STERILE 2°C 25°C 0459

AML 500-277/E

INSTRUCTIONS FOR USE (EN)

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 knee joint to relieve the symptoms of osteoarthritis.

INDICATIONS:
Cingal® is indicated as a viscoelastic supplement or a replacement for synovial fluid in human knee joints. Cingal® is well suited for rapid and long term relief of the symptoms of knee 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
- Weak populations including children and pregnant or lactating women

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.
- 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 intra-articular 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 500-277/E 07/2020

GEBRAUCHSANWEISUNG (DE)

BEZEICHNUNG: Cingal® vernetzte Hyaluronsäure mit ergänzendem Triamcinolonhexacetonid

LIEFERFORM:
Cingal®, wird als steriles Präparat in einer Einmal-Glasspritze mit 4,0 ml Abgabevolumen bereitgestellt. Cingal® enthält 22 mg/ml vernetzte Hyaluronsäure (HA) und 4,5 mg/ml ergänzendes Triamcinolonhexacetonid (TH) sowie inaktive Bestandteile. Die in Cingal® enthaltene Hyaluronsäure wird mittels bakterieller Fermentation und Vernetzung mit einem proprietären chemischen Vernetzungsmittel (Cross-Linker) produziert. Hinweis: Der Spritzeninhalt ist steril, doch das Spritzentray ist nicht steril.

BESCHREIBUNG:
Cingal® ist eine gebrochen weiße, undurchsichtige, sterile, für den einmaligen Gebrauch bestimmte Suspension eines vernetzten HS-Gels und eines ergänzenden Kortikoids (TH). Cingal® ist biokompatibel und pyrogenfrei. Zwischen der in Cingal® enthaltenen HS und dem TH besteht keine chemische Wechselwirkung, da die mikronisierten TH-Partikel in dem viskoelastischen HS-Gel suspendiert und als separate Feststoffphase im Produkt vorhanden sind.

ANWENDUNG:
Cingal®, eine vernetzte Hyaluronsäure mit ergänzendem Triamcinolonhexacetonid wird als eine einzelne intraartikuläre Injektion in die Synovialhöhle des menschlichen Kniegelenks abgegeben, um die Symptome von Osteoarthritis zu lindern.

INDIKATIONEN:
Cingal® ist als viskoelastische Ergänzung oder als Ersatz für die Gelenkflüssigkeit im menschlichen Knie indiziert. Cingal® eignet sich gut zur schnellen und langfristigen Linderung der Symptome von Funktionsstörungen im menschlichen Kniegelenk, wie Osteoarthritis. Cingal® bewirkt eine langzeitige Linderung der Symptome durch Schmierung und mechanische Unterstützung sowie ergänzend dazu eine durch Triamcinolonhexacetonid bewirkte kurzzeitige Schmerzlinderung.

GEBRAUCHSANWEISUNG:
Cingal® wird durch eine sterile, hypodermische Einmalkanüle injiziert, deren Größe dem zu behandelnden Gelenk entsprechend ausgewählt wird. Die sterile Kanüle muss unter Einhaltung des an der Einrichtung geltenden aseptischen Protokolls von einer medizinischen Fachkraft an der Cingal®-Spritze angebracht werden. Für Injektionen in das Knie wird eine Kanülengröße von 18-21 Gauge empfohlen. Die endgültige Entscheidung bei der Auswahl einer Kanülengröße liegt beim Arzt. Vor Abgabe der Cingal®-Injektion muss der Arzt die korrekte Penetration der Synovialhöhle des Gelenks bestätigen.

KONTRAINDIKATIONEN:
Cingal® besteht aus vernetzter Hyaluronsäure, Triamcinolonhexacetonid und inaktiven Bestandteilen. Die unten aufgeführten vorbestehenden Erkrankungen können relative oder absolute Kontraindikationen für die Anwendung von Cingal® sein:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen inaktiven Bestandteil von Cingal®
- Vorbestehende Hautinfektionen im Bereich der geplanten Injektionsstelle
- Bekannte Infektion an dem zu behandelnden Gelenk
- Bekannte systemische Blutgerinnungsstörungen
- Anfällige Patientengruppen, wie Kinder und schwangere oder stillende Frauen

Der ergänzende Wirkstoff Triamcinolonhexacetonid ist kontraindiziert bei:
- Aktiver Tuberkulose
- Herpes corneae
- Akuten Psychosen
- Systemischen Mykosen und Parasitosen (Strongyliden-Infektionen)

VORSICHTSMASSNAHMEN

Allgemein:
- Es wird empfohlen, alle bei Gelenkinjektionen üblichen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.
- Um einen septischen Vorgang auszuschließen, muss die vorhandene Gelenkflüssigkeit untersucht werden.
- Nur medizinische Fachkräfte, die in den Injektionstechniken für die Abgabe von Wirkstoffen in die Gelenkhöhlen ausgebildet wurden, dürfen Cingal® bei dieser Anwendung injizieren.
- Die Synovialhöhle darf nicht überfüllt werden.
- Wenn sich während der Injektion die Schmerzen steigern, muss die Injektion angehalten und die Kanüle zurückgezogen werden.
- Bei einem deutlichen Anstieg der Schmerzen, begleitet von lokaler Schwellung, weiterer Einschränkung der Gelenkmobilität und Unwohlsein besteht Verdacht auf eine septische Arthritis. Bei einem Auftreten dieser Komplikation und Bestätigung der Sepsisdiagnose muss eine geeignete antimikrobielle Therapie eingeleitet werden.
- Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Eine Wiederverwendung des Spritzeninhalts kann eine Infektion und ein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse zur Folge haben.

