximální opatrnost se vyžaduje v případě souběžného podávání s fenothiaziny, tricyklickými antidepresivy, terfenadinem a astemizolem, vinkaminem, erythromycinem i.v., halofantrinem, pentamidinem a sultopridem.
- Kombinace s agens, které narušují rovnováhu elektrolytů a způsobují např. hypokalémii (diuretika odčerpávající draslík, amphotericin B i.v. a některá laxativa), hypomagnesémii a závažnou hypokalcémii, se nedoporučuje.
- Interakce s laboratorními testy: Kortikosteroidy mohou interferovat s testem NBT na bakteriální infekce a způsobovat falešně negativní výsledky.
- Sportovce je nutno upozornit, že tento zdravotnický prostředek s pomocnou léčivou látkou obsahuje složku (např. triamcinolon-hexacetonid), která může vyvolat pozitivní výsledek u testů na doping.

Plodnost, těhotenství a kojení
- Bezpečnost použití přípravku Cingal® u těhotných a kojících žen nebyla dosud stanovena.
- Plodnost, těhotenství a kojení: Triamcinolon proniká placentární bariérou. Kortikosteroidy jsou teratogenní při testech na zvířatech. Dopad této skutečnosti u lidí není přesně znám, ale doposud nebylo užívání kortikosteroidů spojeno s nárůstem ve výskytu malformací. Přípravek se smí používat během těhotenství, pouze pokud jeho přínosy pro matku jednoznačně převažují nad riziky pro plod. Triamcinolon-hexacetonid se vylučuje do lidského mléka, ale v léčebných dávkách pravděpodobně nebude mít žádný účinek na dítě. Léčba kortikosteroidy může způsobovat poruchy menstruačního cyklu a amenoreu.

Nežádoucí účinky
Účinky spojené s kyselinou hyaluronovou
Kyselina hyaluronová je přirozenou složkou tělních tkání. Přípravek Cingal® je pečlivě testován, abychom se ujistili, že každá šarže odpovídá kvalitativním požadavkům. Po nitrokloubní injekci preparátů kyseliny hyaluronové se občas projevuje lehký až střední přechodný otok a nepříjemné pocity. U postupů injikování látek do kloubů hrozí riziko infekce.

Účinky spojené s triamcinolon-hexacetonidem
Při hodnocení nežádoucích účinků (NÚ) se používají tyto termíny popisující četnost výskytu:
velmi časté (≥1/10),
časté (≥1/100 až <1/10),
méně časté (≥1 000 až <1/100),
vzácné (≥ 1/10 000 až 1<1/1 000),
velmi vzácné (<1/10 000),
není známo (nelze odhadnout z dostupných dat).

Nežádoucí účinky závisejí na dávce a délce trvání léčby. Systémové nežádoucí účinky jsou vzácné, ale mohou se vyskytnout následkem opakované periartikulární injekce. Stejně jako u jiných intraartikulárních steroidních léčebných postupů byla i zde během prvního týdne po injekci pozorována přechodná adrenokortikální suprese. Tento účinek je posílen při souběžném užívání kortikotropinu nebo perorálních steroidů.

Poruchy imunitního systému
Velmi vzácné: reakce anafylaktického typu
Není známo: exarcebace infekcí nebo skrytí infekcí

Poruchy endokrinního systému
Není známo: nepravidelnosti v menstruačním cyklu, amenorea a postmenopauzální poševní krvácení; hirsutismus; rozvinutí cushingoidního stavu; sekundární necitlivost nadledvinek a hypofýzy, zejména v období stresu (např. zranění, operace, nemoc); snížená tolerance sacharidů; manifestace latentního diabetu mellitus

Psychické poruchy
Není známo: insomnie; nové propuknutí existujících psychických symptomů; deprese (může být i vážná); euforie; výkyvy nálad; psychotické syndromy

Poruchy nervového systému
Vzácné: závratě
Není známo: zvýšený intrakraniální tlak s papiloedémem (pseudotumor cerebri), zpravidla po léčbě; bolest hlavy

Poruchy oka
Není známo: zadní subkapsulární katarakta; zvýšený nitrooční tlak; glaukom

Srdeční poruchy
Není známo: srdeční selhání; arytmie

Cévní poruchy
Velmi vzácné: tromboembolie
Není známo: hypertenze

Gastrointestinální poruchy
Není známo: peptické vředy s možnou následnou perforací a krvácením; pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Velmi vzácné: hyperpigmentace nebo hypopigmentace
Není známo: zhoršené hojení ran; tenká a křehká pokožka; peteche a ekchymóza; erytém v obličeji; zvýšená potivost; růžovka; strie; akneiformní erupce; kopřivka; vyrážka

Poruchy kosterní a svalové soustavy a pojivových tkání
Velmi vzácné: kalcinóza; prasknutí šlachy
Není známo: ztráta svalové hmoty; osteoporóza; aseptická nekróza hlavice kosti stehenní a pažní; spontánní zlomeniny; artropatie Charcotova typu

Poruchy ledvin a vylučovacího systému
Není známo: negativní rovnováha dusíku kvůli katabolizaci bílkovin

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Běžné: Lokální reakce zahrnují sterilní abscesy, postinjekční erytém, bolest, otok a nekrózu v místě injekce.
Vzácné: Příliš vysoká dávka nebo příliš časté podávání injekcí do stejného místa může vést k lokální podkožní atrofii, která se kvůli vlastnostem přípravku vrátí do normálního stavu až po několika měsících.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím schématu Yellow Card Scheme na: www.mhra.gov.uk/yellowcard

Mechanismus účinku
Kyselina hyaluronová (HA) je složený sacharid ze skupiny glykosaminoglykanů. HA je hlavní složkou extracelulární matrix a nachází se ve velkých koncentracích v synoviální tekutině v kloubech. Kyselina hyaluronová je přirozeně biologicky kompatibilní a její rozkladné procesy probíhají normální biologickou cestou. HA určuje viskoelastické vlastnosti synoviální tekutiny. Synoviální tekutina z osteoartritických kloubů obsahuje v porovnání se zdravými klouby nižší koncentraci HA a nižší molekulární hmotnost HA. Suplementy viskoelasticity s hyaluronátem sodným jsou prokazatelně dobře tolerovány v synoviálních oblastech osteoartritických kloubů a přispívají ke snížení bolesti a zlepšení funkčnosti tím, že poskytují lubrikaci a mechanickou oporu.

Pomocný kortikosteroid triamcinolon-hexacetonid působí protizánětlivě a poskytuje krátkodobou úlevu od bolesti při intraartikulární injekci do osteoartritických kloubů.

SLOŽKY
Sterilní suspenze přípravku Cingal® obsahuje tyto složky:

Komponenta	Jmenovité množství (%)
Voda pro injekce při teplotě okolí	QS
Zesítěná HA	2,20 %
Fosforečnan sodný, dvojsytný	0,15 %
Fosforečnan sodný, jednosytný, monohydrát	0,03 %
Triamcinolon-hexacetonid	0,45 %
Polysorbát 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
Celkem	100,00 %

USKLADNĚNÍ A MANIPULACE
Uchovejte při teplotě od 2 °C do 25 °C. Chraňte před mrazem. Zchlazený přípravek Cingal® nechejte dosáhnout pokojové teploty (přibližně 20–45 minut) před použitím.

POZOR: Federální předpisy USA omezují prodej či objednávání tohoto zařízení pouze na lékaře.

Výrobce:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP
Oprávněný zástupce pro EU:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italy

SK

NÁVOD NA POUŽITIE

NÁZOV: Cingal®, zosieťovaná kyselina hyalurónová s prídavkom triamcinolón-hexacetonidu

SPÔSOB DODANIA:
Cingal® je sterilný prípravok, dodávaný v 4,0ml jednorazovej sklenej injekčnej striekačke. Jeden ml prípravku Cingal® obsahuje 22 mg/ml zosieťovanej kyseliny hyalurónovej (HA), 4,5 mg/ml prídavku triamcinolón-hexacetonidu (TH) a neaktívne zložky. Kyselina hyalurónová v prípravku Cingal® je produktom bakteriálnej fermentácie a je zosieťovaná patentovaným chemickým sieťovadlom. Poznámka: Obsah striekačky je sterilný, obal prípravku je nesterilný.

OPIS:
Cingal® je šedobiela, nepriehľadná, sterilná jednorazová suspenzia zosieťovanej gélovej HA a prídavného kortikosteroidu TH. Cingal® je biokompatibilný a nepyrogénny. Zosieťovaná HA a TH v prípravku Cingal® fyzicky ani chemicky neinteragujú, pretože mikronizované častice TH sú suspendované vo viskoelastickom géli HA a v prípravku sa nachádzajú ako oddelená pevná fáza.

APLIKÁCIA:
Cingal®, zosieťovaná kyselina hyalurónová s prídavkom triamcinolón-hexacetonidu, je jednorazová intraartikulárna injekcia podávaná do synoviálneho priestoru ľudských kĺbov s cieľom zmierniť príznaky osteoartritídy.

INDIKÁCIE:
Cingal® je indikovaný ako viskoelastický doplnok alebo náhrada kĺbového mazu v ľudských kĺboch. Cingal® je vhodný na rýchle a dlhodobé potlačenie príznakov poškodenej funkcie ľudských kĺbov, ako napríklad osteoartritídy. Účinkom prípravku Cingal® je dlhodobé potlačenie príznakov vďaka lubrikácii a mechanickej podpore, doplnené krátkodobou úľavou od bolesti vďaka triamcinolón-hexacetonidu.

NÁVOD NA POUŽITIE:
Cingal® sa podáva prostredníctvom sterilnej, jednorazovej, hypodermickej ihly vhodnej veľkosti do zvoleného kĺbového priestoru. Sterilnú ihlu musí nasadiť na striekačku Cingal® zdravotnícky pracovník pomocou aseptickej techniky schválenej v danom zdravotníckom zariadení. Odporúčané veľkosti ihiel na injekcie do kolena sú 18 – 21. Konečný výber ihly na akýkoľvek zákrok vykoná lekár. Pred podaním injekcie s prípravkom Cingal® musí zdravotnícky pracovník zabezpečiť správny prienik do synoviálneho kĺbového priestoru.

KONTRAINDIKÁCIE:
Cingal® obsahuje zosieťovanú kyselinu hyalurónovú, triamcinolón-hexacetonid a neaktívne zložky. Nasledujúce už prítomné poruchy zdravotného stavu môžu predstavovať relatívne alebo absolútne kontraindikácie pre použitie prípravku Cingal®:
- precitlivenosť na aktívnu látku alebo akékoľvek pomocné látky prípravku Cingal®,
- prítomnosť kožných infekcií v mieste zamýšľaného podania injekcie,
- známa infekcia vybraného kĺbu,
- známe systémové poruchy krvácania

Prídavná liečivá látka, triamcinolón-hexacetonid, je kontraindikovaná v prípade:
- aktívnej tuberkulózy,
- keratitídy spôsobenej vírusom herpes simplex,
- akútnej psychózy,
- systémových mykóz a parazitóz (infekcie parazitom z rodu *Strongyloides*).

BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA
Všeobecné:
- Odporúčajú sa bezpečnostné opatrenia zvyčajne uplatňované pri injekciách látok do kĺbov.
- Aby sa vylúčil septický proces, je potrebné vykonať príslušné vyšetrenie akejkoľvek prítomnej kĺbovej tekutiny.
- Cingal® pri tejto aplikácii môžu injekčne podávať len zdravotnícki pracovníci vyškolení na akceptované injekčné techniky pri podávaní látok do kĺbových priestorov.
- Synoviálny priestor sa nesmie preplniť. U malých kĺbov, napr. rúk, nie je potrebných viac ako 1 ml.
- Ak sa počas podávania injekcie bolesť zvýši, podávanie injekcie sa musí zastaviť a ihla vytiahnuť.
- Zaznamenané zvýšenie bolesti spojené s miestnym opuchom, ďalším obmedzením pohybu kĺbu, horúčkou a nevoľnosťou môže naznačovať septickú artritídu. Ak sa vyskytnú tieto komplikácie a potvrdí sa diagnóza sepsy, je potrebné nasadiť vhodnú antimikrobiálnu liečbu.
- Len na jedno použitie. Opakované používanie obsahu striekačky môže viesť k infekcii a zvýšenej frekvencii výskytu nežiaducich účinkov.

Triamcinolón-hexacetonid
- Tento prípravok obsahuje kortikosteroid, a preto by sa mal opatrne používať u pacientov s nasledujúcimi zdravotnými poruchami:
  - srdcová nedostatočnosť, akútne ochorenie koronárnych tepien,
  - vysoký krvný tlak,
  - tromboflebitída, tromboembolizmus,
  - myasténia gravis,
  - osteoporóza,
  - žalúdočné vredy, divertikulitída, ulcerózna kolitída, nedávna črevná anastomóza,
  - ochorenia sprevádzané exantémom,
  - psychóza,
  - Cushingov syndróm,
  - diabetes mellitus,
  - hypotyreóza,
  - renálna nedostatočnosť, akútna glomerulonefritída, chronická nefritída,
  - cirhóza,
  - infekcie, ktoré sa nedajú liečiť antibiotikami,
  - metastázujúci karcinóm.
- Všetky kortikosteroidy môžu zvyšovať vylučovanie vápnika.
- Prípravok sa nesmie podávať intravenózne, intraokulárne, epidurálne ani intratekálne.
- Intraartikulárna injekcia by sa nemala vykonať v prítomnosti aktívnej infekcie v kĺbe alebo jeho blízkosti.
- Záťaž vystretých kĺbov by mala byť po podaní injekcie okamžite znížená, aby nedošlo k preťaženiu.
- Ak sa počas liečby u pacienta vyskytnú závažné nežiaduce účinky alebo akútne infekcie, liečba musí byť zastavená a pacient musí podstúpiť príslušnú terapiu.
- V prípade vystavenia ovčím kiahňam, osýpkam alebo iným prenosným ochoreniam je potrebné postupovať opatrne, pretože vírusové ochorenia ako ovčie kiahne či osýpky môžu mať u pacientov liečených glukokortikoidmi veľmi ťažký priebeh. Toto riziko hrozí obzvlášť u pacientov, ktorí neprekonali ovčie kiahne či osýpky. Ak takíto pacienti prídu do kontaktu s osobami s ovčími kiahňami alebo osýpkami počas liečby triamcinolón-hexacetonidom, mala by sa po zvážení nasadiť profylaktická liečba.
- Môže dochádzať k nepravidelnostiam menštruačného cyklu a u žien v menopauze k vaginálnemu krvácaniu. O tejto možnosti je potrebné pacientky informovať, ale nemala by narušiť príslušné indikované vyšetrenia.
- Tento prípravok obsahuje sorbitol. Pacienti s veľmi vzácne sa vyskytujúcou dedičnou intoleranciou fruktózy nesmú tento prípravok užívať.
- Glukokortikoidy môžu spôsobiť zníženie rastu u detí. Bezpečnosť prípravku Cingal® u detí nebola stanovená.

Interakcia s liečivými prípravkami
- Injekcie amfotericínu B a látok znižujúcich hladinu draslíka: pacienti by mali byť sledovaní kvôli ďalšej možnej hypokaliémii.
- Anticholínesterázy: účinok anticholínesteráz môže byť antagonizovaný.
- Anticholínergiká (napr. atropín): je možný ďalší vzostup vnútroočného tlaku.
- Antikoagulanty, perorálne: kortikosteroidy môžu zvýšiť alebo znížiť účinok antikoagulantov. Z tohto dôvodu je potrebné pozorne sledovať pacientov užívajúcich perorálne antikoagulanty a kortikosteroidy.
- Antidiabetiká (napr. deriváty sulfonylmočoviny) a inzulín: kortikosteroidy môžu zvyšovať hladinu glukózy v krvi. Diabetických pacientov je potrebné pozorne sledovať najmä pri začiatku a ukončení liečby kortikosteroidmi a v prípade, že sa zmení dávkovanie.
- Antihypertenzíva, vrátane diuretík: znižovanie arteriálneho krvného tlaku môže byť zredukované.
- Antituberkulotiká: môžu sa znížiť sérové koncentrácie izoniazidu.
- Cyklosporín: pri súbežnom používaní môže táto látka spôsobiť zvýšenie účinku cyklosporínu a kortikosteroidov.
- Digitalisové glykozidy: súbežné podávanie môže zvýšiť pravdepodobnosť toxicity digitalisu.
- Induktory pečeňových enzýmov (napr. barbituráty, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, primidón, aminoglutetimid): môže dochádzať k zvýšeniu metabolického klírens triamcinolón-hexacetonidu. Pacientov je potrebné sledovať, či u nich nedochádza k zníženému účinku triamcinolón-hexacetonidu, a dávkovanie sa má príslušným spôsobom upraviť.
- Ľudský rastový hormón (somatropín): počas dlhodobej liečby triamcinolón-hexacetonidom môže byť inhibovaný účinok podpory rastu.
- Ketokonazol: klírens kortikosteroidov môže byť znížený, čo vedie k zvýšeným účinkom.
- Nedepolarizujúce svalové relaxanciá: kortikosteroidy môžu znížiť alebo zvýšiť neuromuskulárny blokujúci účinok.
- Nesteroidné protizápalové látky (NSAID): kortikosteroidy môžu zvýšiť výskyt a/alebo vážnosť gastrointestinálneho krvácania a ulcerácií spájaných s NSAID. Kortikosteroidy môžu tiež znížiť sérové hladiny salicylátu a znížiť tak ich účinnosť. Naopak, prerušenie liečby kortikosteroidmi počas liečby salicylátmi vo vysokých dávkach môže viesť k toxicite salicylátov. Pri súbežnom používaní kyseliny acetylsalicylovej a kortikosteroidov u pacientov s hypoprotrombinémiou je potrebné postupovať opatrne.
- Estrogény, vrátane perorálnej antikoncepcie: eliminačný polčas kortikosteroidov a ich koncentrácia sa môžu zvýšiť, ich klírens znížiť.
- Lieky na štítnu žľazu: Metabolický klírens adrenokortikoidov je u pacientov s hypotyreózou znížený, u pacientov s hypertyreózou zvýšený. Zmeny v stave štítnej žľazy pacienta môžu vyžadovať úpravy dávkovania adrenokortikoidov.
- Vakcíny: pri očkovaní pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže dochádzať k neurologickým komplikáciám a zníženej protilátkovej reakcii.
- Lieky predlžujúce interval QT alebo indukujúce torsade de pointes:
- súbežná liečba triamcinolón-hexacetonidom a antiarytmikami triedy Ia, ako napríklad dizopyramid, chinidín a prokainamid, či ďalšími antiarytmikami triedy II, ako napríklad amiodarón, bepridil a sotalol, sa neodporúča.
- V prípade súčasného podávania fenothiazínov, tricyklických antidepresív, terfenadínu a astemizolu, vinkamínu, erytromycínu i.v., halofantrínu, pentamidínu a sultopridu je potrebná mimoriadna opatrnosť.
- Neodporúča sa kombinácia s liekmi, ktoré spôsobujú poruchy elektrolytov, napr. hypokaliémiu (diuretiká znižujúce hladinu draslíka, amfotericín B i.v. a určité laxatíva), hypomagneziémiu a vážna hypokalciémia.
- Interakcie s laboratórnymi testami – kortikosteroidy môžu interferovať s testom na nitrotetrazóliovú modrú na bakteriálne infekcie, pričom produkujú falošne negatívne výsledky.
- Športovcov je nutné upozorniť, že táto zdravotnícka pomôcka s pomocnou liečivou látkou obsahuje zložku (napr. triamcinolón-hexacetonid), ktorá môže vyvolať pozitívny výsledok pri testoch na doping.

Plodnosť, gravidita a dojčenie
- Bezpečnosť prípravku Cingal® u tehotných a dojčiacich žien nebola stanovená.
- Plodnosť, gravidita a dojčenie: Triamcinolón prechádza cez placentu. Kortikosteroidy sú v pokusoch na zvieratách teratogénne. Významnosť tohto faktoru u ľudí nie je presne známa, ale zatiaľ sa nepreukázalo, že by kortikosteroidy zvyšovali výskyt malformácií. Prípravok sa má v tehotenstve používať len vtedy, ak prínos pre matku jednoznačne prevažuje nad rizikom pre plod. Triamcinolón-hexacetonid sa vylučuje do materského mlieka, ale nie je pravdepodobné, že by pri terapeutických dávkach mal na dieťa nejaké účinky. Liečba kortikosteroidmi môže spôsobiť poruchy menštruačného cyklu a amenoreu.

Nežiaduce účinky
Účinky spojené s kyselinou hyalurónovou
Kyselina hyalurónová je prirodzená zložka tkanív v tele. Prípravok Cingal® je dôkladne testovaný, aby sa zistilo, že každá dávka spĺňa požiadavky na kvalitu . Po intraartikulárnom injekčnom podaní prípravkov s kyselinou hyalurónovou boli občas pozorované mierne až stredne závažné epizódy dočasného opuchu a nepríjemné pocity. Riziko infekcie je spojené s injekčnou aplikáciou látok do kĺbov.

Účinky spojené s triamcinolón-hexacetonidom
Na hodnotenie nežiaducich účinkov sa podľa frekvencie používajú nasledujúce termíny:
veľmi časté (≥ 1/10),
časté (≥ 1/100 až < 1/10),
menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),
zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000),
veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
neznáma frekvencia (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky závisia od dávky a dĺžky liečby. Systémové nežiaduce účinky sú zriedkavé, ale môžu sa vyskytnúť ako následok opakovanej periartikulárnej injekcie. Ako aj pri iných spôsoboch intraartikulárnej liečby steroidmi, počas prvého týždňa po injekcii, bola pozorovaná prechodná adrenokortikoidná supresia. Tento účinok sa zvýši, ak sa súbežne používa kortikotropín alebo perorálne steroidy.

Poruchy imunitného systému
Veľmi zriedkavé: reakcie anafylaktického typu.
Neznáma frekvencia: exacerbácie alebo maskovanie infekcie.

Poruchy endokrinného systému
Neznáma frekvencia: nepravidelnosti menštruačného cyklu, amenorea a vaginálne krvácanie v menopauze, hirzutizmus, rozvoj cushingoidného stavu, sekundárne adrenokortikoidové alebo hypofýzové nereagovanie hlavne v obdobiach stresu (t. j. zranenie, operácia alebo choroba), znížená tolerancia sacharidov, prejavy latentného diabetes mellitus.

Psychické poruchy
Neznáma frekvencia: insomnia, exacerbácia existujúcich psychiatrických symptómov, depresia (niekedy závažná), eufória, zmeny nálad, psychotické symptómy.

Poruchy nervového systému
Zriedkavé: závrat.
Neznáma frekvencia: zvýšený vnútrolebečný tlak s papiloedémom (pseudotumor cerebri) väčšinou po liečbe, bolesť hlavy.

Poruchy oka
Neznáma frekvencia: posteriórne subkapsulárne katarakty, zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Neznáma frekvencia: zlyhanie srdca, arytmie.

Poruchy ciev
Veľmi zriedkavé: tromboembolizmus.
Neznáma frekvencia: vysoký krvný tlak.

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Neznáma frekvencia: peptické vredy s možnosťou následnej perforácie a hemorágie, pankreatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Veľmi zriedkavé: hyperpigmentácia alebo hypopigmentácia.
Neznáma frekvencia: porucha hojenia rán, tenká a krehká pokožka, petéchie a ekchymózy, erytém na tvári, zvýšené potenie, purpura, strie, akneiformné erupcie, žihľavka, vyrážka.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Veľmi zriedkavé: kalcinózy, prasknutie šliachy.
Neznáma frekvencia: strata svalovej hmoty, osteoporóza, aseptická nekróza hlavíc ramennej a stehennej kosti, spontánne zlomeniny, artropatia typu Charcot.

Poruchy obličiek a močových ciest
Neznáma frekvencia: negatívna dusíková rovnováha kvôli katabolizmu bielkovín.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Časté: miestne reakcie zahŕňajú sterilné abscesy erytém po injekcii, bolesť, opuch a nekrózu v mieste injekcie.
Zriedkavé: Nadmerná dávka alebo príliš časté podávanie injekcií do rovnakého miesta môže spôsobiť miestnu podkožnú atrofiu, ktorá sa kvôli vlastnostiam prípravku vráti do normálneho stavu až po niekoľkých mesiacoch.

Mechanizmus účinku
Kyselina hyalurónová (HA) je prírodný zložený sacharid z triedy glykozamínoglykánov. HA je hlavnou zložkou extracelulárnej hmoty a nachádza sa vo vysokých koncentráciách v synoviálnej tekutine v kĺboch. Kyselina hyalurónová je prirodzene biokompatibilná a jej reťazec rozkladu sleduje normálne fyziologické procesy. HA zodpovedá za viskoelastické vlastnosti synoviálnej tekutiny. Synoviálna tekutina osteoartritických kĺbov obsahuje v porovnaní so zdravými kĺbmi nižšiu koncentráciu HA a zníženú molekulovú hmotnosť HA. Ukázalo sa, že viskosuplementy z hyalurónátu sodného sú v osteoartritických synoviálnych častiach kĺbov dobre tolerované, znižujú bolesť a zlepšujú funkciu prostredníctvom lubrikácie a mechanickej podpory.

Prídavok kortikosteroidu triamcinolón-hexacetonid funguje ako protizápalové činidlo, ktoré poskytuje krátkodobú úľavu od bolesti, keď sa používa vo forme intraartikulárnej injekcie do osteoartritických kĺbov.

ZLOŽENIE
Sterilná suspenzia Cingal® obsahuje nasledujúce zložky:

Zložka	Nominálne množstvo (%)
Voda na injekciu izbovej teploty	QS
Zosieťovaná HA	2,20 %
Hydrogénfosforečnan disodný	0,15 %
Dihydrogénfosforečnan sodný, monohydrát	0,03 %
Triamcinolón-hexacetonid	0,45 %
Polysorbát 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
Celkom	100,00 %

UCHOVÁVANIE A ZAOBCHÁDZANIE S PRÍPRAVKOM
Uchovávajte pri teplote 2 až 25 °C. Chráňte pred mrazom. Chladený prípravok Cingal® sa má pred použitím nechať zohriať na izbovú teplotu (približne 20 až 45 minút).

UPOZORNENIE: Predaj a použitie tejto zdravotníckej pomôcky sú obmedzené len na lekára alebo pod jeho dohľadom.

Výrobca:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP
Autorizovaný zástupca v EÚ:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Taliansko

RO

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

DENUMIREA: Cingal®, acid hialuronic reticulat cu triamcinolon hexacetonid auxiliar

PREZENTARE:
Cingal® este un preparat steril, livrat într-o seringă de sticlă de unică folosință pentru administrarea unei doze de 4,0 ml. Fiecare ml de Cingal® conține 22 mg/ml de acid hialuronic reticulat (HA) și 4,5 mg/ml de triamcinolon hexacetonid auxiliar (TH), precum și agenți inactivi. Acidul hialuronic din Cingal® este produs prin fermentare bacteriană și este reticulat cu un agent chimic de reticulare brevetat. Notă: Conținutul seringii este steril, dar tava de produs este nesterilă.

DESCRIERE:
Cingal® este o suspensie albicioasă, opacă, sterilă, de unică folosință de gel HA reticulat și un corticosteroid auxiliar, TH. Cingal® este un gel biocompatibil și apirogen. Acidul hialuronic (HA) reticulat și triamcinolonul hexacetonid (TH) din Cingal® nu interacționează fizic sau chimic, întrucât particulele micronice din TH sunt suspendate în gelul HA vâsco-elastic și rămân în produs sub formă solidă separată.

APLICAREA:
Cingal®, acidul hialuronic reticulat cu triamcinolon hexacetonid auxiliar este o injecție intraarticulară unică ce se administrează în cavitatea sinovială a unei articulații umane pentru a reduce simptomele osteoartritei.

INDICAȚII:
Cingal® este indicat ca supliment vâsco-elastic sau înlocuitor pentru lichidul sinovial din articulațiile umane. Cingal® este foarte potrivit pentru ameliorarea rapidă și de lungă durată a simptomelor legate de disfuncțiile articulațiilor umane, cum ar fi osteoartrita. Acțiuneile Cingal® sunt ameliorarea de lungă durată a simptomelor prin lubrifiere și susținere mecanică, pe lângă ameliorarea durerilor pe termen scurt datorită triamcinolonului hexacetonid.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE:
Cingal® este injectat în spațiul intraarticular ales printr-un ac hipodermic, steril, de unică folosință, de calibru adecvat. Acul steril trebuie atașat la seringa Cingal® de către un cadru medical, folosind tehnica aseptică aprobată a unității sanitare. Calibrul recomandat al acelor pentru injecțiile administrate în genunchi este de 18-21 G. Alegerea finală a acului pentru orice procedură este determinată de către medic. Cadrul medical trebuie să asigure penetrarea adecvată a acului în spațiul sinovial al articulației înainte de injectarea Cingal®.

CONTRAINDICAȚII:
Cingal® este compus din acid hialuronic reticulat, triamcinolon hexacetonid și agenți inactivi. Următoarele afecțiuni preexistente pot constitui contraindicații relative sau absolute pentru uzul Cingal®:
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezenți în Cingal®
- Infecții ale pielii preexistente în zona de injectare dorită
- Infecție cunoscută a articulației principale tratate
- Dereglări hemoragice sistemice cunoscute

Substanța medicală auxiliară, triamcinolonul hexacetonid, este contraindicată în următoarele cazuri:
- tuberculoză activă
- keratită herpetică simplex
- psihoze acute
- micoze sistemice și parazitoze (strongiloidoze)

PRECAUȚII
Generalități:
- Se recomandă acele precauții care trebuie luate în considerare în timpul injectării oricăror substanțe în articulații.
- Este necesară examinarea corespunzătoare a oricărui lichid articular prezent pentru a exclude un proces septic
- Pentru această aplicație, se recomandă injectarea Cingal® numai de către cadrele medicale instruite în tehnicile de injectare acceptate pentru administrarea substanțelor în spațiile articulare.
- Se interzice umplerea în exces a spațiului sinovial. La articulațiile mici, cum ar fi mâinile, nu este nevoie de mai mult de 1 ml.
- În cazul în care durerea se intensifică pe parcursul procedurii de injectare, injectarea se va opri și acul se va retrage.
- O creștere accentuată a durerii, însoțită de inflamație locală, restrângere suplimentară a mișcării articulației, febră și indispoziție sugerează artrită septică. Dacă apare această complicație și se confirmă diagnosticul septicemiei, se va institui o terapie antimicrobiană corespunzătoare.
- Numai de unică folosință; reutilizarea conținutului din seringă poate să ducă la infecții și poate să sporească apariția evenimentelor adverse.

Triamcinolonul hexacetonid
- Acest produs conține un corticosteroid și trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților care suferă de următoarele afecțiuni:
  - insuficiență cardiacă, boală arterială coronariană acută,
  - hipertensiune,
  - tromboflebită, tromboembolism
  - miastenia gravis,
  - osteoporoză,
  - ulcer gastric, diverticulită, colită ulcerativă, anastomoză intestinală recentă,
  - boli exantematice,
  - psihoză,
  - sindrom Cushing,
  - diabet zaharat,
  - hipotiroidie,
  - insuficiență renală, glomerulonefrită acută, nefrită cronică,
  - ciroză,
  - infecții care nu pot fi tratate cu antibiotice,
  - carcinom metastatic.
- Toți corticosteroizii pot crește excreția de calciu.
- Produsul nu trebuie administrat intravenos, intraocular, epidural sau intratecal.
- Nu se vor efectua injecții intraarticulare în prezența unei infecții active în interiorul sau în apropierea articulațiilor.
- Pentru evitarea suprasarcinii, sarcina de pe articulațiile tensionate trebuie redusă imediat după injecție.
- Dacă, în timpul tratamentului, pacientul prezintă reacții severe sau infecții acute, tratamentul se va întrerupe și se va administra tratament adecvat.
- Se vor lua măsuri de precauție în cazul expunerii la varicelă, rujeolă sau alte boli transmisibile, întrucât evoluția bolilor virale specifice, cum ar fi varicela și rujeola, poate fi deosebit de gravă la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Sunt în pericol în special persoanele fără antecedente de infecție cu varicelă sau rujeolă. Dacă asemenea persoane intră în contact cu suferinzii de varicelă sau rujeolă în timpul tratamentului cu Triamcinolon hexacetonid, tratamentul profilactic va fi considerat corespunzător.
- Este posibil să apară dereglări ale ciclului menstrual, iar, în cazul femeilor ajunse la postmenopauză, au fost observate sângerări vaginale. Această posibilitate trebuie să fie menționată pacientelor, însă nu trebuie să descurajeze investigațiile corespunzătoare conform indicațiilor.
- Acest produs conține sorbitol. Pacienții cu probleme ereditare foarte rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest produs.
- Glucocorticoizii pot induce întârzierea în creșterea la copii. Siguranța Cingal® în rândul copiilor și adolescenților nu a fost stabilită.

Interacțiunea cu medicamente
- Injecția cu Amfotericină B și agenții de diminuare a potasiului: Pacienții trebuie monitorizați pentru hipokaliemie prin efect aditiv.
- Substanțe anticolinesterazice: Efectul agenților anticolinesterazici poate fi contracarat.
- Anticolinergice (de ex., atropină): Este posibilă creșterea suplimentară a presiunii intraoculare.
- Anticoagulanți, oral: Corticosteroizii pot spori sau reduce efectul anticoagulant. Din acest motiv, pacienții care primesc anticoagulanți orali și corticosteroizi trebuie monitorizați cu atenție.
- Antidiabetice (de ex., derivate de sulfoniluree) și insulină: Corticosteroizii pot crește nivelul de glucoză în sânge. Pacienții diabetici trebuie monitorizați, în special la inițierea și oprirea tratamentului cu corticosteroizi și dacă dozajul se modifică.
- Antihipertensive, inclusiv diuretice: Reducerea tensiunii arteriale poate fi diminuată.
- Medicamente antituberculoză: Concentrațiile de ser izoniazid pot fi reduse.
- Ciclosporină: Când se utilizează simultan, această substanță poate produce o creștere a activității ciclosporinei și a corticosteroidului.
- Glicozide digitalice: Administrarea concomitentă poate crește probabilitatea toxicității digitalice.
- Inductori enzimatici hepatici (de ex., barbiturice, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, primidonă, aminoglutetimidă): Poate avea loc o eliminare metabolică crescută a triamcinolonului hexacetonid. Pacienții trebuie urmăriți cu atenție pentru un efect posibil redus al triamcinolonului hexacetonid, iar dozajul trebuie ajustat corespunzător.
- Hormon uman de creștere (somatropină): Efectul de stimulare a creșterii poate fi inhibat în timpul unei terapii de termen lung cu triamcinolon hexacetonid.
- Ketoconazol: Eliminarea corticosteroidului poate fi diminuată, provocând efecte amplificate.
- Miorelaxante antidepolarizante: Corticosteroizii pot diminua sau amplifica acțiunea de blocare neuromusculară.
- Agenți antiinflamatori nonsteroidieni (AINS): Corticosteroizii pot crește incidența și/sau severitatea hemoragiei gastrointestinale și a ulcerației asociate cu AINS. De asemenea, corticosteroizii pot reduce nivelul de ser salicilat, diminuând astfel eficacitatea acestuia. În schimb, întreruperea corticosteroizilor în timpul terapiei cu salicilat cu doze ridicate poate duce la toxicitatea de salicilat. Trebuie acordată o atenție sporită în timpul utilizării concomitente a acidului acetilsalicilic și a corticosteroizilor la pacienții cu hipoprotrombinemie.
- Estrogeni, inclusiv contraceptive orale: Timpul de înjumătățire și concentrația corticosteroidului poate să crească și eliminarea să se diminueze.
- Medicamente pentru tiroidă: Eliminarea metabolică a adrenocorticoizilor este redusă în cazul pacienților cu hipotiroidism și crescută în cazul celor cu hipertiroidie. Modificările stării tiroidei pacientului pot necesita ajustarea dozajului adrenocorticoizilor.
- Vaccinuri: Când pacienții care primesc corticosteroizi sunt vaccinați, este posibil să apară complicații neurologice și o reacție prin anticorpi diminuată.
- Medicamente care prelungesc intervalul QT sau induc torsada vârfurilor:
- Nu este recomandat tratamentul concomitent cu triamcinolon hexacetonid și antiaritmice de clasa Ia, cum ar fi disopiramida, chinidina și procainamida sau alte medicamente antiaritmice de clasa II, cum ar fi amiodarona, bepridilul și sotalolul.
- Este necesară o atenție sporită în cazurile de administrare concomitentă cu fenotiazine, antidepresive triciclice, terfenadină și astemizol, vincamină, eritromicină i.v., halofantrină, pentamidină și sultopridă.
- Nu este recomandată combinația cu agenți care provoacă tulburări electrolitice, cum ar fi hipokaliemie (diuretice care diminuează potasiul, amfotericină B i.v. și anumite laxative), hipomagneziemie și hipocalcemie severă.
- Interacțiunile cu testele de laborator - Corticosteroizii pot interfera cu testul albastru-nitrat de tetrazol pentru infecțiile bacteriene, producând rezultate fals negative.
- Sportivii trebuie informați că acest dispozitiv medical cu substanță medicinală auxiliară conține un ingredient (de ex., triamcinolon hexacetonid) ce poate produce un rezultat pozitiv în testele anti-doping.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea
- Siguranța Cingal® în rândul femeilor însărcinate și care alăptează nu a fost stabilită.
- Fertilitatea, sarcina și alăptarea: Triamcinolonul traversează placenta. Corticosteroizii sunt teratogeni în experiențele pe animale. Semnificația acestui fapt nu este cunoscută exact pentru oameni, însă, până acum, nu s-a demonstrat că utilizarea corticosteroizilor duce la creșterea incidenței malformațiilor. Produsul se va utiliza în timpul sarcinii numai dacă beneficiile pentru mamă sunt în mod evident mai mari decât riscul pentru făt. Triamcinolonul hexacetonid este excretat în laptele uman, însă este puțin probabil să aibă vreun efect asupra copilului în doze terapeutice. Terapia cu corticosteroid poate provoca tulburări menstruale și amenoree.