Triamcinolonhexacetonid
- Dieses Produkt enthält ein Kortikoid und muss deshalb bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewandt werden:
  - Herzinsuffizienz, akute koronare Herzkrankheit,
  - Hypertonie,
  - Thrombophlebitis, Thromboembolie,
  - Myasthenia gravis,
  - Osteoporose,
  - Magengeschwür, Divertikulitis, Colitis ulcerosa, kürzliche intestinale Anastomose,
  - Fleckfiebererkrankungen,
  - Psychose,
  - Cushing-Syndrom,
  - Diabetes mellitus,
  - Hypothyreose,
  - Niereninsuffizienz, akute Glomerulonephritis, chronische Nierenentzündung,
  - Zirrhose,
  - nicht auf Antibiotika ansprechende Infektionen,
  - metastasiertes Karzinom.
- Alle Kortikoide können die Kalziumexkretion erhöhen.
- Das Produkt darf nicht intravenös, intraokulär, epidural oder intrathekal verabreicht werden.
- In Gegenwart einer aktiven Infektion in oder nahe den Gelenken darf keine intraartikuläre Injektion verabreicht werden.
- Unmittelbar nach der Injektion sollten vor allem die beanspruchten Gelenke entlastet werden, um deren Überbeanspruchung zu vermeiden.
- Falls während der Behandlung beim Patienten schwerwiegende Reaktionen oder akute Infektionen auftreten, muss die Behandlung eingestellt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.
- Im Fall einer Exposition gegenüber Windpocken, Masern oder anderen ansteckenden Krankheiten ist besondere Vorsicht geboten, da bestimmte Viruserkrankungen, wie z. B. Windpocken und Masern, bei den mit Glukokortikoiden behandelten Patienten besonders schwerwiegend verlaufen können. Personen, die noch nie an Windpocken oder Masern erkrankt waren, sind besonders gefährdet. Wenn eine solche Person während der Behandlung mit Triamcinolonhexacetonid mit einer an Windpocken oder Masern erkrankten Person in Kontakt kommt, sollte eine geeignete prophylaktische Behandlung in Betracht gezogen werden.
- Es wurden unregelmäßige Menstruationszyklen und bei postmenopausalen Frauen auch Vaginalblutungen beobachtet. Die Möglichkeit dieser Unregelmäßigkeiten sollte den weiblichen Patienten gegenüber erwähnt und, wenn angezeigt, angemessen untersucht werden.
- Dieses Produkt enthält Sorbitol. Patienten, die an der sehr selten vorkommenden erblichen Fruktoseintoleranz leiden, dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden.
- Glukokortikoide können bei Kindern das Wachstum hemmen. Die Sicherheit von Cingal® in pädiatrischen Populationen wurde noch nicht nachgewiesen.

Wechselwirkung mit anderen Medizinprodukten
- Amphotericin B-Injektion und kaliumsenkende Wirkstoffe: Patienten sollten auf additive Hypokaliämie beobachtet werden.
- Cholinesterasehemmer: Die Wirkung des Cholinesterasehemmers kann aufgehoben (antagonisiert) werden.
- Anticholinergika (z. B. Atropin): Ein zusätzlicher Anstieg des intraokularen Drucks ist möglich.
- Antikoagulanzien, oral: Kortikoide können die gerinnungshemmende Wirkung verstärken oder reduzieren. Deshalb müssen die mit Antikoagulanzien und Kortikoiden behandelten Patienten genau beobachtet werden.
- Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffderivate) und Insulin: Kortikoide können den Blutzuckerspiegel erhöhen. Diabetiker müssen beobachtet werden, vor allem bei der Einleitung und beim Absetzen der Kortikoidbehandlung sowie bei Dosisänderungen.
- Antihypertonika, einschließlich Diuretika: Die blutdrucksenkende Wirkung kann vermindert werden.
- Antituberkulotika: Die Serumkonzentration von Isoniazid kann vermindert werden.
- Cyclosporin: Eine begleitende Anwendung dieses Stoffes kann zu einer verstärkten Cyclosporin- und Kortikoidaktivität führen.
- Herzglykoside: Bei begleitender Verabreichung besteht eventuell eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Digitalis-Toxizität.
- Leberenzym-induzierende Medikamente (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Primidon, Aminoglutethimid): Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten metabolischen Clearance von Triamcinolonhexacetonid. Patienten sollten sorgfältig auf eine reduzierte Wirkung des Triamcinolonhexacetonid beobachtet werden; ggf. muss die Dosis entsprechend angepasst werden.
- Menschliches Wachstumshormon (Somatropin): Die wachstumsfördernde Wirkung wird bei einer Langzeittherapie mit Triamcinolonhexacetonid gehemmt.
- Ketoconazol: Kann zu einer verminderten Kortikoid-Clearance und folglich zu vermehrten Auswirkungen führen.
- Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien: Kortikoide können die neuromuskuläre Blockade mindern oder verstärken
- Nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAID): Kortikoide können die Inzidenz und/oder den Schweregrad der mit NSAID einhergehenden gastrointestinalen Blutungen und Geschwüre erhöhen. Kortikoide können auch den Salicylatspiegel im Serum senken, wodurch sich ihre Wirkung reduziert. Ein Absetzen der Kortikoide während einer hochdosierten Salicylattherapie kann wiederum eine Salicylattoxizität zur Folge haben. Bei einer begleitenden Verwendung von Acetylsalicylsäure und Kortikoiden bei Patienten mit Hypoprothrombinämie ist Vorsicht geboten.
- Östrogene, einschließlich oraler Kontrazeptiva: Die Halbwertszeit und Konzentration der Kortikoide kann sich erhöhen und ihre Clearance verringern.
- Schilddrüsenmedikamente: Die metabolische Clearance von Adrenokortikoiden erhöht sich bei Schilddrüsenüberfunktion und reduziert sich bei Schilddrüsenunterfunktion. Veränderungen im Schilddrüsenstatus des Patienten bedingen eventuell eine Anpassung der Adrenokortikoid-Dosis.
- Impfstoffe: Neurologische Komplikationen und ein vermindertes Antikörperansprechen sind möglich, wenn die mit Kortikoiden behandelten Patienten geimpft werden.
- Medikamente, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Torsade de pointes induzieren:
- Von einer begleitenden Behandlung mit Triamcinolonhexacetonid und Antiarrhythmika der Klasse Ia, wie Disopyramid, Quinidin und Procainamid, oder anderen Antiarrhythmika der Klasse II, wie Amiodaron, Bepridil und Sotalol, wird abgeraten.
- Im Fall einer begleitenden Behandlung mit Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Terfenadin und Astemizol, Vincamin, Erythromycin i.v., Halofantrin, Pentamidin und Sultoprid ist äußerste Vorsicht geboten.
- Von einer Kombination mit Wirkstoffen, die eine Störung des Elektrolythaushalts verursachen, z. B. Hypokaliämie (kaliumausschwemmende Diuretika, Amphotericin B i.v. und bestimmte Laxantien), Hypomagnesiämie und schwere Hypokalziämie, wird abgeraten.
- Wechselwirkungen mit Labortests - Kortikoide können beim Nitroblue-Tetrazoliumtest zum Nachweis einer bakteriellen Infektion störend wirken und falsch-negative Ergebnisse verursachen.
- Sportler müssen darüber informiert werden, dass dieses Medizinprodukt einen ergänzenden Wirkstoff (z. B. Triamcinolonhexacetonid) enthält, der bei einem Antidoping-Test ein positives Ergebnis hervorrufen kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
- Die Sicherheit von Cingal® bei schwangeren und stillenden Frauen wurde noch nicht nachgewiesen.
- Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Triamcinolon durchquert die Plazenta. Kortikoide erwiesen sich in Labortieren als teratogen. Die Signifikanz dieser Tatsache beim Menschen ist nicht genau bekannt, doch bisher zeigte sich bei Kortikoiden keine erhöhte Inzidenz von Missbildungen. Während der Schwangerschaft sollte das Produkt nur dann verwendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter deutlich größer ist als das Risiko für den Föten. Triamcinolonhexacetonid wird mit der Muttermilch ausgeschieden, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die therapeutischen Dosen eine Auswirkung auf das Kind haben. Bei der Kortikoidtherapie können Störungen des Menstruationszyklus und Amenorrhoe auftreten.

Unerwünschte Wirkungen

Mit Hyaluronsäure verbundene Wirkungen
Hyaluronsäure ist ein natürlicher Bestandteil des Körpergewebes. Cingal® wird strengsten Prüfungen unterzogen, um sicherzustellen, dass jede Charge den für das Produkt vorgegebenen Qualitätsmerkmalen entspricht. Nach intraartikulären Injektionen des Hyaluronsäurepräparats wurden gelegentlich leichte bis mittelgradige Episoden von vorübergehenden Schwellungen und Unbehagen beobachtet. Bei jeder Injektion von Stoffen in die Gelenke besteht ein Infektionsrisiko.

Mit Triamcinolonhexacetonid verbundene Wirkungen
Bei der Beurteilung unerwünschter Reaktionen (UR) werden zur Beschreibung der Häufigkeit die folgenden Standardbegriffe verwendet:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥1/10.000 bis 1</1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Unerwünschte Wirkungen sind von der Dosis und der Behandlungsdauer abhängig. Systemische unerwünschte Wirkungen sind selten, können aber infolge wiederholter periartikulärer Injektionen auftreten. Wie bei anderen intraartikulären Steroidbehandlungen wurde in der ersten Woche nach der Injektion eine vorübergehende Suppression der Nebennierenrinde beobachtet. Diese Wirkung verstärkt sich, wenn begleitend Kortikotropin oder orale Steroide verabreicht werden.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt: Exazerbation oder Maskierung von Infektionen

Endokrine Erkrankungen
Nicht bekannt: unregelmäßige Menstruationszyklen, Amenorrhoe und postmenopausale Vaginalblutungen; Hirsutismus; Entwicklung eines cushingoiden Zustands; sekundäre Nebennierenrinden- und Hypophyseninsuffizienz (besonders bei Stress infolge von Trauma, chirurgischen Eingriffen oder Krankheiten); verminderte Kohlenhydrattoleranz; Manifestation von latentem Diabetes mellitus

Psychiatrische Erkrankungen
Nicht bekannt: Schlaflosigkeit; Exazerbation bestehender psychiatrischer Symptome; Depression (in manchen Fällen schwer); Euphorie; Stimmungsschwankungen; psychotische Symptome

Erkrankungen des Nervensystems
Selten: Vertigo
Nicht bekannt: erhöhter Schädelinnendruck mit Stauungspapille (Pseudotumor cerebri), in der Regel nach der Behandlung; Kopfschmerzen

Augenerkrankungen
Nicht bekannt: hintere Schalenkatarakte; erhöhter Augeninnendruck; Glaukom

Herzerkrankungen
Nicht bekannt: Herzinsuffizienz; Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Thromboembolie
Nicht bekannt: Hypertonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Nicht bekannt: peptische Ulzera mit der Möglichkeit einer nachfolgenden Perforation und Blutung; Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Hyperpigmentierung oder Hypopigmentierung
Nicht bekannt: beeinträchtigte Wundheilung; dünne und brüchige Haut; Petechien und Ekchymosen; Gesichtserythem; vermehrtes Schwitzen; Purpura; Striae; akneiforme Ausschläge; Nesselausschlag; Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: Kalzinose; Sehnenruptur
Nicht bekannt: Verlust an Muskelmasse; Osteoporose; aseptische Humerus- und Femurkopfnekrose; Spontanfrakturen; Charcot-ähnliche Arthropathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Nicht bekannt: negative Stickstoffbilanz infolge des Eiweißabbaus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Lokale Reaktionen, wie sterile Abszesse, nach der Injektion auftretende Rötung, Schmerzen, Schwellung und Nekrose an der Injektionsstelle.
Selten: Eine zu hohe Dosierung oder zu häufige Anwendung der Injektionen an derselben Stelle kann eine lokale subkutane Atrophie hervorrufen, die sich aufgrund der Wirkstoffeigenschaften erst nach einigen Monaten wieder normalisiert.

Wirkmechanismus
Hyaluronsäure (HS) ist eine komplexe Zuckerkette in der Glycosaminoglykan-Familie. HS ist ein Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix und ist in hohen Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit in den Gelenken vorhanden. Hyaluronsäure ist von Natur aus biokompatibel und wird unter normalen physiologischen Abläufen abgebaut. HS sorgt für die viskoelastischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit. In osteoarthritischen Gelenken ist die Synovialflüssigkeit in geringeren Konzentrationen vorhanden und das Molekulargewicht der HS ist niedriger als in gesunden Gelenken. Hyaluronsäure-Ergänzungsmittel sind nachweislich gut verträglich bei Osteoarthritis in den Gelenken. Sie reduzieren Schmerzen und verbessern die Funktion, indem sie die Gelenke schmieren und mechanisch abdämpfend wirken.

Das ergänzende Triamcinolonhexacetonid-Kortikoid wirkt entzündungshemmend und sorgt für kurzzeitige Schmerzlinderung, wenn es als intraartikuläre Injektion in die osteoarthritischen Gelenke verabreicht wird.

INHALTSSTOFFE
Die sterile Cingal®-Suspension enthält folgende Inhaltsstoffe:

Bestandteile	Nominale Menge (%)
Wasser für die Injektion (Umgebungstemperatur)	QS
Vernetztes HA	2,20 %
Zweibasiges Natriumphosphat	0,15 %
Einbasiges Natriumphosphat, Monohydrat	0,03 %
Triamcinolonhexacetonid	0,45 %
Polysorbat 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
Gesamt	100,00 %

AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG
Bei 2 bis 25 ºC aufbewahren; vor Frost schützen. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank warten, bis Cingal® Raumtemperatur angenommen hat (etwa 20 bis 45 Minuten).

VORSICHT: Dieses Produkt darf nur von einem Arzt bzw. auf ärztliche Anordnung verkauft werden.

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

EC REP
Autorisierte Vertretung in Europa:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italien

INSTRUCCIONES DE USO (ES)

NOMBRE: Cingal®, ácido hialurónico reticulado combinado con hexacetónido de triamcinolona

MODO DE PRESENTACIÓN:
Cingal® es una preparación estéril que se suministra en una jeringa de vidrio desechable de 4,0 ml. Cada mililitro de Cingal® contiene 22 mg/ml de ácido hialurónico (AH) reticulado y 4,5 mg/ml de hexacetónido de triamcinolona (HT), además de los excipientes. El ácido hialurónico de Cingal® es producido por la fermentación bacteriana y se reticula con un reticulador químico patentado. Nota: el contenido de la jeringa es estéril; la bandeja del producto no es estéril.