Efecte nedorite
Efecte asociate cu acidul hialuronic
Acidul hialuronic este o componentă care apare în mod natural în țesuturile din corp. Cingal® este testat temeinic pentru a se determina dacă fiecare lot se conformează cu atributele de calitate ale produsului. Ca urmare a injectării intraarticulare a soluțiilor de acid hialuronic, s-au observat ocazional episoade de inflamație ușoară până la moderată și disconfort tranzitoriu. Există riscul infecției la procedura de injecție a substanțelor în articulații.

Efecte asociate cu triamcinolonul hexacetonid
Pentru evaluarea reacțiilor adverse (RA) se utilizează următorii termeni cu privire la frecvență:
foarte frecvent (≥1/10)
frecvent (≥1/100 și <1/10)
mai puțin frecvent (≥1/1.000 și <1/100)
rar (≥1/10.000 și 1</1.000)
foarte rar (<1/10.000)
necunoscut (nu poate fi estimat din datele disponibile)

Efectele adverse depind de dozaj și de durata tratamentului. Efectele adverse sistemice sunt rare, însă pot apărea ca rezultat al injecțiilor periarticulare repetate. Ca și în cazul altor tratamente intraarticulare cu steroizi, au fost observate, ocazional, suprimări corticosuprarenaliene în timpul primei săptămâni de la injecție. Acest efect este amplificat dacă, concomitent, se utilizează corticotropină sau steroizi orali.

Tulburări ale sistemului imunitar
Foarte rar: reacții de tip anafilactic
Necunoscut: exacerbarea sau mascarea infecțiilor

Tulburări endocrine
Necunoscut: dereglări ale ciclului menstrual, amenoree și sângerări vaginale postmenopauză; hirsutism; dezvoltare a sindromului Cushing; lipsă de reacție corticosuprarenaliană și hipofizară secundară, mai ales în perioade de stres (de ex., traumă, intervenție chirurgicală sau boală); toleranță redusă la carbohidrați; manifestare a diabetului zaharat latent

Tulburări psihiatrice
Necunoscut: insomnie; exacerbare a simptomelor psihiatrice existente; depresie (uneori severă); euforie; schimbări ale dispoziției; simptome psihotice

Tulburări ale sistemului nervos
Rar: vertij
Necunoscut: presiune intracraniană crescută cu edem papilar (pseudotumor cerebri) în general, după tratament; dureri de cap

Tulburări oculare
Necunoscut: cataractă subcapsulară posterioară; presiune intraoculară crescută; glaucom

Tulburări cardiace
Necunoscut: insuficiență cardiacă; aritmie

Tulburări vasculare
Foarte rar: tromboembolism
Necunoscut: hipertensiune

Tulburări gastrointestinale
Necunoscut: ulcer gastric cu posibilitatea perforării și hemoragiei ulterioare; pancreatită

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat
Foarte rar: hiperpigmentare sau hipopigmentare
Necunoscut: vindecarea incompletă a rănilor; piele subțire și fragilă; peteșii și echimoze; eritem facial; transpirație crescută; purpurea; striuri; erupții acneiforme; urticarie; erupții cutanate

Tulburări musculo - scheletice și ale țesutului conjunctiv
Foarte rare: calcinoză; ruptură de tendon
Necunoscut: pierderea masei musculare; osteoporoză; necroză aseptică a capului humeral și a femurului; fracturi spontane; artropatie de tip Charcot

Tulburări renale și ale căilor urinare
Necunoscut: echilibru negativ de azot datorită catabolismului proteic

Tulburări generale și stări ale locului de administrare
Frecvent: Reacțiile locale includ abcese sterile, eritem post-injecție, durere, inflamație și necroză la locul injecției.
Rar: Dozajul în exces sau administrarea prea frecventă a injecțiilor în același loc poate provoca atrofiere subcutanată locală care, datorită proprietăților medicamentului, va reveni la normal numai după câteva luni.

Mecanismul de acțiune
Acidul hialuronic (HA) este un zahăr complex din familia glicozaminoglicanelor. HA este o componentă majoră a matricei extracelulare și se găsește în concentrații ridicate în lichidul sinovial din articulații. Acidul hialuronic este natural biocompatibil, iar degradarea sa urmează procese fiziologice normale. HA este responsabil pentru proprietățile vâsco-elastice ale lichidului sinovial. Lichidul sinovial din articulațiile osteoartritice conține o concentrație mai redusă de HA și o greutate moleculară mai mică a HA în comparație cu articulațiile sănătoase. Vascosuplimentele cu hialuronat de sodiu s-au dovedit a fi bine tolerate în articulațiile sinoviale osteoartritice și acționează pentru reducerea durerii și îmbunătățirea funcționării prin intermediul lubrifierii și sprijinului mecanic.

Corticosteroidul triamcinolon hexacetonid auxiliar acționează ca un antiinflamator pentru a oferi o ameliorare a durerilor pe termen scurt când este utilizat ca injecție intraarticulară în articulațiile osteoartritice.

INGREDIENTE
Suspensia sterilă Cingal® conține următoarele ingrediente:

Componentă	Cantitate nominală (%)
Apă sterilă pentru injecție	QS
HA reticulat	2,20%
Fosfat de sodiu dibazic	0,15%
Fosfat de sodiu monobazic, monohidrat	0,03%
Triamcinolon hexacetonid	0,45%
Polisorbat 80	0,22%
Sorbitol	5,30%
Total	100,00%

DEPOZITAREA ȘI MANIPULAREA
A se păstra la temperaturi între 2 și 25°C. A se feri de îngheț. Soluția Cingal® refrigerată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 20 - 45 de minute) înainte de utilizare.

ATENȚIE: Acest dispozitiv poate fi vândut și folosit numai de către un medic sau sub supravegherea acestuia.

Produs de:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
S.U.A.

EC REP
Reprezentant autorizat UE:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italia

EL

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ: Cingal®, διασυνδεδεμένο υαλουρονικό οξύ με βοηθητικό εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:
Το Cingal® είναι ένα στείρο σκεύασμα το οποίο διατίθεται εντός γυάλινης σύριγγας 4,0 ml μίας χρήσης. Κάθε ml του Cingal® περιέχει 22 mg/ml διασυνδεδεμένου υαλουρονικού οξέος (HA) και 4,5 mg/ml βοηθητικού εξακετονιδίου της τριαμκινολόνης (TH), καθώς και αδρανή συστατικά. Το υαλουρονικό οξύ που περιέχεται στο Cingal® παράγεται από ζύμωση βακτηρίων και διασυνδέεται με έναν χημικό διασταυρωτή, κατοχυρωμένο από τον παρασκευαστή. Σημείωση: Το περιεχόμενο της σύριγγας είναι στείρο, ενώ ο δίσκος του προϊόντος δεν είναι αποστειρωμένος.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ:
Το Cingal® είναι ένα υπόλευκο, αδιαφανές, στείρο εναιώρημα γέλης διασυνδεδεμένου υαλουρονικού οξέος και ενός βοηθητικού κορτικοστεροειδούς (εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης) και προορίζεται για μία μόνο χρήση. Το Cingal® είναι βιοσυμβατό και μη πυρετογόνο. Το διασυνδεδεμένο υαλουρονικό οξύ και το εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης που περιέχονται στο Cingal® δεν αλληλεπιδρούν ούτε φυσικά ούτε χημικά, διότι τα μικροποιημένα σωματίδια του εξακετονιδίου της τριαμκινολόνης εναιωρούνται εντός της ιξωδοελαστικής γέλης διασυνδεδεμένου υαλουρονικού οξέος και παραμένουν εντός του προϊόντος ως χωριστή στερεά φάση.

ΕΦΑΡΜΟΓΗ:
Το Cingal®, διασυνδεδεμένο υαλουρονικό οξύ με βοηθητικό εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης είναι μια μονήρης ενδαρθρική ένεση προοριζόμενη για έγχυση εντός της αρθρικής κοιλότητας μιας ανθρώπινης άρθρωσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της οστεοαρθρίτιδας.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:
Το Cingal® ενδείκνυται ως ιξωδοελαστικό συμπλήρωμα ή ως υποκατάστατο του αρθρικού υγρού σε ανθρώπινες αρθρώσεις. Το Cingal® είναι κατάλληλο για την ταχεία και μακροπρόθεσμη ανακούφιση των συμπτωμάτων των δυσλειτουργιών ανθρωπίνων αρθρώσεων, όπως η οστεοαρθρίτιδα. Οι δράσεις του Cingal® είναι η μακροπρόθεσμη ανακούφιση των συμπτωμάτων δια της λίπανσης και η μηχανική υποστήριξη που συμπληρώνονται από βραχυπρόθεσμη ανακούφιση από τον πόνο, την οποία παρέχει το εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ:
Το Cingal® ενίεται εντός του επιλεγμένου αρθρικού χώρου μέσω μιας στείρας υποδερμικής βελόνας κατάλληλου διαμετρήματος μίας χρήσης. Η στείρα βελόνα πρέπει να προσαρτηθεί στη σύριγγα του Cingal® από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής εγκεκριμένης από το ίδρυμα (νοσοκομείο, κλινική κ.λπ.). Το συνιστώμενο μέγεθος βελόνας για εγχύσεις εντός του γόνατος είναι 18 έως 21 gauge. Η τελική επιλογή βελόνας για οποιαδήποτε διαδικασία αποτελεί απόφαση του ιατρού. Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να διασφαλίσει την ορθή διείσδυση εντός του αρθρικού χώρου πριν από την έγχυση του Cingal®.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:
Το Cingal® αποτελείται από διασυνδεδεμένο υαλουρονικό οξύ, εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης και αδρανή συστατικά. Οι ακόλουθες προϋπάρχουσες καταστάσεις ενδέχεται να αποτελούν σχετικές ή απόλυτες αντενδείξεις χρήσης του Cingal®:
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που περιέχει το Cingal®
- Προϋπάρχουσες λοιμώξεις της περιοχής του δέρματος της προβλεπόμενης θέσης έγχυσης
- Γνωστή λοίμωξη της άρθρωσης του δείκτη
- Γνωστές συστηματικές αιμορραγικές διαταραχές

Η βοηθητική φαρμακευτική ουσία, το εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης, αντενδείκνυται σε περίπτωση:
- ενεργού φυματίωσης
- κερατίτιδας από απλό έρπητα
- οξέων ψυχώσεων
- συστηματικών μυκητιάσεων και παρασιτώσεων (λοιμώξεις από στρογγυλοειδές)

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ
Γενικά:
- Ισχύουν οι προφυλάξεις εκείνες οι οποίες συνιστάται συνήθως να λαμβάνονται υπόψη κατά την έγχυση ουσιών εντός των αρθρώσεων.
- Είναι απαραίτητη η κατάλληλη εξέταση του αρθρικού υγρού ώστε να αποκλειστεί τυχόν σηπτική διεργασία.
- Η έγχυση του Cingal® για τη συγκεκριμένη εφαρμογή πρέπει να εκτελείται μόνο από ιατρούς εκπαιδευμένους στις αποδεκτές τεχνικές έγχυσης παραγόντων στους αρθρικούς χώρους.
- Δεν πρέπει να γίνεται υπερπλήρωση του αρθρικού χώρου. Σε μικρές αρθρώσεις, όπως στα χέρια, δεν χρειάζεται περισσότερο από 1 ml.
- Εάν ο πόνος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακόπτεται και η βελόνα να αποσύρεται.
- Εκσεσημασμένη αύξηση του πόνου, συνοδευόμενη από τοπικό οίδημα, περαιτέρω περιορισμό της κίνησης της άρθρωσης, πυρετό και αίσθημα κακουχίας υποδεικνύει σηπτική αρθρίτιδα. Εάν εμφανιστεί αυτή η επιπλοκή και επιβεβαιωθεί η διάγνωση σήψης, πρέπει να εφαρμοστεί κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία.
- Για μία χρήση μόνο. Η επανάχρηση του περιεχομένου της σύριγγας ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα λοίμωξη και αύξηση της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης
- Αυτό το προϊόν περιέχει ένα κορτικοστεροειδές και συνεπώς πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από τα παρακάτω νοσήματα ή/και παρουσιάζουν τις ακόλουθες καταστάσεις:
  - καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία στεφανιαία νόσο
  - υπέρταση
  - θρομβοφλεβίτιδα, θρομβοεμβολή
  - βαρεία μυασθένεια
  - οστεοπόρωση
  - γαστρικό έλκος, εκκολπωματίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, πρόσφατη εντερική αναστόμωση
  - εξανθηματικές νόσους
  - ψύχωση
  - σύνδρομο Cushing
  - σακχαρώδη διαβήτη
  - υποθυρεοειδισμό
  - νεφρική ανεπάρκεια, οξεία σπειραματονεφρίτιδα, χρόνια νεφρίτιδα
  - κίρρωση
  - λοιμώξεις οι οποίες δεν μπορούν να θεραπευτούν με αντιβιοτικά
  - μεταστατικό καρκίνωμα
- Όλα τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αυξήσουν την απέκκριση του ασβεστίου.
- Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως, ενδοφθαλμίως, επισκληριδίως και ενδοθηκικώς.
- Ενδαρθρική έγχυση δεν πρέπει να εκτελείται όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη εντός ή πλησίον των αρθρώσεων.
- Το φορτίο, ειδικά επί αρθρώσεων οι οποίες έχουν υποστεί διάστρεμμα, πρέπει να ελαφρύνεται αμέσως μετά την έγχυση ώστε να αποφεύγεται η υπερφόρτιση.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής παρουσιάσει σοβαρές αντιδράσεις ή οξείες λοιμώξεις, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.
- Απαιτείται προσοχή στην περίπτωση έκθεσης του ασθενούς σε ανεμοβλογιά, ιλαρά ή άλλες μεταδοτικές νόσους, διότι η διαδρομή συγκεκριμένων ιογενών νόσων, όπως η ανεμοβλογιά και η ιλαρά, ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα βαριά σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Σε ιδιαίτερο κίνδυνο βρίσκονται τα άτομα χωρίς αναμνηστικό λοίμωξης από ανεμοβλογιά ή ιλαρά. Εάν αυτά τα άτομα έρθουν σε επαφή με πάσχοντες από ανεμοβλογιά ή ιλαρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης, πρέπει να λάβουν την κατάλληλη προφυλακτική αγωγή.
- Ενδέχεται να εμφανιστούν ανωμαλίες του εμμηνορρυσιακού κύκλου και έχει παρατηρηθεί κολπική αιμορραγία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτή η πιθανότητα πρέπει να γνωστοποιείται στις γυναίκες ασθενείς με την επισήμανση όμως ότι δεν πρέπει να αναβάλλουν τις ενδεικνυόμενες γυναικολογικές τους εξετάσεις.
- Αυτό το προϊόν περιέχει σορβιτόλη. Ασθενείς με πολύ σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το προϊόν.
- Τα γλυκοκορτικοειδή ενδέχεται να προκαλέσουν καταστολή της ανάπτυξης σε παιδιά. Η ασφάλεια του Cingal® σε παιδιατρικούς πληθυσμούς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα
- Αμφοτερικίνη Β ενδοφλεβίως και καλιοαπεκκριτικοί παράγοντες: Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρόσθετη υποκαλιαιμία.
- Αντιχολινεστεράσες: Ενδέχεται να προκύψει ανταγωνισμός της δράσης του αντιχολινεστερασικού παράγοντα.
- Αντιχολινεργικά (π.χ. ατροπίνη): Είναι πιθανή πρόσθετη αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης.
- Αντιπηκτικά από του στόματος: Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να ενισχύσουν ή να μειώσουν την αντιπηκτική δράση. Για αυτόν το λόγο, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτικά και κορτικοστεροειδή πρέπει να παρακολουθούνται στενά.
- Αντιδιαβητικά (π.χ. παράγωγα της σουλφονυλουρίας) και ινσουλίνη: Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται, ειδικά κατά την έναρξη και τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, καθώς και εάν αλλάξει η δοσολογία.
- Αντιυπερτασικά, συμπεριλαμβανομένων των διουρητικών: Η δράση τους (μείωση της αρτηριακής πίεσης) ενδέχεται να ελαττωθεί.
- Αντιφυματικά φάρμακα: Οι συγκεντρώσεις ισονιαζίδης στον ορό ενδέχεται να μειωθούν.
- Κυκλοσπορίνη: Όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα, αυτή η ουσία ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση τόσο της δικής της δράσης όσο και της δράσης των κορτικοστεροειδών.
- Γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας: Η ταυτόχρονη χορήγηση ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα τοξικότητας από δακτυλίτιδα.
- Επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων (π.χ. βαρβιτουρικά, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, πριμιδόνη, αμινογλουτεθιμίδη): Ενδέχεται να αυξηθεί η μεταβολική κάθαρση του εξακετονιδίου της τριαμκινολόνης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανή μειωμένη δράση του εξακετονιδίου της τριαμκινολόνης και η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως.
- Ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (σωματοτροπίνη): Η δράση προαγωγής της ανάπτυξης ενδέχεται να ανασταλεί κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης θεραπείας με εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης.
- Κετοκοναζόλη: Η κάθαρση των κορτικοστεροειδών ενδέχεται να μειωθεί, με αποτέλεσμα αύξηση της δράσης τους.
- Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά: Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να μειώσουν ή να αυξήσουν τη δράση νευρομυϊκού αποκλεισμού.
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να αυξήσουν τη συχνότητα εμφάνισης ή/και τη σοβαρότητα γαστρεντερικής αιμορραγίας και εξέλκωσης συσχετιζόμενης με τα ΜΣΑΦ. Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται επίσης να μειώσουν τα επίπεδα των σαλικυλικών στον ορό, με συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών. Αντιθέτως, η διακοπή της χορήγησης κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια θεραπείας με υψηλές δόσεις σαλικυλικών ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα τοξικότητα από σαλικυλικά. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος και κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποπροθρομβιναιμία.
- Οιστρογόνα, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών: Η ημίσεια ζωή και η συγκέντρωση των κορτικοστεροειδών ενδέχεται να αυξηθούν και η κάθαρσή τους να μειωθεί.
- Φάρμακα για τον θυρεοειδή: Η μεταβολική κάθαρση των αδρενοκορτικοειδών μειώνεται σε υποθυρεοειδικούς ασθενείς και αυξάνεται σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς. Μεταβολές στην κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαίες τις προσαρμογές της δοσολογίας των αδρενοκορτικοειδών.
- Εμβόλια: Νευρολογικές επιπλοκές και μειωμένη αντισωμική απόκριση ενδέχεται να παρουσιαστούν όταν οι ασθενείς που παίρνουν κορτικοστεροειδή εμβολιαστούν.
- Φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QT ή επάγουν πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes):
- Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης και αντιαρρυθμικούς παράγοντες κατηγορίας Ia, όπως δισοπυραμίδη, κινιδίνη και προκαϊναμίδη, ή άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας ΙΙ, όπως αμιοδαρόνη, μπεπριδίλη και σοταλόλη.
- Απαιτείται πολύ μεγάλη προσοχή σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης με φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τερφεναδίνη και αστεμιζόλη, βινκαμίνη, ερυθρομυκίνη ενδοφλεβίως, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη και σουλτοπρίδη.
- Δεν συνιστάται ο συνδυασμός με παράγοντες οι οποίοι προκαλούν διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών, όπως υποκαλιαιμία (καλιοαπεκκριτικά διουρητικά, αμφοτερικίνη Β ενδοφλεβίως και ορισμένα υπακτικά), υπομαγνησιαιμία και σοβαρή υπασβεστιαιμία.
- Αλληλεπιδράσεις με εργαστηριακές εξετάσεις - Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να επηρεάσουν την εξέταση νιτροκυανού τετραζολίου για βακτηριακή λοίμωξη και να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.
- Στους αθλητές πρέπει να γνωστοποιείται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ένα συστατικό (εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης) το οποίο ενδέχεται να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε εξετάσεις αντιντόπινγκ.

Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία
- Η ασφάλεια του Cingal®> σε εγκύους και θηλάζουσες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Η τριαμκινολόνη διαπερνά τον πλακούντα. Τα κορτικοστεροειδή είναι τερατογόνα σε πειράματα σε ζώα. Η σημασία αυτού του γεγονότος για τους ανθρώπους δεν είναι ακριβώς γνωστή, αλλά έως τώρα, η χρήση κορτικοστεροειδών δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών. Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα είναι σαφώς μεγαλύτερο από τον κίνδυνο για το έμβρυο. Το εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά δεν είναι πιθανόν να έχει επίδραση στο παιδί, σε θεραπευτικές δόσεις. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδέχεται να προκαλέσει διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και αμηνόρροια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ενέργειες συσχετιζόμενες με το υαλουρονικό οξύ
Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα φυσικά απαντώμενο συστατικό των ιστών του σώματος. Το Cingal® υποβάλλεται σε σχολαστικό έλεγχο ώστε να διασφαλίζεται ότι κάθε παρτίδα συμμορφώνεται προς τα χαρακτηριστικά ποιότητας του προϊόντος. Επεισόδια παροδικού οιδήματος και δυσφορίας ήπιου έως μέτριου βαθμού έχουν παρατηρηθεί περιστασιακά μετά από ενδαρθρική έγχυση σκευασμάτων υαλουρονικού οξέος. Κίνδυνος λοίμωξης είναι πιθανός με τη διαδικασία έγχυσης ουσιών εντός αρθρώσεων.

Ενέργειες συσχετιζόμενες με το εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης
Για την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADRs) χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι σχετικά με τη συχνότητα:
πολύ συχνές (≥1/10)
συχνές (≥1/100 έως <1/10)
όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
πολύ σπάνιες (<1/10.000)
μη γνωστές (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες, αλλά ενδέχεται να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα επανειλημμένης περιαρθρικής έγχυσης. Όπως συμβαίνει με άλλες θεραπείες με ενδαρθρική έγχυση στεροειδών, παροδική φλοιοεπινεφριδιακή καταστολή έχει παρατηρηθεί κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση. Αυτή η ενέργεια ενισχύεται εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα κορτικοτροπίνη ή από του στόματος στεροειδή.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Πολύ σπάνιες: αντιδράσεις αναφυλακτικού τύπου
Μη γνωστές: έξαρση ή συγκάλυψη λοιμώξεων

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος
Μη γνωστές: ανωμαλίες του εμμηνορρυσιακού κύκλου, αμηνόρροια και μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμορραγία, δασυτριχισμός, εμφάνιση κατάστασης Cushing, δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή και υποφυσιακή μη ανταπόκριση ειδικά σε περιόδους στρες (π.χ. τραύμα, χειρουργική επέμβαση ή ασθένεια), μειωμένη ανοχή σε υδατάνθρακες, εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδη διαβήτη

Ψυχιατρικές διαταραχές
Μη γνωστές: αϋπνία, έξαρση υπαρχόντων ψυχιατρικών συμπτωμάτων, κατάθλιψη (μερικές φορές σοβαρού βαθμού), ευφορία, εναλλαγές διάθεσης, ψυχωτικά συμπτώματα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Σπάνιες: ίλιγγος
Μη γνωστές: αυξημένη ενδοκράνια πίεση με οίδημα της οπτικής θηλής (ψευδοόγκος εγκεφάλου) συνήθως μετά τη θεραπεία, κεφαλαλγία

Οφθαλμικές διαταραχές
Μη γνωστές: οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα

Καρδιακές διαταραχές
Μη γνωστές: καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες

Αγγειακές διαταραχές
Πολύ σπάνιες: θρομβοεμβολή
Μη γνωστές: υπέρταση

Διαταραχές του γαστρεντερικού
Μη γνωστές: πεπτικά έλκη με πιθανότητα επακόλουθης διάτρησης και αιμορραγίας, παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Πολύ σπάνιες: υπέρχρωση ή υπόχρωση
Μη γνωστές: ατελής επούλωση τραυμάτων, λεπτό και εύθραυστο δέρμα, πετέχειες και εκχυμώσεις, ερύθημα του προσώπου, αυξημένη εφίδρωση, πορφύρα, ραβδώσεις, ακμοειδή εξανθήματα, κνίδωση, εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Πολύ σπάνιες: αποτιτάνωση, ρήξη τένοντα
Μη γνωστές: απώλεια μυϊκής μάζας, οστεοπόρωση, άσηπτη νέκρωση των βραχιονίων και των μηριαίων κεφαλών, αυτόματα κατάγματα, αρθροπάθεια τύπου Charcot

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Μη γνωστές: αρνητικό ισοζύγιο αζώτου λόγω καταβολισμού πρωτεϊνών

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Συχνές: Τοπικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν στείρα αποστήματα, μετεγχυτικό ερύθημα, πόνο, οίδημα και νέκρωση στη θέση έγχυσης.
Σπάνιες: Η υπερβολική δοσολογία ή η πολύ συχνή χορήγηση ενέσεων στο ίδιο σημείο ενδέχεται να προκαλέσει τοπική υποδόρια ατροφία, η οποία, λόγω των ιδιοτήτων του φαρμάκου, θα υποχωρήσει μόνο μετά από αρκετούς μήνες.

Μηχανισμός δράσης
Το υαλουρονικό οξύ (HA) είναι ένα σύνθετο σάκχαρο της οικογένειας των γλυκοζαμινογλυκανών. Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα κύριο συστατικό της εξωκυττάριας ύλης και απαντάται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αρθρικό υγρό. Το υαλουρονικό οξύ είναι εγγενώς βιοσυμβατό και η οδός αποδόμησής του ακολουθεί τυπικές φυσιολογικές διεργασίες. Το υαλουρονικό οξύ είναι αυτό που προσδίδει στο αρθρικό υγρό τις ιξωδοελαστικές του ιδιότητες. Το αρθρικό υγρό των οστεοαρθριτικών αρθρώσεων περιέχει χαμηλότερη συγκέντρωση και μειωμένο μοριακό βάρος υαλουρονικού οξέος σε σύγκριση με τις υγιείς αρθρώσεις. Τα ιξωδοσυμπληρώματα υαλουρονικού νατρίου έχουν αποδειχθεί καλώς ανεκτά σε οστεοαρθριτικές αρθρώσεις και η δράση τους μειώνει τον πόνο και βελτιώνει τη λειτουργία μέσω της λίπανσης και της μηχανικής υποστήριξης.

Το βοηθητικό κορτικοστεροειδές εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης δρα ως αντιφλεγμονώδες για να παρέχει βραχυπρόθεσμη ανακούφιση από τον πόνο όταν χρησιμοποιείται ως ενδαρθρική ένεση σε οστεοαρθριτικές αρθρώσεις.

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ
Το στείρο εναιώρημα Cingal® περιέχει τα ακόλουθα συστατικά:

Συστατικό	Ονομαστική ποσότητα (%)
Ύδωρ για ενέσιμα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος	QS
Διασυνδεδεμένο υαλουρονικό οξύ	2,20%
Διβασικό φωσφορικό νάτριο	0,15%
Μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό	0,03%
Εξακετονίδιο της τριαμκινολόνης	0,45%
Πολυσορβικό 80	0,22%
Σορβιτόλη	5,30%
Σύνολο	100,00%

ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ
Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 2 έως 25°C. Προστατέψτε από τον παγετό. Το φυλασσόμενο σε ψυγείο Cingal® πρέπει να αφεθεί να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 20 έως 45 λεπτά) πριν από τη χρήση.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Αυτό το ιατροτεχνολογικό προϊόν πρέπει να πωλείται και να χρησιμοποιείται από ιατρό ή υπό την επίβλεψη ιατρού.

Παρασκευαστής:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
Η.Π.Α

EC REP
Εξουσιοδοτημένος Αντιπρόσωπος στην ΕΕ:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Ιταλία

LT

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

PAVADINIMAS: „Cingal®" – kryžminės jungties hialurono rūgštis su pagalbine medžiaga triamcinolono heksacetonidu

KAIP TIEKIAMA:

„Cingal®" yra sterilus preparatas, tiekiamas vienkartiniuose stikliniuose 4,0 ml talpos švirkštuose. Viename „Cingal®" mililitre yra 22 mg/ml kryžminės jungties hialurono rūgšties (HA) ir 4,5 mg/ml pagalbinės medžiagos triamcinolono heksacetonido (TH) bei neveikliųjų medžiagų. Hialurono rūgštis, esanti „Cingal®" sudėtyje, gaunama bakterijų fermentacijos būdu ir yra kryžminiu būdu sujungiama su patentuota chemine kryžminės jungties medžiaga. Pastaba: švirkšto turinys yra sterilus, bet produkto dėklas yra nesterilus.

APRAŠAS:

„Cingal®" yra balkšva, nepermatoma, sterili, vienkartinė suspensija, sudaryta iš kryžminės jungties HA gelio ir pagalbinių kortikosteroidų TH. „Cingal®" yra biologiškai suderinamas ir nepirogeniškas preparatas. „Cingal®" sudėtyje esanti kryžminės jungties HA nei fiziškai, nei chemiškai nesąveikauja su TH, nes mikronizuotos TH dalelės yra sulaikomos viskoelastiniame HA gelyje ir yra kaip atskira preparato kietoji fazė.

NAUDOJIMAS:

„Cingal®" kryžminės jungties hialurono rūgštis su pagalbine medžiaga triamcinolono heksacetonidu – tai viena intraartikulinė injekciją į žmogaus sąnario sinovijos ertmę, skirta osteoartrito simptomams palengvinti.

INDIKACIJOS:

„Cingal®" skirtas naudoti kaip viskoelastinis žmogaus sąnarių skysčių papildas arba pakaitalas. „Cingal®" puikiai tinka žmogaus sąnario funkcijos sutrikimų, pvz., osteoartrito, simptomams greitai ir ilgam laikui palengvinti. „Cingal®" ilgam laikui palengvina simptomus, nes triamcinolono heksacetonidas veikia kaip lubrikantas ir mechaninė atrama bei trumpam numalšina skausmą.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS:

„Cingal®" švirkščiamas naudojant sterilią, vienkartinę, poodinę tinkamo dydžio adatą. Jis švirkščiamas į pasirinktą sąnario ertmę. Sveikatos priežiūros specialistas turi pritvirtinti sterilią adatą prie „Cingal®" švirkšto taikydamas sveikatos priežiūros įstaigoje patvirtintą aseptinę metodiką. Atliekant injekciją į kelius, rekomenduojama naudoti 18–21 dydžio adatą. Jūsų gydytojas parinks visoms procedūroms atlikti tinkamas adatas. Sveikatos priežiūros specialistas, prieš sušvirkšdamas „Cingal®", turi tinkamai įvesti adatą į sąnario sinovijos ertmę.

KONTRAINDIKACIJOS:

„Cingal®" sudėtyje yra kryžminės jungties hialurono rūgšties, triamcinolono heksacetonido ir neveikliųjų medžiagų. Toliau išvardytos iš anksto apibrėžtos sąlygos, kurioms esant „Cingal®" gali būti santykinai arba absoliučiai kontraindikuotinas.

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai „Cingal®" sudėtyje esančiai pagalbinei medžiagai.
- Neišgydytos odos infekcijos numatytoje injekcijos vietoje.
- Žinoma nurodyto sąnario infekcija.
- Žinomi sisteminiai kraujavimo sutrikimai.

Pagalbinė vaistinė medžiaga triamcinolono heksacetonidas yra kontraindikuotina toliau nurodytais atvejais.

- Aktyvi tuberkuliozė
- Paprastoji pūslelinė keratitas
- Ūminė psichozė
- Sisteminė mikozė ir parazitozė (strongiloidų infekcijos)

ATSARGUMO PRIEMONĖS

Bendrosios:

- Rekomenduojama laikytis įprastų atsargumo priemonių, taikomų švirkščiant medžiagas į sąnarius.
- Būtina atlikti tinkamą esamo sąnarių skysčio tyrimą, siekiant pašalinti sepsinio proceso tikimybę.
- „Cingal®" švirkšti gali tik gydytojai, mokantys atlikti injekcijas į sąnarių ertmes vadovaudamiesi patvirtintais metodais.
- Negalima perpildyti sąnarių ertmės. Į smulkius sąnarius, pvz., rankų, reikia švirkšti ne daugiau nei 1 ml.
- Jei per injekcijos procedūrą skausmas padidėja, būtina sustabdyti injekciją ir ištraukti adatą.
- Ženkliai padidėjęs skausmas bei patinimas injekcijos vietoje, riboti sąnario judesiai, karščiavimas ir bendras negalavimas gali reikšti sepsinį artritą. Jei pasireiškia ši komplikacija ir patvirtinama sepsio diagnozė, turi būti taikomas tinkamas antimikrobinis gydymas.
- Skirta naudoti tik vieną kartą; pakartotinai naudojant švirkšto turinį, gali pasireikšti infekcija ir padaugėti nepageidaujamų reiškinių.

Triamcinolono heksacetonidas

- Šio preparato sudėtyje yra kortikosteroidų, todėl jis turi būti vartojamas atsargiai pacientams, kenčiantiems nuo šių sutrikimų:
  - širdies nepakankamumas, ūminė vainikinių arterijų liga;
  - hipertenzija;
  - tromboflebitas, tromboembolija;
  - sunkioji miastenija;
  - osteoporozė;
  - skrandžio opa, divertikulitas, opinis kolitas, neseniai pasireiškusi žarnyno anastomozė;
  - dėmėtosios ligos;
  - psichozė;
  - Kušingo sindromas;
  - cukrinis diabetas;
  - hipotirozė;
  - inkstų nepakankamumas, ūminis glomerulonefritas, lėtinis nefritas;
  - cirozė;
  - infekcijos, kurių negalima gydyti antibiotikais;
  - metastazinė karcinoma.
- Visi kortikosteroidai gali padidinti kalcio ekskreciją.
- Preparato negalima švirkšti į veną, lašinti į akis, vartoti epiduraliniu arba intratekaliniu būdu.
- Į sąnarį preparato švirkšti negalima, jeigu sąnariuose arba šalia esančiose srityse yra aktyvi infekcija.
- Po injekcijos reikia nedelsiant sumažinti įtemptų sąnarių apkrovą, kad būtų išvengta sąnarių perkrovos.
- Jei per gydymą pacientui pasireiškia sunkių reakcijų arba ūmių infekcijų, gydymą būtina nutraukti ir skirti tinkamą gydymą.
- Jei kyla pavojus susirgti vėjaraupiais, tymais ar kitomis užkrečiamomis ligomis, reikia būti atsargiems, nes gliukokortikoidais gydomiems pacientams specifinės virusinės ligos, pvz., vėjaraupiai ir tymai, gali būti itin sunkios. Pavojus gresia ypač tiems asmenims, kurie nėra sirgę vėjaraupiais arba tymais. Jei asmenims, gydomiems triamcinolono heksacetonidu, tektų būti netoliese vėjaraupiais arba tymais sergančių asmenų, būtina apsvarstyti atitinkamo profilaktinio gydymo taikymo galimybę.
- Moterims gali pasireikšti menstruacijų sutrikimų. Be to, moterims po menopauzės pastebėtas kraujavimas iš makšties. Apie šią tikimybę reikia informuoti pacientes moteris, tačiau nereikėtų jų atbaidyti nuo atitinkamų nurodytų tyrimų.
- Šio preparato sudėtyje yra sorbitolio. Pacientai, kuriems diagnozuotas labai retas paveldimas fruktozės netoleravimas, šio preparato naudoti negali.
- Gliukokortikoidai vaikams gali slopinti augimą. „Cingal®" saugumas vaikų populiacijoje nenustatytas.

Sąveika su vaistiniais preparatais

- Amfotericino B injekcija ir kalio kiekį mažinančios medžiagos: pacientus būtina papildomai stebėti siekiant nustatyti, ar jiems nepasireiškia hipokalemija.
- Anticholinesterazės: anticholinesterazinės medžiagos poveikis gali būti slopinamas.
- Anticholinerginiai vaistai (pvz., atropinas): gali padidėti akispūdis.
- Antikoaguliantai, geriamieji: kortikosteroidai gali sustiprinti arba sumažinti antikoaguliantų poveikį. Todėl pacientus, vartojančius geriamuosius antikoaguliantus ir kortikosteroidus, būtina atidžiai stebėti.
- Antidiabetiniai vaistai (pvz., sulfonilkarbamido dariniai) ir insulinas: kortikosteroidai gali padidinti gliukozės kiekį kraujyje. Diabetu sergantys pacientai turi būti stebimi, ypač pradedant ir nutraukiant gydymą kortikosteroidais bei keičiant dozę.
- Antihipertenziniai vaistai, įskaitant diuretikus: arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas gali būti mažesnis.
- Priešstuberkulioziniai vaistai: gali sumažėti izoniazido koncentracija serume.
- Ciklosporinas: kai vartojama kartu, ši medžiaga gali padidinti ciklosporino ir kortikosteroidų aktyvumą.
- Rusmenės glikozidai: vartojant kartu, gali padidėti rusmenės toksiškumo tikimybė.
- Kepenų fermentų induktoriai (pvz., barbitūratai, fenitoinas, karbamazepinas, rifampicinas, primidonas, aminoglutetimidas): gali padidėti triamcinolono heksacetonido metabolinis klirensas. Būtina atidžiai stebėti pacientus dėl galimo sumažėjusio triamcinolono heksacetonido poveikio ir būtina atitinkamai koreguoti dozę.
- Žmogaus augimo hormonas (somatropinas): augimą skatinantis poveikis gali būti slopinamas, jei taikomas ilgalaikis gydymas triamcinolono heksacetonidu.
- Ketokonazolis: kortikosteroidų klirensas gali sumažėti, todėl gali padidėti poveikis.
- Nedepoliarizuojantys raumenų relaksantai: kortikosteroidai gali sumažinti arba padidinti nervo ir raumens jungties blokadą.
- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU): dėl kortikosteroidų gali padaugėti virškinimo trakto kraujavimo ir su NVNU susijusių opų atvejų ir (arba) šie sutrikimai gali būti sunkesni. Kortikosteroidai taip pat gali sumažinti salicilato koncentraciją serume ir dėl to sumažinti jo veiksmingumą. Ir atvirkščiai, nutraukus gydymą kortikosteroidais, kai taikomas gydymas didele salicilato doze, gali pasireikšti salicilatų toksiškumas. Pacientams, sergantiems hipoprotrombinemija, kartu skirti acetilsalicilo rūgšties ir kortikosteroidų reikia atsargiai.
- Estrogenai, įskaitant geriamuosius kontraceptikus: gali padidėti kortikosteroidų pusinės eliminacijos laikas ir koncentracija bei sumažėti klirensas.
- Skydliaukės vaistai: hipotiroze sergantiems pacientams adrenokortikoidų metabolinis klirensas sumažėja, o hipertiroze sergantiems pacientams – padidėja. Pakitus paciento skydliaukės būklei, gali tekti pakoreguoti adrenokortikoidų dozę.
- Vakcinos: gali pasireikšti neurologinių komplikacijų ir sumažėti antikūnų atsakas, jei pacientai, vartojantys kortikosteroidus, yra paskiepijami.
- Vaistiniai preparatai, kurie prailgina QT intervalą arba sukelia torsade de pointes:
- kartu gydyti triamcinolono heksacetonidu ir Ia klasės antiaritminiais vaistais, pvz., dizopiramidu, chinidinu ir prokainamidu, arba kitais II klasės antiaritminiais vaistais, pvz., amiodaronu, bepridiliu, sotaloliu, nerekomenduojama.
- Reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių, jei pacientai kartu vartoja fenotiazinus, tricviklius antidepresantus, terfenadiną ir astemizolį, vinkaminą, eritromiciną i.v., halofantriną, pentamidiną ir sultopridą.
- Nerekomenduojama kartu vartoti vaistų, kurie gali sukelti elektrolitų sutrikimų, pvz., hipokalemiją (vartojant kalio kiekį mažinančius diuretikus, intraveninį amfotericiną B ir tam tikrus vidurius laisvinančius vaistus), sunkią hipomagnezemiją, hipokalcemiją.
- Sąveika su laboratoriniais tyrimais: kortikosteroidai gali trukdyti atlikti nitro mėlynojo tetrazolio tyrimą bakterinei infekcijai nustatyti – gali būti gaunami klaidingai neigiami rezultatai.
- Sportininkai turi būti informuoti, kad šio vaistinio preparato su pagalbine vaistine medžiaga sudėtyje yra medžiagos (pvz., triamcinolono heksacetonido), dėl kurios gali būti gaunamas teigiamas dopingo tyrimo rezultatas.

Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

- „Cingal®" saugumas nėščioms ir žindančioms moterims nenustatytas.
- Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis: triamcinolonas prasiskverbia per placentą. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatytas teratogeninis kortikosteroidų poveikis. Šio fakto svarba žmonėms nėra tiksliai žinoma, tačiau iki šiol nenustatyta, kad vartojant kortikosteroidus būtų padaugėję išsigimimų atvejų. Preparatas nėštumo laikotarpiu turi būti vartojamas, tik jeigu nauda motinai aiškiai didesnė už pavojų vaisiui. Triamcinolono heksacetonido išsiskiria į motinos pieną, tačiau mažai tikėtina, kad skiriant terapinėmis dozėmis jis turės kokio nors poveikio vaikui. Gydymas kortikosteroidais gali sukelti menstruacijų sutrikimų ir amenorėją.

Nepageidaujamas poveikis

Poveikis, susijęs su hialurono rūgštis

Hialurono rūgštis yra natūrali organizmo audinių medžiaga. „Cingal®" yra kruopščiai tikrinamas siekiant nustatyti, ar kiekviena partija atitinka produkto kokybės reikalavimus. Po intraartikulinės hialurono rūgšties preparato injekcijos galimas silpnas arba vidutinio stiprumo trumpalaikis patinimas ir diskomfortas. Atliekant medžiagų injekcijas į sąnarius, gali pasireikšti infekcija.

Poveikis, susijęs su triamcinolono heksacetonidu

Vertinant nepageidaujamus reiškinius (NR), vartojami šie dažnį apibūdinantys terminai:

labai dažni (≥ 1/10)
dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)
nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)
reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)
labai reti (< 1/10 000)
dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamas poveikis priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės. Sisteminis neigiamas poveikis pasireiškia retai, bet jis gali pasireikšti atliekant pakartotines periartikulines injekcijas. Kaip ir vartojant kitus intraartikulinius steroidus, per pirmąją savaitę po injekcijos pastebėtas trumpalaikis antinksčių slopinimas. Šis poveikis sustiprėja, jei kartu vartojamas kortikotropinas arba geriamieji steroidai.

Imuninės sistemos sutrikimai
Labai reti: anafilaksijos tipo reakcijos
Dažnis nežinomas: infekcijų paūmėjimas arba paslėptos infekcijos

Endokrininiai sutrikimai
Dažnis nežinomas: nereguliarios menstruacijos, amenorėja ir kraujavimas iš makšties moterims po menopauzės; kušingoido požymių atsiradimas; antrinis antinksčių žievės ir hipofizės nereaktyvumas, ypač patiriant stresą (pvz., dėl traumos, chirurginės operacijos arba ligos); sumažėjęs angliavandenių toleravimas; latentinio cukrinio diabeto simptomai

Psichikos sutrikimai
Dažnis nežinomas: nemiga; esamų psichikos sutrikimų simptomų paūmėjimas; depresija (kartais sunki); euforija; nuotaikų kaita; psichozės simptomai

Nervų sistemos sutrikimai
Reti: galvos sukimasis
Dažnis nežinomas: padidėjęs intrakranijinis spaudimas su regos nervo disko edema (pseudotumor cerebri), paprastai po gydymo; galvos skausmas

Akių sutrikimai
Dažnis nežinomas: užpakalinė subkapsulinė katarakta; padidėjęs akispūdis; glaukoma

Širdies sutrikimai
Dažnis nežinomas: širdies nepakankamumas; aritmija

Kraujagyslių sutrikimai
Labai reti: tromboembolija
Dažnis nežinomas: hipertenzija

Virškinimo trakto sutrikimai
Dažnis nežinomas: pepsinės opos su vėlesnės perforacijos ir hemoragijos tikimybe; pankreatitas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Labai reti: hiperpigmentacija arba hipopigmentacija
Dažnis nežinomas: žaizdų gijimo sutrikimas; plona ir trapi oda; petechijos ir ekchimozės; veido eritema; padidėjęs prakaitavimas; rusmenė; strijos; akneforminis bėrimas; dilgėlinė; bėrimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai
Labai reti: kalcinozė, sausgyslių plyšimas
Dažnis nežinomas: raumenų masės praradimas; osteoporozė; aseptinė žastikaulio ir šlaunikaulio galvučių nekrozė; spontaniniai lūžiai; Charcot tipo artropatija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai
Dažnis nežinomas: neigiamas azoto balansas dėl baltymų katabolizmo

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai
Dažni: vietinės reakcijos, apimančios sterilius pūlinius, po injekcijos pasireiškianti eritema, skausmas, patinimas ir nekrozė injekcijos vietoje
Reti: per didelė dozė arba per dažnos injekcijos į tą pačią vietą gali sukelti vietinę poodinio audinio atrofiją. Šis reiškinys dėl vaisto savybių išnyksta tik po kelių mėnesių.

Veikimo mechanizmas

Hialurono rūgštis (HA) yra sudėtinis glikozaminoglikanų grupės cukrus. HA yra pagrindinis ekstraceliulinės matricos komponentas, randamas didelės koncentracijos sąnarių sinoviniame skystyje. Hialurono rūgštis iš karto yra biologiškai suderinama, o jos skilimo kelias atitinka įprastus fiziologinius procesus. HA yra atsakinga už viskoelastines sinovinio skysčio savybes. Osteoartritu sergančių žmonių sąnarių sinoviniame skystyje yra mažesnė HA koncentracija ir mažesnė HA molekulinė masė, palyginti su sveikais sąnariais. Nustatyta, kad natrio hialuronato viskoelastiniai papildai yra gerai toleruojami osteoartritu sergančių žmonių sinoviniuose sąnariuose. Jie sumažina skausmą ir pagerina funkciją, nes veikia kaip lubrikantas ir mechaninė atrama.

Pagalbinis triamcinolono heksacetonido kortikosteroidas veikia kaip vaistas nuo uždegimo ir užtikrina trumpalaikį skausmo numalšinimą, kai vartojamas kaip intraartikulinė injekcija į osteoartritu sergančių žmonių sąnarius.

PAGALBINĖS MEDŽIAGOS

„Cingal®" sterilios suspensijos sudėtyje yra toliau nurodytų pagalbinių medžiagų.

Komponentas	Nominalus kiekis (%)
Aplinkos temperatūros injekcinis vanduo	QS
Kryžminės jungties HA	2,20 %
Dvibazis natrio fosfatas	0,15 %
Monobazinis natrio fosfatas, monohidratas	0,03 %
Triamcinolono heksacetonidas	0,45 %
Polisorbatas 80	0,22 %
Sorbitolis	5,30 %
Iš viso	100,00 %

LAIKYMAS IR NAUDOJIMAS

Laikyti 2–25 °C temperatūroje. Saugoti nuo užšalimo. Atšaldytą „Cingal®" prieš naudojant reikia palikti kambario temperatūroje (maždaug 20–45 minutes), kad atšiltų.

PERSPĖJIMAS: ši priemonė gali būti parduodama ir naudojama tik gydytojo arba gydytojui prižiūrint.

Gamintojas:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP ES įgaliotasis atstovas:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italy

DA

BRUGSANVISNING

NAVN: Cingal®, krydsbundet hyaluronsyre med supplerende triamcinolonhexacetonid

LEVERING:

Cingal® er et sterilt præparat, der leveres i en glassprøjte til engangsbrug med 4,0 ml. Hver ml af Cingal® indeholder 22 mg/ml krydsbundet hyaluronsyre (HS) og 4,5 mg/ml supplerende triamcinolonhexacetonid (TH) samt inaktive ingredienser. Hyaluronsyren i Cingal® produceres ved bakteriel fermentering og krydsbindes med en patentbeskyttet kemisk krydsbinding. Bemærk: Sprøjtens indhold er sterilt, men produktbakken er usteril.

BESKRIVELSE:

Cingal® er en hvidlig, gennemsigtig og steril blanding til engangsbrug bestående af krydsbundet HS-gele og et supplerende kortikosteroid, TH. Cingal® er biokompatibel og ikke-pyrogen. Det krydsbundne HS og TH i Cingal® interagerer ikke fysisk eller kemisk, da mikroniserede partikler af TH er blandet i den viskoelastiske HS-gele og findes i produktet som en separat fast fase.

ANVENDELSE:

Cingal® krydsbundet hyaluronsyre med supplerende triamcinolonhexacetonid er en enkelt intraartikulær injektion i den synoviale kavitet i et humant led for at lindre symptomerne ved slidgigt.

INDIKATIONER:

Cingal® er indiceret som et viskoelastisk supplement eller en substitution af synovial væske i humane led. Cingal® er velegnet til hurtig og langsigtet lindring af symptomer på funktionsforstyrrelser i humane led, såsom slidgigt. Virkningen af Cingal® er en langsigtet lindring af symptomer via smøring og mekanisk støtte suppleret af kortsigtet smertelindring fra triamcinolonhexacetonid.

BRUGSANVISNING:

Cingal® injiceres gennem en steril, hypodermisk engangsnål af passende størrelse ind i den valgte ledspalte. Den sterile nål bør fastgøres til Cingal®-sprøjten af en læge ved brug af en hospitalsgodkendt aseptisk teknik. Den anbefalede nålestørrelse til injektioner i knæet er størrelse 18-21. Det endelige nålevalg til enhver procedure afgøres af lægen. Lægen bør sikre korrekt penetration ind i den synoviale ledspalte, før Cingal® injiceres.

KONTRAINDIKATIONER:

Cingal® består af krydsbundet hyaluronsyre, triamcinolonhexacetonid og inaktive ingredienser. Følgende allerede eksisterende tilstande kan udgøre relative eller absolutte kontraindikationer til brugen af Cingal®:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller nogle af de hjælpestoffer i Cingal®
- Allerede eksisterende hudinfektioner i regionen for det tilsigtede injektionssted
- Kendt infektion i pegefingerled
- Kendte systemiske blødningslidelser.

Det supplerende medicinske stof, triamcinolonhexacetonid, er kontraindiceret i tilfælde af:

- aktiv tuberkulose
- hornhindebetændelse
- akutte psykoser
- systemiske mykoser og parasitoser (Strongyloides-infektioner)

FORHOLDSREGLER

Generelt:

- Det anbefales at tage de forholdsregler, der normalt gælder for injektion af stoffer i led.
- Passende undersøgelse af tilstedeværende ledvæsker er nødvendig for at udelukke en septisk proces.
- Kun medicinsk personale, som er uddannet inden for accepterede injektionsteknikker for indgivelse af stoffer til ledspalter, bør injicere Cingal® til denne anvendelse.
- Den synoviale spalte bør ikke overfyldes.
- Hvis der kommer flere smerter under injektionsproceduren, bør injektionen stoppes, og nålen trækkes tilbage.
- En markant stigning i smerte ledsaget af lokal hævning, yderligere begrænset ledbevægelse, feber og utilpashed er tegn på septisk leddegigt. Hvis denne komplikation opstår, og diagnosen på blodforgiftning bekræftes, bør relevant antimikrobiel behandling startes.
- Kun til engangsbrug. Genbrug af sprøjtens indhold kan resultere i infektion og øge risikoen for bivirkninger.

Triamcinolonhexacetonid

- Dette produkt indeholder et kortikosteroid og bør derfor bruges med forsigtighed for patienter, der lider af følgende:
  - hjertesvigt, akut koronarsklerose,
  - forhøjet blodtryk,
  - thrombophlebitis, tromboembolisme
  - myasthenia gravis,
  - knogleskørhed,
  - mavesår, diverkulitis, colitis ulcerosa, nylig tarmanastomose,
  - exanthematøs lidelse,
  - psykose,
  - Cushings syndrom,
  - sukkersyge,
  - hypotyreoidisme,
  - nedsat nyrefunktion, akut nyrebetændelse, kronisk nyrebetændelse,
  - cirrose,
  - infektioner, der ikke kan behandles med antibiotika,
  - metastatisk karcinom.
- Alle kortikosteroider kan øge kalciumudskillelse.
- Produktet må ikke gives intravenøst, intraokulært, epiduralt eller intratekalt.
- Intraartikulær injektion må ikke udføres ved tilfælde af en aktiv infektion i eller tæt ved leddene.
- Belastningen på især belastede led bør omgående lettes efter injektionen for at undgå overbelastning.
- Hvis patienten under behandlingen udvikler alvorlige reaktioner eller akutte infektioner, skal behandlingen stoppes og den korrekte behandling gives.
- Der bør udvises stor omhyggelighed ved udsættelse for skoldkopper, mæslinger eller andre smitsomme sygdomme, da forløbet for specifikke virussygdomme som skoldkopper og mæslinger kan være særdeles alvorligt for patienter, der behandles med glukokortikoider. Personer, der aldrig har haft skoldkopper eller mæslinger, er særligt udsatte. Hvis disse personer kommer i kontakt med patienter, der har skoldkopper eller mæslinger, under behandlingen med triamcinolonhexacetonid, bør der gives en forebyggende behandling.
- Menstruelle uregelmæssigheder kan opstå, og der er blevet registreret vaginalblødning hos postklimakterielle kvinder. Denne risiko bør nævnes for kvindelige patienter, men bør ikke forhindre relevante undersøgelser som anført.
- Dette produkt indeholder sorbitol. Patienter med meget sjældne arvelige sygdomme af fruktoseintolerans bør ikke tage denne medicin.
- Glukokortikoider kan hæmme væksten hos børn. Sikkerheden af Cingal® hos børn er ikke blevet dokumenteret.

Interaktion med andre medicinske produkter

- Amphotericin B-injektion og kaliumudtømmende stoffer: Patienter bør overvåges for additiv hypokaliæmi.
- Antikolinesteraser: Virkningen af antikolinesterasestof kan blive antagoniseret.
- Antikolinesterasestof (f.eks. atropin): Yderligere forøgelse af intraokulært tryk er muligt.
- Antikoagulerende midler, oral: Kortikosteroider kan forstærke eller formindske den antikoagulerende virkning. Derfor skal patienter, der får orale antikoagulerende midler og kortikosteroider, overvåges nøje.
- Antidiabetika (f.eks. afledninger af sulfonylurinstof) og insulin: Kortikosteroider kan øge niveauet af glukose i blodet. Sukkersygepatienter skal overvåges, særligt ved start og ophør af behandlingen med kortikosteroider, og hvis doseringen ændres.
- Blodtrykssænkende medicin, inkl. diuretika: Reduktionen af arterielt blodtryk kan sænkes.
- Tuberkulostatikum: Koncentrationen af isoniazidserum kan reduceres.
- Cyclosporin: Når dette stof bruges ledsagende, kan det øge aktiviteten af både cyclosporin og kortikosteroider.
- Digitalisglykosider: Ledsagende tilførsel kan øge risikoen for digitalistoksicitet.
- Hepatiske enzyminduceringsmidler (f.eks. barbiturater, phenytoin, karbamazepin, rifampicin, primidon, /aminoglutethimid): Der kan være øget metabolisk clearance af triamcinolonhexacetonid. Patienter bør være under omhyggelig observation for mulig reduceret virkning af triamcinolonhexacetonid, og doseringen bør justeres derefter.
- Menneskeligt væksthormon (somatotropin): Den vækstfremmende virkning kan hæmmes ved længere behandling med triamcinolonhexacetonid.
- Ketoconazol: Kortikosteroid-clearance kan reduceres, hvilket resulterer i øget virkning.
- Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler: Kortikosteroider kan reducere eller styrke den neuromuskulære blokering.
- Steroidfrie, antiflammatoriske stoffer (NSAID'er): Kortikosteroider kan øge forekomsten og/eller alvorligheden af gastrointenstinal blødning og sårdannelse forbundet med NSAID'er. Kortikosteroider kan også reducere niveauet af serumsalicylsyre og dermed forringe deres virkning. Omvendt kan stop af kortikosteroider ved behandling med høj dosis salicylsyre resultere i salicylsyretoksicitet. Der skal udvises forsigtighed ved ledsagende brug af acetylsalisylsyre og kortikosteroider hos patienter med hypoprotrombinæmi.
- Østrogen, inkl. orale præventionsmidler: Kortikosteroiders halveringstid og koncentration kan øges og clearance reduceres.
- Lægemidler til skjoldbruskkirtlen: Metabolisk clearance af binyrebarkhormoner reduceres hos patienter med hypotyreoidisme og øges hos patienter med hyperthyreose. Ændringer i statussen hos patientens skjoldbruskkirtel kan nødvendiggøre justeringer i doseringen af binyrebarkhormoner.
- Vacciner: Neurologiske komplikationer og formindsket antistofreaktion kan opstå, når patienter, der tager kortikosteroider, er vaccineret.
- Mediciner, der forlænger QT-intervallet eller fremkalder torsade de pointes:
- Ledsagende behandling med triamcinolonhexacetonid og antiarytmiske klasse Ia-stoffer såsom disopyramid, kinidin og procainamid eller andre antiarytmiske klasse II-stoffer såsom amiodaron, bepridil og sotalol anbefales ikke.
- Udvis yderste forsigtighed ved ledsagende tilførsel af fenotiaziner, tricykliske depressionsmidler, terfenadin og astemizol, vincamin, erythromycin i.v., halofantrin, pentamidin og sultoprid.
- Kombination med stoffer, der forårsager elektrolytforstyrrelser såsom hypokaliæmi (kaliumudtømmende diuretika, amphotericin B i.v. og visse afføringsmidler), hypomagnesiæmi og alvorlig hypokalcæmi, anbefales ikke.
- Interaktioner med laboratorietest – kortikosteroider kan interferere med nitroblue tetrazolium-testen for bakteriel infektion og dermed give falsk-negative resultater.
- Idrætsudøvere skal være opmærksomme på, at dette medicinske produkt indeholder en ingrediens (f.eks. triamcinolonhexacetonid), som kan give et positivt resultater i en dopingtest.