DESCRIPCIÓN:
Cingal® es una suspensión blanquecina, opaca, estéril y de un solo uso, formada por un gel de AH reticulado y un corticosteroide, HT, complementario. Cingal® es biocompatible y apirógeno. El AH reticulado y el HT de Cingal® no interaccionan ni física ni químicamente, pues las partículas micronizadas del HT están en suspensión en el gel de AH viscoelástico y residen en el producto en una fase sólida separada.

APLICACIÓN:
Cingal®, ácido hialurónico reticulado con hexacetónido de triamcinolona auxiliar, se trata de una única inyección intraarticular en la cavidad sinovial de la articulación de la rodilla humana para aliviar los síntomas de la artrosis.

INDICACIONES:
Cingal® está indicado como suplemento viscoelástico o sustituto del líquido sinovial en la articulación de la rodilla humana. Cingal® es adecuado para el alivio rápido y a largo plazo de los síntomas de disfunciones articulares de la rodilla humana, como la artrosis. Las acciones de Cingal® son el alivio a largo plazo de los síntomas mediante la lubricación y el apoyo mecánico junto con el alivio a corto plazo del dolor proporcionado por el hexacetónido de triamcinolona.

MODO DE EMPLEO:
Cingal® se inyecta a través de una aguja hipodérmica, estéril y desechable del calibre adecuado en el espacio articular seleccionado. El profesional sanitario debe conectar la aguja estéril a la jeringa de Cingal® con la ayuda de una técnica aséptica aprobada por el centro médico. Para las inyecciones en la rodilla se recomienda una aguja de calibre 18-21. La selección final de la aguja para cualquier procedimiento corresponde al médico. Antes de inyectar Cingal®, el profesional sanitario debe garantizar la correcta penetración en el espacio sinovial de la articulación.

CONTRAINDICACIONES:
Cingal® se compone de ácido hialurónico reticulado, hexacetónido de triamcinolona y excipientes. Las siguientes afecciones preexistentes podrían constituir contraindicaciones relativas o absolutas para el uso de Cingal®:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes contenidos en Cingal®
- Infecciones preexistentes de la zona cutánea del sitio previsto para la inyección
- Infección conocida en la articulación de referencia
- Trastornos hemorrágicos generalizados conocidos
- Grupos débiles, incluidos niños y mujeres embarazadas o lactantes

El principio activo complementario, el hexacetónido de triamcinolona, está contraindicado en caso de:
- tuberculosis activa
- queratitis por herpes simple
- psicosis agudas
- micosis y parasitosis generalizadas (infecciones por estrongiloides)

PRECAUCIONES

Generales:
- Se recomienda tomar las precauciones que se tienen normalmente en cuenta durante la inyección de sustancias en las articulaciones.
- Es necesario examinar adecuadamente cualquier líquido articular presente para excluir un proceso séptico.
- Solo profesionales médicos que hayan recibido formación en las técnicas de inyección aceptadas para la administración de agentes en los espacios articulares deben inyectar Cingal® para esta aplicación.
- El espacio sinovial no debe llenarse en exceso.
- Si el dolor aumenta durante el procedimiento de inyección, se debe detener la inyección y retirar la aguja.
- Un aumento fuerte del dolor acompañado de hinchazón local, una mayor restricción de la movilidad articular, fiebre y malestar son síntomas indicativos de artritis séptica. Si se presenta esta complicación y el diagnóstico de septicemia se confirma, se deberá iniciar un tratamiento antibiótico adecuado.
- Un solo uso; la reutilización del contenido de la jeringa podría provocar infección y aumentar la incidencia de acontecimientos adversos.

Hexacetónido de triamcinolona
- Este producto contiene un corticosteroide y, por tanto, debería utilizarse con precaución en pacientes con las afecciones siguientes:
  - insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria aguda,
  - hipertensión,
  - tromboflebitis, tromboembolia,
  - miastenia grave,
  - osteoporosis,
  - úlcera gástrica, diverticulitis, colitis ulcerosa, anastomosis intestinal reciente,
  - enfermedades exantemáticas,
  - psicosis,
  - síndrome de Cushing,
  - diabetes mellitus,
  - hipotiroidismo,
  - insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica,
  - cirrosis,
  - infecciones que no pueden tratarse con antibióticos,
  - carcinoma con metástasis.
- Todos los corticosteroides pueden aumentar la eliminación del calcio.
- El producto no debe administrarse por vía intravenosa, intraocular, epidural ni intratecal.
- La inyección intraarticular debe descartarse en presencia de infección activa en la articulación o cerca de ella.
- La carga sobre las articulaciones distendidas en particular debe aligerarse inmediatamente después de la inyección para evitar su sobrecarga.
- Si el paciente desarrolla reacciones graves o infecciones agudas durante el tratamiento, este debe detenerse y se debe administrar el tratamiento adecuado.
- Se debe proceder con precaución en caso de exposición a la varicela, el sarampión o a otras enfermedades contagiosas, ya que ciertas enfermedades víricas, como la varicela y el sarampión, podrían cursar con especial intensidad en pacientes tratados con glucocorticoides. Las personas que no han padecido varicela o sarampión corren un riesgo particular. Si estas entraran en contacto con enfermos de varicela o sarampión durante el tratamiento con hexacetónido de triamcinolona, se debe considerar un tratamiento profiláctico según corresponda.
- Pueden producirse irregularidades en la menstruación y se ha observado hemorragia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Esta posibilidad debe mencionarse a las pacientes de sexo femenino, pero no debe ser un obstáculo para realizar los estudios adecuados según esté indicado.
- Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios muy raros de intolerancia a la fructosa no deberán usar este producto.
- Los glucocorticoides podrían inducir la inhibición del crecimiento en los niños. No se ha establecido la seguridad de Cingal® en poblaciones pediátricas.

Interacción con otros medicamentos
- Inyección de amfotericina B e inductores de hipopotasemia: debe monitorizarse a los pacientes por si desarrollan hipopotasemia aditiva.
- Anticolinesterasas: debe antagonizarse el efecto del agente anticolinesterásico.
- Anticolinérgicos (p. ej., atropina): es posible que se produzca un aumento adicional de la presión intraocular.
- Anticoagulantes orales: los corticosteroides podrían potenciar o disminuir el efecto anticoagulante. Por esta razón, debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que reciben anticoagulantes orales y corticosteroides.
- Antidiabéticos (p. ej., derivados de la sulfonilurea) e insulina: los corticosteroides podrían aumentar los niveles de glucosa en la sangre. Los pacientes diabéticos deben monitorizarse, especialmente al iniciar y al interrumpir el tratamiento de corticosteroides y si se cambia la dosis.
- Antihipertensivos, incluidos los diuréticos: la reducción en la presión arterial podría verse limitada.
- Antituberculosos: las concentraciones séricas de isoniazida podrían disminuir.
- Ciclosporina: cuando se usa de forma concomitante, esta sustancia podría producir un aumento en la actividad tanto de la ciclosporina como del corticosteroide.
- Glucósidos digitálicos: la administración concomitante podría aumentar la probabilidad de intoxicación digitálica.
- Inductores enzimáticos hepáticos (p. ej., barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, primidona, aminoglutetimida): podría haber un mayor aclaramiento metabólico del exacetónido de triamcinolona. Los pacientes deben mantenerse bajo estrecha vigilancia por un posible efecto reducido del hexacetónido de triamcinolona, y la dosis debe ajustarse de forma correspondiente.
- Hormona del crecimiento humano (somatropina): podría inhibirse el efecto promotor del crecimiento durante el tratamiento prolongado con hexacetónido de triamcinolona.
- Ketoconazol: el aclaramiento de los corticosteroides puede disminuir, con lo que aumentarían los efectos.
- Relajantes musculares no despolarizantes: los corticosteroides pueden disminuir o potenciar la acción de bloqueo neuromuscular.
- Antiinflamatorios no esteroides (AINE): los corticosteroides pueden aumentar la incidencia y/o la gravedad de las hemorragias digestivas y las úlceras gastroduodenales asociadas a los AINE. Los corticosteroides pueden también reducir los valores séricos del salicilato y, por tanto, disminuir su eficacia. A la inversa, la interrupción de los corticosteroides durante el tratamiento con altas dosis de salicilato puede producir intoxicación por salicilatos. Deben tomarse precauciones durante el uso concomitante de ácido acetilsalicílico y corticosteroides en pacientes con hipoprotrombinemia.
- Estrógenos, incluido anticonceptivos orales: la semivida y la concentración de los corticosteroides podría aumentar y el aclaramiento disminuir.
- Fármacos tiroideos: el aclaramiento metabólico de los adrenocorticoides disminuye en pacientes hipotiroideos y aumenta en pacientes hipertiroideos. Los cambios en la función tiroidea del paciente podrían exigir ajustes a la dosis de adrenocorticoides.
- Vacunas: pueden darse complicaciones neurológicas y una producción de anticuerpos reducida cuando los pacientes que toman corticosteroides se vacunan.
- Medicamentos que prolongan el intervalo QT o inducen *torsade de pointes* (taquicardia helicoidal):
- No se recomienda el tratamiento concomitante con hexacetónido de triamcinolona y antiarrítmicos de clase Ia, como disopiramida, quinidina y procainamida, u otros antiarrítmicos de clase II, como amiodarona, bepridil y sotalol.
- Deben tomarse precauciones extremas en casos de administración concomitante con fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y astemizol, vincamina, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina y sultoprida.
- No se recomienda la combinación con agentes que causan alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia (diuréticos inductores de hipopotasemia, amfotericina B i.v. y ciertos laxantes), hipomagnesemia e hipocalcemia grave.
- Interacciones con pruebas de laboratorio: los corticosteroides pueden interferir con la prueba de nitroazul de tetrazolio para la infección bacteriana, produciendo resultados falsos negativos.
- Debe informarse a los atletas que este producto sanitario con sustancia medicinal accesoria contiene un ingrediente (hexacetónido de triamcinolona) que puede dar un resultado positivo en pruebas antidopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia
- No se ha establecido la seguridad de Cingal® en mujeres embarazadas y lactantes.
- Fertilidad, embarazo y lactancia: la triamcinolona atraviesa la placenta. Los corticosteroides son teratogénicos en experimentos con animales. No se conoce con exactitud la importancia de este hecho para las personas, pero hasta el momento el uso de corticosteroides no ha demostrado aumentar la incidencia de malformaciones. El producto debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio para la madre es claramente mayor que el riesgo para el feto. El hexacetónido de triamcinolona se elimina en la leche materna, pero no es probable que tenga ningún efecto en el niño a dosis terapéuticas. El tratamiento con corticosteroides puede provocar trastornos menstruales y amenorrea.

Efectos no deseados

Efectos asociados con el ácido hialurónico
El ácido hialurónico es un componente natural de los tejidos del cuerpo. Cingal® se somete a pruebas exhaustivas para determinar que cada lote se ajusta a los atributos de calidad del producto. Se han observado ocasionalmente episodios de leves a moderados de hinchazón transitoria y molestia después de una inyección intraarticular de preparaciones de ácido hialurónico. El riesgo de infección es posible con el procedimiento de inyección de sustancias en las articulaciones.

Efectos asociados con el hexacetónido de triamcinolona
Para la valoración de las reacciones adversas (VRA) se emplean los términos siguientes acerca de la frecuencia:
muy frecuente (≥1/10)
frecuente (≥1/100 a <1/10)
poco frecuente (≥1/1000 a <1/100)
raro (≥1/10.000 a 1</1000)
muy raro (<1/10.000)
desconocido (no puede determinarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos dependen de la dosis y de la duración del tratamiento. Los efectos adversos generalizados son raros, pero pueden producirse como resultado de la inyección periarticular repetida. Como con otros tratamientos esteroideos intraarticulares, se ha observado inhibición corticosuprarrenal transitoria durante la primera semana tras la inyección. Este efecto se potencia con el uso concomitante de corticotropina o esteroides orales.

Trastornos del sistema inmunitario
Muy raro: reacciones anafilácticas
Desconocido: exacerbación o enmascaramiento de infecciones

Trastornos endocrinos
Desconocido: irregularidades en la menstruación, amenorrea y hemorragia vaginal posmenopáusica; hirsutismo; desarrollo de un estado cushingoide; falta de respuesta hipofisaria y corticosuprarrenal secundaria, especialmente durante periodos de estrés (p. ej., traumatismo, cirugía o enfermedad); tolerancia reducida a los carbohidratos; manifestación de diabetes mellitus latente

Trastornos psiquiátricos
Desconocido: insomnio; exacerbación de síntomas psiquiátricos existentes; depresión (a veces grave); euforia; cambios de humor; síntomas psicóticos

Trastornos del sistema nervioso
Raro: vértigo
Desconocido: aumento de la presión intracraneal con edema papilar (seudotumor cerebral) normalmente tras el tratamiento; cefalea

Trastornos oculares
Desconocido: cataratas subcapsulares posteriores; aumento de la presión intraocular; glaucoma

Trastornos cardíacos
Desconocido: insuficiencia cardíaca, arritmias

Trastornos vasculares
Muy raro: tromboembolia
Desconocido: hipertensión

Trastornos digestivos
Desconocido: úlceras pépticas con posibilidad de perforación y hemorragia posteriores; pancreatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Muy raro: hiperpigmentación o hipopigmentación
Desconocido: mala cicatrización de las heridas; piel fina y frágil; petequia y equimosis; eritema facial; aumento de la sudoración; purpurea; estrías; erupciones acneiformes; ronchas; sarpullido

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy raro: calcinosis; rotura de tendones
Desconocido: pérdida de masa muscular; necrosis aséptica de las cabezas del húmero y el fémur; fracturas espontáneas; artropatía tipo Charcot

Trastornos renales y urinarios
Desconocido: balance negativo de nitrógeno debido al catabolismo de las proteínas

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración
Frecuente: las reacciones locales incluyen abscesos estériles, eritema tras la inyección, dolor, hinchazón y necrosis en el sitio de inyección.
Raro: una dosis excesiva o la administración muy frecuente de inyecciones en el mismo sitio puede causar atrofia subcutánea local, cuya recuperación tardará varios meses debido a las propiedades del fármaco.