Fertilitet, graviditet og laktation

- Sikkerheden af Cingal® hos gravide og lakterende kvinder er ikke blevet dokumentet.
- Fertilitet, graviditet og laktation: Triamcinolon krydser moderkagen. Kortikosteroider er teratogene i dyreforsøg. Betydningen af dette for mennesker kendes ikke præcist, men indtil videre er det ikke blevet påvist, at brugen af kortikosteroider skulle øge risikoen for misdannelser. Produktet bør kun bruges under graviditet, hvis fordelen for moderen langt overgår risikoen for fostret. Triamcinolonhexacetonid udskilles i modermælk, men har med stor sandsynlighed ingen virkning på barnet ved terapeutiske doseringer. Behandling med kortikosteroider kan forårsage menstruelle forstyrrelser og amenoré.

Uønskede virkninger

Virkninger forbundet med hyaluronsyre

Hyaluronsyre er en naturligt forekommende komponent i kropsvæv. Cingal® er omhyggeligt testet for at kontrollere, at hvert parti opfylder produktets kvalitetsstandarder. Lette til moderate episoder af forbigående hævelse og ubehag har undertiden været observeret efter intraartikulær injektion af hyaluronsyrepræparater. Der er risiko for infektion ved injektion af stoffer i led.

Virkninger forbundet med triamcinolonhexacetonid

Til vurdering af bivirkninger anvendes følgende udtryk om hyppighed:

meget almindelig (>1/10)
almindelig (≥1/100 til <1/10)
ualmindelig (≥1/1.000 til 1/100)
sjælden (≥1/10.000 til 1</1.000)
meget sjælden (</1/10,000)
ukendt (kan ikke estimeres fra de tilgængelige data)

Bivirkningerne afhænger af doseringen og behandlingens varighed. Systemiske bivirkninger er sjældne, men kan opstå som resultat af gentagne injektioner omkring leddene. Som med andre intraartikulære steroidbehandlinger er der blevet registreret kortvarig afbrydelse af udskillelse af binyrebarkhormoner den første uge efter injektion. Denne virkning øges, hvis kortikotropin eller orale steroider bruges ledsagende.

Forstyrrelser i immunforsvaret
Meget sjælden: anafylaktiske reaktioner
Ukendt: forværring eller tilsløring af infektioner

Endokrine lidelser
Ukendt: menstruelle forstyrrelser, amenoré og postklimakteriel vaginalblødning; hirsutisme; udvikling af måneansigt; sekundær binyrebarkrelateret og manglende reaktion i forhold til hypofysær; særligt i perioder med stress (f.eks. traume, operation eller sygdom); reduceret kulhydratstolerance; manifestation af latent sukkersyge

Psykiatriske lidelser
Ukendt: søvnløshed; forværring af eksisterende psykiatriske symptomer; depression (nogle gange alvorlig); eufori; humørsvingninger; psykotiske symptomer

Nervesygdomme
Sjælden: svimmelhed
Ukendt: øget intrakranialt tryk med papilødem (pseudotumor cerebri) typisk efter behandling; hovedpine

Øjensygdomme
Ukendt: posterior subkapsulær grå stær; øget intraokulært tryk; grøn stær

Hjertesygdomme
Ukendt: hjerteinsufficiens; arytmi

Karsygdomme
Meget sjælden: tromboembolisme
Ukendt: forhøjet blodtryk

Mave- og tarmsygdomme
Ukendt: mavesår med mulighed for efterfølgende perforering og blødning; pancreatitis

Hudsygdomme og subkutane vævssygdomme
Meget sjælden: hyperpigmentering eller hypopigmentering
Ukendt: svækket sårheling; tynd og skrøbelig hud; petekkie og ekkymose; ansigtserytem; øget svedning; purpurea; stria; acneiforme udbrud; urticaria; udslæt

Problemer med bevægeapparatet og bindevæv
Meget sjælden: calcinosis; seneruptur
Ukendt: tab af muskelmasse; knogleskørhed; aseptisk nekrose af hovederne på overarmsknoglen og lårknoglen; spontane brud; Charcot-lignende atropati

Nyre- og urinsygdomme
Ukendt: negativ kvælstofbalance på grund af proteinkatabolisme

Generelle sygdomme og forhold ved indgivelsessted
Almindelig: Lokale reaktioner omfatter steril absces, erytem efter injektion, smerte, hævning og nekrose på injektionsstedet
Sjælden: For høj dosering eller for hyppige injektioner samme sted kan forårsage lokal subkutan atrofi, hvilket pga. stoffets egenskaber først går tilbage til normal efter flere måneder.

Virkning

Hyaluronsyre (HS) er en kompleks sukkerart af glycosaminoglycan-familien. HS er en primær komponent i den ekstracellulære matrix og findes i høje koncentrationer i det synoviale væske i led. Hyaluronsyre er naturligt biokompatibelt, og dens spaltningsforløb følger almindelige fysiologiske processer. HS er ansvarlig for de viskoelastiske egenskaber i synovial væske. Synovial væske fra led med slidgigt indeholder en lavere koncentration af HS og en reduceret molekylvægt af HS sammenlignet med sunde led. Viskosupplementer med natriumhyaluronat har vist sig at være veltoleret i synoviale led med slidgigt og er med til at reducere smerte og forbedre funktionen ved hjælp af smøring og mekanisk støtte.

Det supplerende triamcinolonhexacetonidkortikosteroid fungerer som antiflammatorisk for at give kortvarig smertelindring, når det bruges som en intraartikulær injektion i led med slidgigt.

INGREDIENSER

Den sterile Cingal®-blanding indeholder følgende ingredienser:

Komponent	Nominel mængde (%)
Omgivende vand til injektion	QS
Krydsbundet HS	2,20 %
Tobasisk natriumfosfat	0,15 %
Monobasisk natriumfosfat, monohydrat	0,03 %
Triamcinolonhexacetonid	0,45 %
Polysorbat 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
I alt	100,00 %

OPBEVARING OG HÅNDTERING

Opbevares ved 2 °C til 25 °C. Beskyt mod frysning. Cingal®, der har været på køl, skal nå en stuetemperatur før brug (tager ca. 20-45 minutter).

ADVARSEL: Dette udstyr må kun sælges og bruges af eller under opsyn af en læge.

Fremstillet af:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP EU-autoriseret repræsentant:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italien

NL

GEBRUIKSAANWIJZING

NAAM: Cingal®, gecrosslinkt hyaluronzuur met aanvullend triamcinolonhexacetonide

LEVERING:

Cingal® is een steriel preparaat dat wordt geleverd in een glazen wegwerpspuit met 4,0 ml. Elke ml Cingal® bevat 22 mg/ml gecrosslinkt hyaluronzuur (HA, hyaluronic acid) en 4,5 mg/ml aanvullend triamcinolonhexacetonide (TH), naast niet-werkzame ingrediënten. Het hyaluronzuur in Cingal® is geproduceerd via bacteriële gisting en is gecrosslinkt met een eigendomsrechtelijk beschermde chemische crosslinker. NB: de inhoud van de spuit is steriel; het dienblad is niet steriel.

BESCHRIJVING:

Cingal® is een gebroken witte, ondoorzichtige, steriele suspensie voor eenmalig gebruik van een gecrosslinkte HA-gel en TH als een aanvullende corticosteroïde. Cingal® is biocompatibel en niet-pyrogeen. De gecrosslinkte HA en TH in Cingal® hebben geen fysische of chemische wisselwerking, aangezien gemicroniseerde deeltjes van de TH zweven in de visco-elastische HA-gel en in het product zitten in een afzonderlijke vaste vorm.

TOEPASSING:

Cingal®, gecrosslinkt hyaluronzuur met aanvullend triamcinolonhexacetonide, is een eenmalige intra-articulaire injectie in de synoviale holte van een gewricht bij mensen om de symptomen van osteoartritis te verlichten.

INDICATIES:

Cingal® is geïndiceerd als visco-elastisch supplement of vervanging van de synoviale vloeistof in gewrichten van mensen. Cingal® is goed geschikt voor snelle en langdurige verlichting van de symptomen van gewrichtsstoornissen bij mensen, zoals osteoartritis. Cingal® werkt als langdurige verlichting van de symptomen door smering en mechanische steun, met daarnaast snelle pijnverlichting dankzij triamcinolonhexacetonide.

GEBRUIKSAANWIJZING:

Cingal® wordt geïnjecteerd via een steriele, hypodermale wegwerpnaald met geschikte gaugewaarde in de geselecteerde gewrichtsruimte. De steriele naald moet door een medische professional worden bevestigd aan de Cingal®-spuit met een door de medische instelling goedgekeurde aseptische techniek. De aanbevolen afmeting van de naald voor injecties in de knie is 18-21 gauge. De arts bepaalt uiteindelijk welke naald voor de procedure wordt gebruikt. De medische professional moet zorgen voor goede penetratie in de synoviale gewrichtsruimte voordat Cingal® wordt geïnjecteerd.

CONTRA-INDICATIES:

Cingal® bestaat uit gecrosslinkt hyaluronzuur, triamcinolonhexacetonide en niet-werkzame ingrediënten. De volgende bestaande aandoeningen kunnen een relatieve of absolute contra-indicatie vormen voor het gebruik van Cingal®:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of een van de hulpstoffen in Cingal®;
- bestaande huidinfectie rond de beoogde injectieplaats;
- bekende infectie van het doelgewricht;
- bekende systemische bloedingsstoornissen.

Het aanvullende geneesmiddel, triamcinolonhexacetonide, is gecontra-indiceerd bij:

- actieve tuberculose;
- herpes simplex keratitis;
- acute psychose;
- systemische mycose en parasitose (infectie met strongyloides)

VOORZORGSMAATREGELEN

Algemeen:

- Het is aanbevolen om dezelfde voorzorgsmaatregelen te nemen als voor andere injecties van stoffen in gewrichten.
- Het is noodzakelijk om eventuele aanwezige gewrichtsvloeistof goed te onderzoeken om een septisch proces uit te sluiten.
- Alleen medisch onderlegde personen die opgeleid zijn in aanvaarde injectietechnieken voor de toediening van middelen in de gewrichtsruimte, mogen Cingal®voor dit doel injecteren.
- De synoviale ruimte mag niet te veel worden gevuld.
- Als de pijn tijdens de injectie toeneemt, moet de injectie worden gestaakt en moet de naald worden teruggetrokken.
- Duidelijke toename van de pijn met lokale zwelling, voortgezette beperking in de beweging van het gewricht, koorts en malaise suggereert septische artritis. In het geval van deze complicatie en bevestiging van de diagnose van sepsis moet de juiste antimicrobiële therapie worden gestart.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Hergebruik van de inhoud van de spuit kan leiden tot infectie en meer bijwerkingen.

Triamcinolonhexacetonide

- Dit product bevat een corticosteroïde en moet behoedzaam worden gebruikt bij patiënten met een van de volgende aandoeningen:
  - hartproblemen, acute kransslagaderaandoening;
  - hypertensie;
  - tromboflebitis, trombo-embolie;
  - myasthenia gravis;
  - osteoporose;
  - maagzweer, diverticulitis, colitis ulcerosa, recente darmanastomose;
  - exanthemateuze ziekten;
  - psychose;
  - syndroom van Cushing;
  - diabetes mellitus;
  - hypothyreoïdie;
  - nierfalen, acute glomerulonefritis, chronische nefritis;
  - cirrose;
  - infecties die niet met antibiotica kunnen worden behandeld;
  - uitgezaaid carcinoom.
- Alle corticosteroïden kunnen calciumuitscheiding verhogen.
- Het product mag niet intraveneus, intra-oculair, epiduraal of intrathecaal worden toegediend.
- Geen intra-articulaire injectie toedienen in de aanwezigheid van een actieve infectie in of rond de gewrichten.
- In het bijzonder de belasting op gewrichten met een verrekking moet onmiddellijk na de injectie worden verlicht om overbelasting te voorkomen.
- Als de patiënt tijdens de behandeling ernstige reacties of acute infecties ontwikkelt, moet de behandeling worden stopgezet en moet de juiste behandeling worden gegeven.
- Omzichtigheid is geboden bij blootstelling aan de waterpokken, mazelen of andere overdraagbare ziekten, aangezien het verloop van bepaalde virale ziekten, zoals de waterpokken en mazelen, bijzonder hevig kan zijn bij patiënten die met glucocorticoïden worden behandeld. In het bijzonder personen die nooit waterpokken of mazelen hebben gehad, lopen risico. Als deze personen in aanraking komen met iemand die de waterpokken of mazelen heeft tijdens de behandeling met triamcinolonhexacetonide, moet, indien nodig, een profylactische behandeling worden overwogen.
- Onregelmatige menstruatie is mogelijk. Bij postmenopauzale vrouwen heeft men vaginale bloeding gezien. Deze mogelijkheid moet worden vermeld bij vrouwelijke patiënten, maar mag de juiste aangewezen onderzoeken niet verhinderen.
- Dit product bevat sorbitol. Patiënten met zeer zeldzame erfelijke problemen van intolerantie voor fructose, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
- Glucocorticoïden kunnen onderdrukking van de groei bij kinderen induceren. De veiligheid van Cingal® bij kinderen is niet vastgesteld.

Interactie met andere geneesmiddelen

- Injectie met amfotericine-B en kaliumdepletiemiddelen: patiënten moeten op additieve hypokaliëmie worden bewaakt.
- Anticholinesterasen: het effect van anticholinesterase kan worden geneutraliseerd.
- Anticholinergica (bv. atropine): extra verhoging van de intra-oculaire druk is mogelijk.
- Orale anticoagulantia: corticosteroïden kunnen het antistollingseffect versterken of verminderen. Patiënten die orale anticoagulantia en corticosteroïden ontvangen, moeten daarom nauwgezet worden bewaakt.
- Antidiabetica (bv. sulfonylureumderivaten) en insuline: corticosteroïden kunnen de glucosespiegel in het bloed verhogen. Diabetici moeten worden bewaakt, in het bijzonder bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met corticosteroïden en wanneer de dosis wordt veranderd.
- Antihypertensiva, inclusief diuretica: de verlaging van de arteriële bloeddruk kan verminderen.
- Geneesmiddelen tegen tuberculose: serumconcentraties van isoniazide kunnen dalen.
- Cyclosporine: bij gelijktijdig gebruik kan deze stof de werking van zowel cyclosporine als van de corticosteroïden verhogen.
- Digitalisglycosiden: gelijktijdige toediening kan de kans op digitalistoxiciteit verhogen.
- Leverenzyminducerende middelen (bv. barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, primidon, aminoglutethimide): mogelijk is er verhoogde metabole klaring van triamcinolonhexacetonide. Patiënten moeten nauwkeurig worden gevolgd op mogelijk verminderd effect van triamcinolonhexacetonide en de dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast.
- Humaan groeihormoon (somatropine): het groeibevorderend effect kan worden geremd met een langdurige therapie met triamcinolonhexacetonide.
- Ketoconazol: de klaring van corticosteroïden kan verminderen met verhoogde effecten tot gevolg.
- Niet-depolariserende spierverslapper: corticosteroïden kunnen de neuromusculaire blokkerende werking verlagen of versterken.
- Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's): corticosteroïden kunnen de incidentie en/of ernst van maagdarmbloedingen en -zweren geassocieerd met NSAID's verhogen. Corticosteroïden kunnen ook de serumsalicylaatspiegels verlagen en dus de doeltreffendheid verminderen. Stopzetting van corticosteroïden tijdens een therapie met een hoge dosis salicylaat kan daarentegen resulteren in salicylaattoxiciteit. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur en corticosteroïden bij patiënten met hypoprotrombinemie.
- Oestrogenen, inclusief orale anticonceptiemiddelen: de halfwaardetijd en concentratie van corticosteroïden kunnen toenemen en de klaring kan verminderen.
- Schildkliergeneesmiddelen: de metabole klaring van adrenocorticoïden is lager bij patiënten met hypothyroïdie en hoger bij patiënten met hyperthyroïdie. Veranderingen in de schildklierstatus van de patiënt kunnen aanpassing van de dosis adrenocorticoïden noodzakelijk maken.
- Vaccins: neurologische complicaties en verminderde antilichaamrespons zijn mogelijk als patiënten die corticosteroïden innemen, worden ingeënt.
- Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen of torsade de pointes induceren:
- gelijktijdige behandeling met triamcinolonhexacetonide en klasse-Ia-antiaritmica, zoals disopyramide, kinidine en procaïnamide, of andere klasse-II-antiaritmica, zoals amiodaron, bepridil en sotalol, is niet aanbevolen.
- Uiterste omzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van fenothiazine, tricyclische antidepressiva, terfenadine en astemizol, vincamine, erytromycine intraveneus, halofantrine, pentamidine en sultopride.
- De combinatie met middelen die elektrolyten verstoren, zoals hypokaliëmie (kaliumdepletiediuretica, amfotericine-B intraveneus en bepaalde laxeermiddelen), hypomagnesiëmie en ernstige hypocalciëmie, is niet aanbevolen.
- Interactie met laboratoriumtests - corticosteroïden kunnen de nitroblauwtetrazoliumtest voor bacteriële infecties verstoren en fout-negatieve resultaten geven.
- Sportmensen moeten worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel een bestanddeel bevat (triamcinolonhexacetonide) dat een positief resultaat kan geven bij een dopingtest.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

- De veiligheid van Cingal® bij zwangere vouwen en vrouwen die borstvoeding geven, is niet vastgesteld.
- Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding: Triamcinolon passeert de placenta. Corticosteroïden zijn teratogeen in proeven met dieren. De betekenis van dit feit voor de mens is niet precies bekend, maar tot heden is niet aangetoond dat gebruik van corticosteroïden de incidentie van malformaties verhoogt. Het product mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als het voordeel voor de moeder duidelijk groter is dan het risico voor de foetus. Triamcinolonhexacetonide wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen effect voor het kind in een therapeutische dosis. Een therapie met corticosteroïden kan verstoring van de menstruatie en amenorroe veroorzaken.

Bijwerkingen

Effecten van hyaluronzuur

Hyaluronzuur is een natuurlijk voorkomend bestanddeel van lichaamsweefsel. Cingal® is grondig getest om te bepalen dat elke batch voldoet aan de kwaliteitseigenschappen van het product. Na intra-articulaire injectie van hyaluronzuur zijn soms lichte tot matige episoden met voorbijgaande zwelling en ongemak waargenomen. Het risico van een infectie bestaat bij de procedure om stoffen in gewrichten te injecteren.