Mecanismo de acción
El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido (azúcar complejo) de la familia de los glucosaminoglucanos. El AH es un componente principal de la matriz extracelular y se encuentra en concentraciones elevadas en el líquido sinovial en las articulaciones. El ácido hialurónico es biocompatible de forma natural y su ruta de degradación sigue procesos fisiológicos normales. El AH es responsable de las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial. El líquido sinovial de las articulaciones artrósicas contiene concentraciones más bajas de AH y un peso molecular del AH reducido en comparación con las articulaciones sanas. Se ha observado que los viscosuplementos de hialuronato de sodio se toleran bien en las articulaciones sinoviales con artrosis, y su acción reduce el dolor y mejora la función por medio de lubricación y apoyo mecánico.

El corticosteroide complementario, el hexacetónido de triamcinolona, actúa como un antiinflamatorio que proporciona alivio del dolor a corto plazo cuando se utiliza como inyección intraarticular en articulaciones artrósicas.

INGREDIENTES
La suspensión estéril Cingal® contiene los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad nominal (%)
Agua a temperatura ambiente para inyección	c.s.
AH reticulado	2,20 %
Fosfato de sodio dibásico	0,15%
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado	0,03%
Hexacetónido de triamcinolona	0,45%
Polisorbato 80	0,22%
Sorbitol	5,30%
Total	100,00%

CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
Conservar a una temperatura entre 2 y 25 °C. Proteger contra el congelamiento. Antes de utilizar Cingal® refrigerado, debe esperarse a que alcance la temperatura ambiente (aproximadamente 20 a 45 minutos).

AVISO: la venta y uso de este dispositivo está limitada a un facultativo o bajo la supervisión de un facultativo.

Fabricado por:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
EE. UU.

EC REP
Representante autorizado en la UE:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italia

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO (PT)

NOME: Cingal®, Ácido Hialurónico Reticulado com Hexacetonido de Triamcinolona suplementar

FORMA DE APRESENTAÇÃO:
Cingal® é uma preparação estéril fornecida numa seringa de vidro descartável de 4,0 ml. Cada ml de Cingal® contém 22 mg/ml de ácido hialurónico reticulado (AH) e 4,5 mg/ml de hexacetonido de triamcinolona suplementar (HT), assim como ingredientes inativos. O ácido hialurónico presente no Cingal® é produzido por meio de fermentação bacteriana e reticulado com um reticulador químico patenteado. Nota: o conteúdo da seringa é estéril, a bandeja do produto não é estéril.

DESCRIÇÃO:
Cingal® é uma suspensão esbranquiçada, opaca, estéril, de utilização única de um gel AH reticulado e de um corticosteróide suplementar, HT. Cingal® é biocompatível e apirogénico. O AH reticulado e o HT presentes no Cingal® não interagem física ou quimicamente, dado que as partículas micronizadas do HT são suspensas no gel de AH viscoelástico e residem no produto como uma fase sólida em separado.

APLICAÇÃO:
O Ácido Hialurónico Reticulado Cingal® com Hexacetonido de Triamcinolona suplementar é uma injeção única intra-articular aplicada na cavidade sinovial de uma articulação do joelho humano que visa aliviar os sintomas da osteoartrite.

INDICAÇÕES:
Cingal® é indicado como um complemento viscoelástico ou como uma substituição de líquido sinovial em articulações do joelho humano. Cingal® é aconselhado para o alívio rápido e a longo prazo dos sintomas resultantes de distúrbios nas articulações do joelho humano, tais como a osteoartrite. Cingal® atua para o alívio de sintomas a longo prazo através da lubrificação e suporte mecânico, suplementado pelo alívio da dor a curto prazo proporcionado pelo hexacetonido de triamcinolona.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO:
Cingal® é injetado através de uma agulha estéril, descartável e hipodérmica de calibre adequado no espaço da articulação selecionada. A agulha estéril deve ser fixa à seringa do Cingal® por um profissional de cuidados de saúde utilizando uma técnica asséptica aprovada pela respetiva instalação de cuidados de saúde. O tamanho da agulha recomendado para injeções no joelho é de calibre 18-21. A seleção final de uma agulha para qualquer procedimento é determinada pelo médico responsável. O profissional de cuidados de saúde deverá assegurar a penetração adequada no espaço sinovial da articulação antes de injetar o Cingal®.

CONTRAINDICAÇÕES:
Cingal® é composto por ácido hialurónico reticulado, hexacetonido de triamcinolona e ingredientes inativos. As condições pré-existentes que se seguem podem constituir contraindicações relativas ou absolutas ao uso de Cingal®:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes no Cingal®
- Infeções pré-existentes na região da pele onde se pretende injetar a substância
- Infeção conhecida da articulação indexada
- Distúrbios hemorrágicos sistémicos conhecidos
- Populações frágeis, incluindo crianças e mulheres grávidas ou lactantes

A substância medicinal suplementar, hexacetonido de triamcinolona, é contraindicada em caso de:
- tuberculose ativa
- *herpes simplex keratitis*
- psicose aguda
- micoses e parasitoses sistémicas (infeções por estrongilídeos)

PRECAUÇÕES

Gerais:
- Recomendam-se as precauções normalmente consideradas para o procedimento de injeção de substâncias em articulações.
- É necessário realizar um exame adequado de qualquer fluido presente nas articulações para excluir um processo séptico
- Apenas os profissionais médicos formados em técnicas de injeção aceites para administração de agentes em espaços articulares devem injetar o Cingal® para esta aplicação.
- O espaço sinovial não deve ser preenchido em excesso.
- Se a dor aumentar durante o procedimento de injeção, esta deve ser interrompida e a agulha deve ser retirada.
- Um aumento acentuado da dor, acompanhado de inchaço local, restrição adicional de movimento da articulação, febre e mal-estar, sugerem a ocorrência de artrite séptica. Se esta complicação ocorrer e o diagnóstico de sepsia for confirmado, deverá ser instituída uma terapia antimicrobiana adequada.
- Apenas para Uma Única utilização; a reutilização do conteúdo da seringa pode resultar em infeção e aumento de ocorrência de efeitos adversos.

Hexacetonido de triamcinolona
- Este produto contém um corticosteróide, pelo que deve ser utilizado com cuidado em pacientes que sofram das seguintes condições médicas:
  - insuficiência cardíaca, doença arterial coronária aguda
  - hipertensão
  - tromboflebite, tromboembolia
  - miastenia grave
  - osteoporose
  - úlcera gástrica, diverticulite, colite ulcerosa, anastomose intestinal recente
  - doenças exantemáticas
  - psicose
  - síndrome de Cushing
  - diabetes Mellitus
  - hipotiroidismo
  - insuficiência renal, glomerulonefrite aguda, nefrite crónica
  - cirrose
  - infeções que não podem ser tratadas com antibióticos
  - carcinoma metastático
- Todos os corticosteróides podem aumentar a excreção de cálcio.
- O produto não deve ser administrado intravenosamente, intraocularmente, por meio de epidural ou intratecalmente.
- A injeção intra-articular não deve ser levada a cabo na presença de infeção ativa nas articulações ou na sua proximidade.
- A carga nas articulações tensas em particular deve ser imediatamente aliviada após a injeção para evitar uma sobrecarga.
- Se, durante o tratamento, o paciente desenvolver reações graves ou infeções agudas, o tratamento deve ser interrompido e deve ser providenciado o tratamento correto.
- Deverá ter-se cuidado na eventualidade de exposição a varicela, sarampo ou outras doenças transmissíveis, visto que o curso das doenças virais específicas como a varicela e o sarampo pode ser particularmente grave em pacientes tratados com glucocorticóides. O risco particular incide sobre indivíduos sem historial de infeção de varicela ou sarampo. Se tais indivíduos entrarem em contacto com pacientes com varicela ou sarampo durante o tratamento com Hexacetonido de triamcinolona, dever-se-á considerar um tratamento profilático adequado.
- Podem ocorrer irregularidades menstruais e foi observada hemorragia vaginal em mulheres na pós-menopausa. Esta possibilidade deve ser mencionada a pacientes femininas, mas não deve impedir a realização de exames adequados, conforme indicado.
- Este produto contém sorbitol. Os pacientes com distúrbios hereditários muito raros de intolerância à frutose não devem utilizar este produto.
- Os glucocorticóides podem induzir a supressão do crescimento em crianças. A segurança do Cingal® em populações pediátricas não foi estabelecida.

Interações medicamentosas
- Injeção de anfotericina B e agentes depletores de potássio: Os pacientes devem ser monitorizados para efeitos de hipocaliemia (efeito aditivo).
- Anticolinesterases: O efeito do agente anticolinesterase pode ser antagonizado.
- Anticolinérgicos (ex. atropina): É possível o aumento adicional de pressão intraocular.
- Anticoagulantes, via oral: Os corticosteróides podem potenciar ou diminuir o efeito anticoagulante. Por esta razão, os pacientes que estejam a receber anticoagulantes e corticosteróides por via oral devem ser devidamente monitorizados.
- Antidiabéticos (ex. derivados de sulfonilureia) e insulina: Os corticosteróides podem aumentar os níveis de glucose no sangue. Os pacientes diabéticos devem ser monitorizados, especialmente aquando da instigação e descontinuação do tratamento de corticosteróides, e caso a dosagem seja alterada.
- Anti-hipertensivos, incluindo diuréticos: A redução da pressão arterial sanguínea pode diminuir.
- Medicamentos antituberculosos: As concentrações séricas de isoniazida podem diminuir.
- Ciclosporina: Quando utilizada concomitantemente, esta substância pode produzir um aumento da atividade da ciclosporina e do corticosteróide.
- Glicosídeos digitálicos: A administração concomitante pode aumentar a probabilidade de toxicidade digitálica.
- Indutores de enzimas hepáticas (ex. barbituratos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, primidona, aminoglutetimida): Podem aumentar a taxa de eliminação metabólica do Hexacetonido de triamcinolona. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados no âmbito da possível redução do efeito do Hexacetonido de triamcinolona e a dosagem deve ser ajustada em conformidade.
- Hormona de crescimento humano (somatropina): O efeito promotor do crescimento pode ser inibido durante uma terapia a longo prazo com Hexacetonido de triamcinolona.
- Cetoconazol: A taxa de eliminação de corticosteróides pode diminuir, resultando em efeitos potenciados.
- Relaxantes musculares não despolarizantes: Os corticosteróides podem diminuir ou aumentar a ação de bloqueio neuromuscular.
- Agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINE): Os corticosteróides podem aumentar a incidência e/ou gravidade de hemorragias gastrointestinais e ulceração associadas aos AINE. Os corticosteróides podem também reduzir os níveis séricos de salicilato e, por sua vez, diminuir a sua eficácia. Inversamente, a descontinuação de corticosteróides durante uma terapia de dosagens elevadas de salicilato pode resultar em toxicidade de salicilato. Dever-se-á tomar cuidado durante o uso concomitante de ácido acetilsalicílico e de corticosteróides em pacientes com hipoprotrombinemia.
- Estrogénios, incluindo contracetivos orais: A semivida e a concentração de corticosteróides pode aumentar e a taxa de eliminação diminuir.
- Medicamentos para a tiroide: A taxa de eliminação metabólica de adrenocorticóides diminui em pacientes com hipotiroidismo e aumenta em pacientes com hipertiroidismo. As alterações no estado da tiroide do paciente podem resultar na necessidade de ajuste da dosagem de adrenocorticóides.
- Vacinas: Podem ocorrer complicações neurológicas e uma resposta diminuída de anticorpos quando os pacientes que tomam corticosteróides forem vacinados.
- Medicamentos que prolongam o intervalo QT ou induzem *torsade de pointes*:
- Não é recomendado o tratamento concomitante com Hexacetonido de triamcinolona e agentes antiarrítmicos classe Ia, tais como disopiramida, quinidina e procainamida, ou outros medicamentos antiarrítmicos classe II, tais como amiodarona, bepridil e sotalol.
- É necessário extremo cuidado nos casos de administração concomitante com fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, terfenadina e astemizol, vincamina, eritromicina i.v., halofantrina, pentamidina e sultoprida.
- Não é recomendada a combinação com agentes que provocam perturbações eletrólitas, tais como hipocaliemia (diuréticos depletores de potássio, anfotericina B i.v. e determinados laxativos), hipomagnesemia e hipocalcemia grave.
- Interações com testes laboratoriais - Os corticosteróides podem interferir com o teste de nitroazul de tetrazólio para infeções bacterianas, produzindo resultados falsos negativos.
- Os atletas devem ser informados de que este dispositivo médico com substância medicinal suplementar contém um ingrediente (ex., Hexacetonido de triamcinolona) que pode produzir um resultado positivo em testes antidoping.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
- A segurança de Cingal® em mulheres grávidas ou lactantes não foi estabelecida.
- Fertilidade, gravidez e lactação: A triamcinolona atravessa a placenta. Os corticosteróides são teratogénicos em experiências com animais. O significado deste facto para humanos não é conhecido com exatidão, mas até à presente data o uso de corticosteróides não demonstrou aumentar a incidência de malformações. O medicamento deve ser utilizado durante a gravidez, mas apenas se a vantagem para a mãe for bastante superior do que o risco para o feto. O Hexacetonido de triamcinolona é excretado no leite humano, mas não é provável que tenha qualquer efeito na criança em doses terapêuticas. A terapia de corticosteróides pode provocar perturbações menstruais e amenorreia.