Effecten van triamcinolonhexacetonide

De volgende termen worden gebruikt voor beoordeling van de frequentie van bijwerkingen: zeer vaak (≥ 1/10)

vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)
zeer zelden (< 1/10.000)
niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

Bijwerkingen hangen af van de dosis en de duur van de behandeling. Systemische bijwerkingen zijn zeldzaam, maar kunnen optreden ten gevolge van herhaalde periarticulaire injecties. Zoals met andere intra-articulaire behandelingen met steroïden, is voorbijgaande adrenocorticale suppressie waargenomen in de eerste week na de injectie. Dit effect wordt versterkt indien gelijktijdig corticotropine of orale steroïden worden gebruikt.

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: reacties van het anafylactische type
Niet bekend: exacerbatie of maskering van infecties

Endocriene aandoeningen
Niet bekend: onregelmatige menstruatie, amenorroe, vaginaal bloedverlies bij postmenopauzale vrouwen; hirsutisme; ontwikkeling van een Cushing-achtige toestand; secundaire adrenocorticale en hypofysaire non-responsiviteit, met name tijdens perioden met stress (bv. trauma, operatie of ziekte); verminderde tolerantie voor koolhydraten; manifestatie van latente diabetes mellitus

Psychische stoornissen
Niet bekend: slapeloosheid; exacerbatie van bestaande psychiatrische symptomen; depressie (soms ernstig); euforie; stemmingswisselingen; psychotische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen
Zelden: vertigo
Niet bekend: verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri) meestal na behandeling; hoofdpijn

Oogaandoeningen
Niet bekend: posterieure subcapsulaire cataracten; verhoogde intra-oculaire druk; glaucoom

Hartaandoeningen
Niet bekend: hartfalen; hartritmestoornissen

Bloedvataandoeningen
Zeer zelden: trombo-embolie
Niet bekend: hypertensie

Maagdarmstelselaandoeningen
Niet bekend: peptische ulcera met als mogelijk gevolg perforatie en bloeding; pancreatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer zelden: hyperpigmentatie of hypopigmentatie
Niet bekend: verstoorde wondgenezing; dunne en fragiele huid; petechiën en ecchymoses; erytheem in het gezicht; verhoogde transpiratie; purpurea; striae; acneïforme erupties; netelroos; huiduitslag

Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen
Zeer zelden: calcinoses; peesruptuur
Niet bekend: verlies van spiermassa; osteoporose; aseptische necrose van de humeruskop en femurkop; spontane fracturen; Charcot-achtige artropathie

Nier- en urinewegaandoeningen
Niet bekend: negatieve stikstofbalans door eiwitkatabolisme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: plaatselijke reacties zijn onder meer steriele abcessen, erytheem na de injectie, pijn, zwelling en necrose op de injectieplaats.
Zelden: overmatige dosis of te frequente toediening van injecties op dezelfde plaats kan plaatselijke subcutane atrofie veroorzaken die, wegens de eigenschappen van het geneesmiddel, pas na enkele maanden opnieuw normaal wordt.

Werkingsmechanisme

Hyaluronzuur (HA) is een complexe suiker uit de glycosaminoglycaangroep. HA is een belangrijk bestanddeel van de extracellulaire matrix en wordt in hoge concentraties in de synoviale vloeistof in gewrichten gevonden. Hyaluronzuur is natuurlijk biocompatibel en de afbraak ervan volgt normale fysiologische processen. HA is verantwoordelijk voor de visco-elastische eigenschappen van synoviale vloeistof. Synoviale vloeistof van gewrichten met osteoartritis bevat een lagere concentratie HA en heeft een lager moleculairgewicht van HA dan bij gezonde gewrichten. Van viscosupplementen met natriumhyaluronaat is aangetoond dat ze goed worden verdragen in synoviale gewrichten met osteoartritis, dat ze de pijn verlichten en dat ze het functioneren verbeteren door smering en mechanische steun.

De aanvullende corticosteroïde van triamcinolonhexacetonide werkt als een onstekingsremmer voor snelle pijnverlichting bij gebruik als een intra-articulaire injectie in gewrichten met osteoartritis.

INGREDIËNTEN

Cingal®, de steriele suspensie, bevat de volgende ingrediënten:

Bestanddeel	Nominale hoeveelheid (%)
Omgevingswater voor injectie	als nodig
Gecrosslinkt HA	2,20%
Natriumfosfaat dibasisch	0,15%
Natriumfosfaat monobasisch, monohydraat	0,03%
Triamcinolonhexacetonide	0,45%
Polysorbaat-80	0,22%
Sorbitol	5,30%
Totaal	100,00%

BEWAREN EN HANTEREN

Bewaren bij 2 tot 25 °C. Beschermen tegen bevriezing. Gekoelde Cingal® moet op kamertemperatuur komen (gedurende ongeveer 20 tot 45 minuten) vóór gebruik.

OPGELET: dit hulpmiddel mag uitsluitend door en onder toezicht van een arts worden verkocht.

Vervaardigd door:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
VS

EC REP Bevoegde Europese vertegenwoordiger:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italië

NO

BRUKSANVISNING

NAVN: Cingal®, tverrbundet hyaluronsyre med tilhørende triamcinolonheksacetonid

LEVERING:

Cingal® er et sterilt preparat som leveres i en engangs glassprøyte som inneholder 4,0 ml. Hver ml Cingal® inneholder 22 mg/ml tverrbundet hyaluronsyre (HA, hyaluronic acid) og 4,5 mg/ml tilhørende triamcinolonheksacetonid (TH, triamcinolone hexacetonide) samt inaktive ingredienser. Hyaluronsyren i Cingal® produseres ved bakteriell gjæring og kryssbundet med en proprietær kjemikalie-kryssbinder. Merk: Innholdet i sprøyten er sterilt. Produktbrettet er ikke sterilt.

BESKRIVELSE:

Cingal® er en gråhvit, ugjennomsiktig, steril engangssuspensjon av et tverrbundet HA-gel og et tilleggskortikosteroid, TH. Cingal® er biokompatibel og ikke-pyrogen. Den tverrbundne HA og TH i Cingal® interagerer ikke fysisk eller kjemisk, da mikroniserte partikler av TH suspenderes i det viskoelastiske HA-gelet og finnes i produktet som en separat fast fase.

BRUKSOMRÅDE:

Cingal® tverrbundet hyaluronsyre med tilhørende triamcinolonheksacetonid er en enkel, intraartikulær injeksjon i synovialhulen i et humant ledd for å lindre symptomene på slitasjegikt.

INDIKASJONER:

Cingal® er indisert som viskoelastisk supplement eller erstatning for synovialvæske i humane ledd. Cingal® er godt egnet for rask og langvarig lindring av symptomene på humane leddsykdommer som slitasjegikt. Virkningen av Cingal® er langsiktig lindring av symptomer ved smøring og mekanisk støtte, supplert med kortsiktig smertelindring gitt av triamcinolonheksacetonid.

BRUKSANVISNING:

Cingal® injiseres gjennom en steril engangskanyle med egnet gauge inn i det valgte leddrommet. Den sterile kanylen skal festes til Cingal®-sprøyten av helsepersonell med aseptisk teknikk, godkjent av helseinstitusjonen. Anbefalt kanylestørrelse for injeksjoner i kneet er 18-21 gauge. Det endelige kanylevalget for enhver prosedyre bestemmes av legen. Helseleverandøren bør sikre riktig penetrasjon i leddsynovialrommet før injeksjon av Cingal®.

KONTRAINDIKASJONER:

Cingal® består av tverrbundet hyaluronsyre, triamcinolonheksacetonid og inaktive ingredienser. Følgende forhåndseksisterende tilstander kan utgjøre relative eller absolutte kontraindikasjoner mot bruk av Cingal®:

- Overfølsomhet overfor det aktive stoffet eller til noen av hjelpestoffene som finnes i Cingal®
- Forhåndseksisterende infeksjoner i hudområdet på det tiltenkte injeksjonsstedet
- Kjent infeksjon i pekefingerleddet
- Kjent systemisk blødningssykdommer

Den tilleggsmedisinske substansen, triamcinolonheksacetonid, er kontraindisert i tilfelle av:

- aktiv tuberkulose
- herpes simplex keratitis
- akutte psykoser
- systemiske mykoser og parasitoser (strongyloid-infeksjoner)

FORHOLDSREGLER

Generelt:

- Forholdsregler som normalt gjelder under injeksjon av stoffer inn i ledd, anbefales.
- Det er nødvendig å foreta adekvat undersøkelse av eventuell leddvæske for å utelukke en septisk prosess.
- Kun medisinske fagfolk med opplæring i aksepterte injeksjonsteknikker for tilførsel av midler i leddrom, skal injisere Cingal® for denne applikasjonen.
- Synovialrommet skal ikke overfylles.
- Øker smerten under injeksjonen, skal injiseringen opphøre og kanylen trekkes ut.
- En markant økning i smertenivået, fulgt av lokal hevelse, ytterligere begrensning i leddbevegelse, feber og utilpasshet, antyder septisk artritt. Hvis denne komplikasjonen forekommer og diagnosen sepsis bekreftes, skal det tas i bruk passende antimikrobiell terapi.
- Innholdet i sprøyten er kun til engangsbruk, gjenbruk kan føre til infeksjon og øke forekomsten av bivirkninger.

Triamcinolonheksacetonid

- Dette produktet inneholder et kortikosteroid og skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som lider av disse sykdommene:
  - hjerteinsuffisiens, akutt koronar arteriesykdom
  - hypertensjon
  - tromboflebitt, tromboemboli
  - myasthenia gravis
  - osteoporose
  - magesår, divertikulitt, ulcerøs kolitt, nylig intestinal anastomose
  - eksantematøse sykdommer
  - psykose
  - Cushings syndrom
  - diabetes mellitus
  - hypotyreodisme
  - nyresvikt, akutt glomerulonefritt, kronisk nefritt
  - cirrhose
  - infeksjoner som ikke kan behandles med antibiotika
  - metastatisk karsinom
- Alle kortikosteroider kan øke kalsium i urinen.
- Produktet skal ikke gis intravenøst, intraokulært, epiduralt eller intratekalt.
- Intraartikulær injeksjon bør ikke utføres i nærvær av aktiv infeksjon i eller i nærheten av leddene.
- Belastningen på spente ledd bør spesielt reduseres umiddelbart etter injeksjonen for å unngå overbelastning.
- Hvis pasienten under behandlingen utvikler alvorlige reaksjoner eller akutte infeksjoner, skal behandlingen stoppes og hensiktsmessig behandling gitt.
- Det bør utvises forsiktighet i tilfelle av eksponering for vannkopper, meslinger eller andre smittsomme sykdommer, fordi forløpet av spesifikke virale sykdommer, for eksempel vannkopper og meslinger, kan være spesielt alvorlig hos pasienter som behandles med glukokortikoider. Spesielt utsatt er personer som ikke har historie med vannkopper- eller meslinger-infeksjon. Hvis disse personene skulle komme i kontakt med vannkopper- eller meslinger-pasienter under behandling med triamcinolonheksacetonid, bør profylaktisk behandling vurderes som hensiktsmessig.
- Menstruasjonsuregelmessigheter kan oppstå og hos postmenopausale kvinner har vaginale blødninger blitt observert. Denne muligheten bør nevnes til kvinnelige pasienter, men dette bør ikke forhindre hensiktsmessige undersøkelser som indisert.
- Dette produktet inneholder sorbitol. Pasienter med svært sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemiddelet.
- Glukokortikoider kan indusere veksthemming hos barn. Sikkerheten ved Cingal® i pediatriske populasjoner er ikke fastslått.

Interaksjon med andre legemiddelprodukter

- Amphotericin B-injeksjon og kaliumreduserende midler: Pasienter bør overvåkes for additiv hypokalemi.
- Antikolinesteraser: Virkningen av antikolinesterase-middel kan motvirkes.
- Antikolinergika (for eksempel atropin): Ytterligere økning av intraokulært trykk er mulig.
- Antikoagulanter, oral: Kortikosteroider kan forsterke eller redusere antikoagulerende virkning. Av denne grunn bør pasienter som får orale antikoagulanter og kortikosteroider overvåkes nøye.
- Antidiabetiske midler (for eksempel sulfonylurea-derivater) og insulin: Kortikosteroider kan øke nivået av glukose i blodet. Diabetikere bør overvåkes, spesielt på igangsetting og seponering av behandlingen med kortikosteroider og hvis dosen endres.
- Antihypertensiva, inkludert diuretika: Reduksjonen i det arterielle blodtrykket kan bli redusert.
- Antituberkuloselegemidler: Serumkonsentrasjonen av isoniazid kan reduseres.
- Cyclosporin: Når de brukes sammen, kan dette stoffet produsere en økning i både cyklosporin og kortikosteroid-aktivitet.
- Digitalisglykosider: Samtidig administrering kan øke sannsynligheten for digitalis-toksisitet.
- Leverenzymer-indusere (for eksempel barbiturater, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, primidon, aminoglutetimid): Det kan være økt metabolsk clearance av triamcinolonheksacetonid. Pasienter bør observeres nøye for mulig redusert effekt av triamcinolonheksacetonid, og doseringen skal justeres tilsvarende.
- Humant veksthormon (somatropin): Den vekstfremmende virkningen kan hemmes ved langtidsbehandling med triamcinolonheksacetonid.
- Ketoconazol: Kortikosteroid-clearance kan bli redusert, noe som resulterer i økt effekt.
- Ikke-depolariserende muskelrelaksantia: Kortikosteroider kan redusere eller øke den nevromuskulære blokkerende virkningen.
- Ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID-er, non-steroidal anti-inflammatory agents): Kortikosteroider kan øke forekomsten og/eller alvorligheten av gastrointestinal blødning og sårdannelse forbundet med NSAID-er. Kortikosteroider kan også redusere salicylatnivåer i serum og derved redusere virkningen. Omvendt kan avbrutt kortikosteroid-behandling under høy-dose salicylat-terapi resultere i salicylat-toksisitet. Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av acetylsalisylsyre og kortikosteroider hos pasienter med hypoprotrombinaemi.
- Østrogen, inkludert p-piller: Halveringstiden for kortikosteroid og konsentrasjonen kan økes og clearing reduseres.
- Thyroid-legemidler: Metabolsk clearance av adrenokortikoider er redusert hos hypothyroid-pasienter og økt hos hyperthyroid-pasienter. Endringer i thyroid-status for pasienten kan gjøre det nødvendig å justere doseringen av adrenokortikoider.
- Vaksiner: Nevrologiske komplikasjoner og en redusert antistoffrespons kan oppstå når pasienter som tar kortikosteroider, vaksineres.
- Legemidler som forlenger QT-intervallet eller induserer torsades de pointes:
- Samtidig behandling med triamcinolonheksacetonid og antiarytmika klasse Ia: for eksempel disopyramid, kinidin og prokainamid, eller andre klasse II-antiarytmilegemidler: for eksempel amiodaron, bepridil og sotalol), anbefales ikke.
- Ekstrem forsiktighet er nødvendig i tilfeller med samtidig administrering av fenotiaziner, trisykliske antidepressiva, terfenadin og astemizol, vincamin, erytromycin iv, halofantrin, pentamidin og sultoprid.
- Kombinasjon av midler som forårsaker elektrolyttforstyrrelser: hypokalemi (kaliumutarmende diuretika, amfotericin B iv og visse laksativer), hypomagnesemi og alvorlig hypokalsemi, er ikke anbefalt.
- Interaksjoner med laboratorietester – kortikosteroider kan interferere med nitroblått tetrazolium-testen for bakteriell infeksjon, som produserer falske negative resultater.
- Idrettsutøvere bør informeres om at legemidlet inneholder en ingrediens (for eksempel triamcinolonheksacetonid) som kan gi positive resultater i dopingtester.

Fertilitet, graviditet og amming

- Sikkerheten til Cingal® hos gravide og ammende kvinner er ikke klarlagt.
- Fertilitet, graviditet og amming: Triamcinolon krysser placenta. Kortikosteroider er teratogene i dyreforsøk. Betydningen av dette faktum for mennesker er ikke kjent nøyaktig, men bruk av kortikosteroider har ikke vist seg å øke forekomsten av misdannelser så langt. Produktet skal kun brukes under graviditet hvis fordelen for moren er klart større enn risikoen for fosteret. Triamcinolonheksacetonid utskilles i morsmelk, men er ikke sannsynlig å ha noen effekt på barnet i terapeutiske doser. Kortikosteroidterapi kan forårsake menstruasjonsforstyrrelser og amenoré.

Bivirkninger

Virkninger assosiert med hyaluronsyre

Hyaluronsyre er et naturlig forekommende komponent i kroppsvev. Cingal® er grundig testet for å påse at hvert parti oppfyller produktkvalitetsegenskapene. Milde til moderate episoder av forbigående hevelser og ubehag har blitt observert etter intraartikulær injeksjon av hyaluronsyre-preparater. En risiko for infeksjon er mulig etter prosedyren der man injiserer stoffer inn i leddene.

Virkninger assosiert med triamcinolonheksacetonid

For vurdering av bivirkninger (ADR, adverse drug reactions) blir følgende betingelser med hensyn til frekvens brukt:

svært vanlige (≥1/10)
vanlige (≥1/100 til <1/10)
mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
sjeldne (≥1/10.000 til 1</1000)
svært sjeldne (<1/10.000)
ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data)

Bivirkninger er avhengig av dosen og behandlingens varighet. Systemiske bivirkningene er sjeldne, men kan forekomme som følge av gjentatt periartikulær injeksjon. Som med andre intraartikulære steroidbehandlinger, har forbigående adrenokortikal undertrykkelse blitt observert i løpet av den første uken etter injeksjonen. Denne virkningen økes hvis kortikotropin eller orale steroider brukes samtidig.

Sykdommer i immunsystemet
Svært sjelden: reaksjoner av anafylaksetypen
Ikke kjent: forverring eller maskering av infeksjoner

Endokrine sykdommer
Ikke kjent: menstruelle uregelmessigheter, amenoré og postmenopausale blødning fra vagina, hirsutisme, utvikling av en cushingoid tilstand, sekundær adrenokortikal og manglende hypofyserespons, spesielt i perioder med stress (for eksempel traume, kirurgi eller sykdom), redusert karbohydrattoleranse, manifestasjon av latent diabetes mellitus

Psykiatriske sykdommer
Ikke kjent: søvnløshet, forverring av eksisterende psykiatriske symptomer, depresjon (noen ganger alvorlig), eufori, humørsvingninger, psykotiske symptomer

Nevrologiske sykdommer
Sjelden: svimmelhet
Ikke kjent: økt intrakranielt trykk med papillødem (pseudotumor cerebri), vanligvis etter behandling, hodepine

Øyesykdommer
Ikke kjent: posterior subkapsulær grå stær, økt intraokulært trykk, glaukom

Hjertesykdommer
Ikke kjent: hjertesvikt, arytmier

Vaskulære sykdommer
Svært sjelden: tromboemboli
Ikke kjent: hypertensjon

Gastrointestinale sykdommer
Ikke kjent: magesår med mulighet for senere perforering og blødning, pankreatitt

Sykdommer i hud og subkutant vev
Svært sjelden: hyperpigmentering eller hypopigmentering
Ikke kjent: nedsatt sårheling, tynn og skjør hud, petekkier og ecchymose, ansiktserytem, økt svetting, purpurea, striae, akneiforme utbrudd, elveblest, utslett

Musculoskeletale og bindevevs-sykdommer
Svært sjelden: kalsinose, seneruptur
Ikke kjent: tap av muskelmasse, osteoporose, aseptisk nekrose av hodene i humerus og femur, spontane frakturer, charcot-lignende artropati

Nyre- og urinveissykdommer
Ikke kjent: negativt nitrogenbalanse på grunn av proteinkatabolisme

Generelle sykdommer og tilstanden på administrasjonsstedet
Vanlig: Lokale reaksjoner omfatter sterile abscesser, postinjeksjon-erytem, smerte, hevelse og nekrose på injeksjonsstedet.
Sjelden: Overskudd av dosering eller altfor hyppig administrering av injeksjoner i samme område kan forårsake lokal subkutan atrofi, som på grunn av egenskapene til stoffet, vil gå tilbake til normal tilstand etter flere måneder.

Virkningsmekanisme

Hyaluronsyre (HA) er et kompleks sukker av glykosaminoglykan-familien. HA er en hovedbestanddel i den ekstracellulære matrisen og er funnet i høye konsentrasjoner i synovialvæsken i ledd. Hyaluronsyre har innebygd biokompatibilitet, og nedbrytingsbanen følger de normale fysiologiske prosessene. HA er ansvarlig for de viskoelastiske karakteristikkene av leddvæske. Synovialvæske fra osteoartritt-ledd har en lavere konsentrasjon av HA og en redusert molekylvekt av HA, sammenlignet med friske ledd. Natriumhyaluronat viscosupplementer har vist seg å være godt tolerert i osteoartritiske synovialledd, og bidrar til å redusere smerte og forbedre funksjonen ved hjelp av smøring og mekanisk støtte.

Tillegget av triamcinolonheksacetonid kortikosteroid virker som et anti-inflammatorisk middel som gir kortvarig smertelindring når det brukes som en intra-artikulær injeksjon i leddene med osteoartritt.

BESTANDDELER

Cingal® sterile suspensjon inneholder disse bestanddelene:

Komponent	Nominell mengde (%)
Omgivelsesvann for injeksjon	QS
Tverrbundet HA	2,20 %
Natriumfosfat dibasisk	0,15 %
Natriumfosfat monobasisk, monohydrat	0,03 %
Triamcinolonheksacetonid	0,45%
Polysorbat 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
Total	100,00 %

OPPBEVARING OG HÅNDTERING

Oppbevares ved 2 til 25 °C. Beskytt mot frysing. Kjølt Cingal® skal ha romtemperatur (omtrent 20 til 45 minutter) før bruk.

FORSIKTIG: Salg og bruk av denne anordningen er begrenset til eller under tilsyn av en lege.

Produsert av:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP EU-autorisert representant:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italia

SV

BRUKSANVISNING

NAMN: Cingal®, korslänkad hyaluronsyra med extra triamcinolonhexacetonid

LEVERANS:

Cingal® är ett sterilt preparat som levereras i en engångsspruta av glas som innehåller 4,0 ml. Varje ml Cingal® innehåller 22 mg/ml korslänkad hyaluronsyra (HA, hyaluronic acid) och 4,5 mg/ml extra triamcinolonhexacetonid (TH) samt inaktiva innehållsämnen. Hyaluronsyran i Cingal® produceras med hjälp av bakteriell fermentering och korslänkas med en egenutvecklad kemisk korslänkare. Obs! Innehållet i sprutan är sterilt, produktbrickan är icke-steril.

BESKRIVNING:

Cingal® är en vitaktig, opak, steril suspension av korslänkad HA-gel och en extra kortikosteroid, TH, för engångsbruk. Cingal® är biokompatibel och icke-pyrogen. Den korslänkade HA:n och TH:n i Cingal® interagerar inte fysiskt eller kemiskt med varandra, eftersom mikroniserade partiklar av TH är suspenderade i den viskoelastiska HA-gelen och finns i produkten som en separat solid fas.

TILLÄMPNING:

Cingal® korslänkad hyaluronsyra med extra triamcinolonhexacetonid är en intraartikulär engångsinjektion i ledvätskeutrymmet i en led hos människa för att lindra symptomen på artros.

INDIKATIONER:

Cingal® är indikerad för användning som ett viskoelastiskt supplement eller ersättning för ledvätska i lederna hos människa. Cingal® är väl lämpad för snabb och långvarig lindring av symtom på dysfunktioner i lederna hos människa, t. ex. artros. Cingal® verkningssätt är långvarig lindring av symptomen genom smörjning och mekaniskt stöd, kompletterat med den kortsiktiga smärtlindring som ges av triamcinolonhexacetonid.

BRUKSANVISNING:

Cingal® injiceras med en steril, hypodermisk nål av engångstyp och med lämplig G-diameter i det utvalda ledutrymmet. Den sterila nålen skall anslutas till en spruta med Cingal® av en legitimerad sjukvårdare med hjälp av aseptisk teknik som godkänts av sjukvårdsinrättningen. Rekommenderad nålstorlek för injektioner i knäet är 18-21 G. Det slutliga beslutet vid val av nål för alla procedurer skall fattas av läkaren. Sjukvårdaren skall säkerställa korrekt penetration i ledvätskeutrymmet före injicering av Cingal®.

KONTRAINDIKATIONER:

Cingal® består av korslänkad hyaluronsyra, triamcinolonhexacetonid samt inaktiva innehållsämnen. Följande befintliga tillstånd kan utgöra relativa eller absoluta kontraindikationer mot användning av Cingal®:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något av hjälpämnena i Cingal®
- befintliga infektioner i huden vid området för avsett injektionsställe
- känd infektion i leden
- känd systemisk koagulationsrubbning

Den extra läkemedelssubstansen, triamcinolonhexacetonid, är kontraindicerad vid:

- aktiv tuberkulos
- herpes simplexkeratit
- akuta psykoser
- systemiska mykoser och parasitoser (strongyloidinfektioner)

FÖRSIKTIGHET

Allmänt:

- Alla försiktighetsåtgärder som normalt iakttas under injektion av substanser i leder rekommenderas.
- Lämplig undersökning av eventuell närvarande ledvätska är nödvändig för att utesluta en septisk process.
- Endast sjukvårdspersonal som utbildats i godkända injektionsmetoder för administrering av ämnen i ledutrymmen får injicera Cingal® för detta ändamål.
- Ledvätskeutrymmet får inte överfyllas.
- Om smärtan tilltar under injektionen skall injektionen stoppas och nålen dras tillbaka.
- En uttalad ökning av smärtan åtföljd av lokal svullnad, ytterligare begränsning av ledens rörelse, feber och sjukdomskänsla är tecken på septisk artrit. Om denna komplikation uppstår och diagnosen sepsis bekräftas ska lämplig antimikrobiell behandling sättas in.
- Endast för engångsbruk. Återanvändning av sprutans innehåll kan leda till infektion och öka förekomsten av biverkningar.

Triamcinolonhexacetonid

- Denna produkt innehåller en kortikosteroid och skall därför användas med försiktighet på patienter som lider av följande tillstånd:
  - hjärtinsufficiens, akut kranskärlssjukdom,
  - hypertoni,
  - tromboflebit, tromboembolism,
  - myasthenia gravis,
  - osteoporos,
  - gastrisk ulcer, divertikulit, ulcerativ kolit, intestinal anastomos nyligen,
  - exantematösa sjukdomar,
  - psykos,
  - Cushings syndrom,
  - diabetes mellitus,
  - hypotyreos,
  - njurinsufficiens, akut glumerulonefrit, kronisk nefrit,
  - cirros,
  - infektioner som inte kan behandlas med antibiotika,
  - metastaserande karcinom.
- Alla kortikosteroider kan öka kalciumutsöndringen.
- Denna produkt får inte administreras intravenöst, intraokulärt, epiduralt eller intratekalt.
- Intraartikulär injektion skall inte utföras vid aktiv infektion i eller nära lederna.
- Belastningen på ansträngda leder i synnerhet ska minskas omedelbart efter injektionen för att undvika överbelastning.
- Om patienten utvecklar allvarliga reaktioner eller akuta infektioner under behandlingen måste behandlingen avbrytas och lämplig behandling ges.
- Försiktighet skall iakttas i händelse av exponering för vattkoppor, mässling eller andra smittsamma sjukdomar, eftersom förloppet på specifika virussjukdomar som vattkoppor och mässling kan bli särskilt allvarligt hos patienter som behandlas med glukokortikoider. Särskild risk löper individer som inte haft vattkoppor eller mässling. Om sådana individer skulle komma i kontakt med personer som lider av vattkoppor eller mässling under behandlingen med triamcinolonhexacetonid skall profylaktisk behandling övervägas efter vad som är lämpligt.
- Menstruationsstörningar kan inträffa, och hos postmenopausala kvinnor har vaginal blödning observerats. Denna möjlighet bör nämnas för kvinnliga patienter, men bör inte innebära att man avstår från lämpliga undersökningar efter vad som är indikerat.
- Denna produkt innehåller sorbitol. Patienter med det mycket sällsynta ärftliga problemet fruktosintolerans skall inte ta detta läkemedel.
- Glukokortikoider kan inducera tillväxtsuppression hos barn. Säkerheten hos Cingal® i pediatriska populationer har inte fastställts.

Interaktion med andra läkemedelsprodukter

- Amfotericin B-injektion och kaliumnedbrytande medel: Patienterna skall övervakas för additiv hypokalemi.
- Antikolinesteraser: Effekten av antikolinesterasmedel kan hämmas.
- Antikolinergika (t. ex. atropin): En ytterligare ökning av det intraokulära trycket är möjlig.
- Antikoagulantia, orala: Kortikosteroider kan förstärka eller minska den antikoagulerande effekten. Av detta skäl skall patienter som får orala antikoagulantia och kortikosteroider övervakas noga.
- Diabetesläkemedel (t. ex. sulfonylureaderivat) och insulin: Kortikosteroider kan öka glukosnivåerna i blodet. Diabetespatienter skall övervakas, särskilt när behandlingen med kortikosteroider sätts in och avbryts, samt om doseringen ändras.
- Blodtryckssänkande läkemedel, inklusive diuretika: Minskningen av det arteriella blodtrycket kan minska.
- Tuberkulosläkemedel: Koncentrationerna av isoniazid i serum kan minska.
- Cyklosporin: Vid samtidig användning kan denna substans ge upphov till en ökning av både cyklosporin- och kortikosteroidaktiviteten.
- Digitalisglykosider: Samtidig administrering kan öka sannolikheten för digitalistoxicitet.
- Leverenzyminducerare (t. ex. barbiturater, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, primidon, aminoglutetimid): Ökad metabolisk clearance av triamcinolonhexacetonid kan förekomma. Patienterna skall observeras noga för möjlig reducerad effekt av triamcinolonhexacetonid och doseringen skall justeras på motsvarande sätt.
- Humant tillväxthormon (somatropin): Den tillväxtfrämjande effekten kan hämmas under långvarig behandling med triamcinolonhexacetonid.
- Ketoconazol: Clearance av kortikosteroid kan minska, vilket leder till ökade effekter.
- Icke-depolariserande muskelavslappnande medel: Kortikosteroider kan minska eller förstärka den neuromuskulärt blockerande verkan.
- Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er): Kortikosteroider kan öka incidensen och/eller svårighetsgraden på gastrointestinal blödning och ulceration förknippad med NSAID:er. Kortikosteroider kan också minska salicylatnivåerna i serum och därmed minska deras effekt. Å andra sidan kan utsättande av kortikosteroider under behandling med höga doser salicylat leda till salicylattoxicitet. Försiktighet måste iakttas under samtidig användning av acetylsalicylsyra och kortikosteroider hos patienter med hypoprotrombinemi.
- Östrogener, inklusive orala preventivmedel: Halveringstiden och koncentrationen av kortikosteroider kan bli förhöjd och clearance minska.
- Sköldkörtelläkemedel: Metabolisk clearance av adrenokortikoider är minskad hos patienter med hypothyreos och förhöjd hos patienter med hyperthyreos. Förändringar i patientens thyroideastatus kan nödvändiggöra justeringar av doseringen av adrenokortikoider.
- Vacciner: Neurologiska komplikationer och minskad antikroppsrespons kan förekomma när patienter som tar kortikosteroider vaccineras.
- Läkemedel som förlänger QT-intervall eller inducerar torsade de pointes:
- Samtidig behandling med triamcinolonhexacetonid och antiarytmiska läkemedel klass Ia som exempelvis disopyramid, kinidin och prokainamid eller andra antiarytmiska läkemedel klass II som exempelvis amiodaron, bepridil och sotalol, rekommenderas inte.
- Extrem försiktighet krävs vid samtidig administrering med fenotiaziner, tricykliska antidepressiva medel, terfenadin och astemizol, vincamin, erytromycin i.v., halofantrin, pentamidin och sultoprid.
- Kombination med läkemedel som orsakar elektrolytrubbningar som exempelvis hypokalemi (kaliumnedbrytande diuretika, amfotericin B i.v. och vissa laxeringsmedel), hypomagnesemi och allvarlig hypokalcemi rekommenderas inte.
- Interaktioner med laboratorietester – Kortikosteroider kan störa nitroblått tetrazoliumtest för bakterieinfektion och ge falskt negativa resultat.
- Idrottsmän skall informeras om att detta läkemedel innehåller ett innehållsämne (dvs. Triamcinolonhexacetonid) som kan ge upphov till positivt resultat på dopningstester.

Fertilitet, graviditet och amning

- Säkerheten hos Cingal® hos gravida och ammande kvinnor har inte fastställts.
- Fertilitet, graviditet och amning: Triamcinolon korsar placenta. Kortikosteroider är teratogena i djurexperiment. Betydelsen av detta faktum för människor är inte exakt känd, men hittills har användningen av kortikosteroider inte visat sig öka incidensen av missbildningar. Produkten skall användas under graviditet endast om fördelen för modern är klart större än risken för fostret. Triamcinolonhexacetonid utsöndras i bröstmjölk, men har sannolikt inga effekter på barnet vid terapeutiska doser. Behandling med kortikosteroider kan orsaka menstruationsrubbningar och amenorré.

Biverkningar

Effekter förknippade med hyaluronsyra

Hyaluronsyra är en naturligt förekommande komponent i kroppsvävnad. Cingal® har noggrant testats för att säkerställa att varje sats motsvarar produktens kvalitetsattribut. Lätta till måttliga fall av övergående svullnad och obehag har tillfälligtvis observerats efter intraartikulär injektion av beredningar med hyaluronsyra. Infektionsrisk är möjlig vid injektion av substanser i leder.

Effekter förknippade med triamcinolonhexacetonid

För bedömning av biverkningar används följande termer rörande frekvens:

mycket vanliga (≥1/10)
vanliga (≥1/100 till <1/10)
mindre vanliga (≥1/1 000 till<1/100)
sällsynta (≥1/10 000 till 1</1 000)
mycket sällsynta (<1/10 000)
ingen känd frekvens (kan inte fastställas från tillgängliga data)

Biverkningarna beror på dosen och behandlingens varaktighet. Allvarliga systemiska effekter är sällsynta, men kan förekomma till följd av upprepad periartikulär injektion. Precis som för andra intraartikulära steroidbehandlingar har övergående adrenokortikal suppression observerats under den första veckan efter injektionen. Denna effekt förstärkts om kortikotropin eller orala steroider används samtidigt.

Immunsystemet
Mycket sällsynta: reaktioner av anafylaxtyp
Ingen känd frekvens: förvärrande eller maskering av infektioner

Endokrina systemet
Ingen känd frekvens: menstruationsrubbningar, amenorré och postmenopausal vaginal blödning, hirsutism, utveckling av ett cushingoidtillstånd, sekundär utebliven adrenokortikal och hypofysresponsivitet, särskilt under perioder av stress (t. ex. trauma, kirurgi eller sjukdom), minskad kolhydrattolerans, manifestation av latent diabetes mellitus

Psykiska störningar
Ingen känd frekvens: sömnlöshet, förvärrande av befintliga psykiatriska symptom, depression (ibland allvarlig), eufori, humörsvängningar, psykotiska symptom

Nervsystemet
Sällsynta: svindel
Ingen känd frekvens: ökat intrakraniellt tryck med papillödem (pseudotumor cerebri) oftast efter behandlingen, huvudvärk

Ögon
Ingen känd frekvens: posteriora subkapsulära katarakter, förhöjt intraokulärt tryck, glaukom

Hjärtat
Ingen känd frekvens: Hjärtsvikt, arytmi

Blodkärl
Mycket sällsynta: tromboembolism
Ingen känd frekvens: hypertoni

Magtarmkanalen
Ingen känd frekvens: peptisk ulcer med risk för påföljande perforering och blödning, pankreatit

Hud och subkutan vävnad
Mycket sällsynta: hyperpigmentering eller hypopigmentering
Ingen känd frekvens: försämrad sårläkning, tunn och ömtålig hud, petechiae och ekkymoser, erytem i ansiktet, ökad svettning, purpurea, striae, acneutbrott, nässelutslag, hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Mycket sällsynta: kalcinos, senruptur
Ingen känd frekvens: förlust av muskelmassa, osteoporos, aseptisk nekros i humerus- och femurhuvudena, spontana frakturer, Charcot-liknande artropati

Njurar och urinvägar
Ingen känd frekvens: negativ kvävebalans på grund av proteinkatabolism

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga: Lokala reaktioner inklusive sterila abscesser, erytem efter injektionen, smärta, svullnad och nekros vid injektionsstället.
Sällsynta: Överdriven dosering eller för täta administreringar av injektioner på samma ställe kan orsaka lokal subkutan atrofi, vilket, på grund av läkemedlets egenskaper, återgår till det normala först efter flera månader.

Verkningssätt

Hyaluronsyra (HA) är en komplex sockerart som tillhör glykosaminglykan-familjen. HA är en viktig beståndsdel i den extracellulära matrisen och finns i höga koncentrationer i ledvätskan i leder. Hyaluronsyra är till sin natur biokompatibel och dess nedbrytningsväg följer normala fysiologiska processer. HA ansvarar för ledvätskans viskoelastiska egenskaper. Ledvätskan från leder med artros innehåller en lägre koncentration av HA och dess HA har minskad molekylvikt jämfört med friska leder. Viskokomplettering med natriumhyaluronat har visat sig tolereras väl i leder med artros och minskar smärtan och förbättrar funktionen genom att ge smörjning och mekaniskt stöd.

Den extra triamcinolonhexacetonid-kortikosteroiden fungerar som ett antiinflammatoriskt medel för att ge kortsiktig smärtlindring när den används som en intraartikulär injektion i leder med artros.

INNEHÅLLSÄMNEN

Cingal® steril suspension innehåller följande innehållsämnen:

Komponent	Nominell mängd (%)
Omgivande vatten för injektion	QS
Korslänkad HA	2,20 %
Dibasisk natriumfosfat	0,15 %
Monobasisk natriumfosfat, monohydrat	0,03 %
Triamcinolonhexacetonid	0,45 %
Polysorbat 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
Summa	100,00 %

FÖRVARING OCH HANTERING

Förvaras vid 2–25 C. Får ej frysas. Kyld Cingal® skall få nå rumstemperatur (cirka 20 till 45 minuter) innan den används.

VARNING: Denna produkt får bara säljas och användas av eller under överinseende av läkare.

Tillverkad av:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
USA

EC REP Auktoriserad representant i EU:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italien