Efeitos indesejáveis

Efeitos associados ao Ácido Hialurónico
O ácido hialurónico é uma substância que ocorre naturalmente nos tecidos do corpo. Cingal® foi testado exaustivamente para determinar se cada lote mantém a conformidade com a qualidade atribuída ao produto. Foram observados episódios ligeiros a moderados de inchaço e desconforto transitório após a injeção intra-articular de preparações de ácido hialurónico. Existe o risco de infeção com o procedimento de injeção de substâncias nas articulações.

Efeitos associados ao Hexacetonido de triamcinolona
Para avaliação de reações adversas medicamentosas (RAM), são utilizados os seguintes termos relativos a frequência:
muito frequente (≥1/10)
frequente (≥1/100 e <1/10)
pouco frequente (≥1/1000 e <1/100)
raro (≥1/10 000 e 1</1000)
muito raro (<1/10 000)
desconhecido (não pode ser estimado com base nos dados disponíveis)

Os efeitos adversos dependem da dosagem e da duração do tratamento. Os efeitos adversos sistémicos são raros, mas podem ocorrer como resultado de injeção periarticular repetida. Tal como com outros tratamentos de esteroides intra-articulares, foi observada uma supressão adrenocortical transitória durante a primeira semana após a injeção. Este efeito é potenciado se a corticotropina ou os esteroides orais forem utilizados concomitantemente.

Doenças do sistema imunitário
Muito raro: reações do tipo anafilático
Desconhecido: exacerbação ou mascaramento de infeções

Doenças endócrinas
Desconhecido: irregularidades menstruais, amenorreia e hemorragia vaginal pós-menopausa; hirsutismo; desenvolvimento de um estado cushingoide (de síndrome de Chushing); falta de sensibilidade adrenocortical secundária e hipofisária, particularmente durante períodos de stress (ex., trauma, cirurgia ou doença); diminuição da tolerância aos hidratos de carbono; manifestação de diabetes Mellitus latente

Perturbações do foro psiquiátrico
Desconhecido: insónias, exacerbação de sintomas psiquiátricos existentes, depressão (por vezes, grave); euforia, alterações de humor, sintomas psicóticos

Doenças do sistema nervoso
Raro: vertigens
Desconhecido: aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), normalmente após o tratamento; dor de cabeça

Afeções oculares
Desconhecido: cataratas subcapsulares posteriores; aumento da pressão intraocular; glaucoma

Cardiopatias
Desconhecido: insuficiência cardíaca, arritmias

Vasculopatias
Muito raro: tromboembolia
Desconhecido: hipertensão

Doenças gastrointestinais
Desconhecido: úlceras pépticas com a possibilidade de perfuração e hemorragia subsequente; pancreatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Muito raro: hiperpigmentação ou hipopigmentação
Desconhecido: difícil cicatrização de feridas; pele fina e frágil; petéquias e equimoses; eritema facial; aumento de suor; vermelhidão; estrias; erupções acneiformes; urticária; irritação

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Muito raro: calcinose; rutura de tendões
Desconhecido: perda de massa muscular, osteoporose; necrose asséptica das cabeças do úmero e fémur; fraturas espontâneas; artropatia do tipo Charcot

Doenças renais e urinárias
Desconhecido: equilíbrio de nitrogénio negativo devido ao catabolismo proteico

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequente: As reações locais incluem abcessos estéreis, eritema pós-injeção, dor, inchaço e necrose no local da injeção.
Raro: Uma dosagem excessiva ou uma administração demasiado frequente de injeções no mesmo local pode provocar atrofia subcutânea local que, devido às propriedades do medicamento, regressa ao normal apenas após vários meses.

Mecanismo de ação
O Ácido hialurónico (AH) é um açúcar complexo da família dos glicosaminoglicanos. O AH é um importante componente da matriz extracelular e pode ser encontrado em concentrações elevadas no fluido sinovial das articulações. O ácido hialurónico é inatamente biocompatível e o seu percurso de degradação segue os processos fisiológicos normais. O AH é responsável pelas propriedades viscoelásticas do fluido sinovial. O fluido sinovial das articulações osteoartríticas contém uma concentração mais baixa de AH e um peso molecular reduzido de AH, comparativamente às articulações saudáveis. A viscosuplementação de hialuronato de sódio demonstrou ser bem tolerada nas articulações sinoviais osteoartríticas e atua para reduzir a dor e melhorar a função através de lubrificação e suporte mecânico.

O corticosteróide de hexacetonido de triamcinolona suplementar atua como anti-inflamatório para oferecer um alívio da dor a curto prazo quando utilizado como injeção intra-articular nas articulações osteoartríticas.

INGREDIENTES
A suspensão estéril Cingal® contém os seguintes ingredientes:

Substância	Quantidade nominal (%)
Água ambiente para preparações injetáveis	QS
AH reticulado	2,20%
Fosfato de sódio dibásico	0,15%
Fosfato de sódio monobásico, mono-hidratado	0,03%
Hexacetonido de triamcinolona	0,45%
Polissorbato 80	0,22%
Sorbitol	5,30%
Total	100,00%

ARMAZENAMENTO E MANUSEAMENTO
Guardar a uma temperatura entre 2 e 25 °C. Proteger do congelamento. Cingal® refrigerado deve atingir a temperatura ambiente (aproximadamente entre 20 e 45 minutos) antes de ser utilizado.

ATENÇÃO: Este dispositivo é restrito à venda e utilização por ou sob a supervisão de um médico.

Fabricado por:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
EUA

EC REP
Representante autorizado na UE:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Itália

ISTRUZIONI PER L'USO (IT)

NOME: Cingal®, acido ialuronico cross-linkato con aggiunta di triamcinolone esacetonide ad azione ancillare

CONTENUTO
Cingal® è una preparazione sterile fornita in una siringa di vetro monouso da 4,0 ml. Ogni ml di Cingal® contiene 22 mg/ml di acido ialuronico cross-linkato (HA) e 4,5 mg/ml di triamcinolone esacetonide (TH) ad azione ancillare oltre a ingredienti inattivi. L'acido ialuronico presente in Cingal® è ottenuto tramite fermentazione batterica e cross-linkato con un linkante chimico brevettato. Nota: il contenuto della siringa è sterile, il contenitore del prodotto non è sterile.

DESCRIZIONE
Cingal® è una sospensione biancastra, opaca, sterile, monouso di un gel di acido ialuronico (HA) cross-linkato con aggiunta di un corticosteroide ad azione ancillare triamcinolone esacetonide (TH). Cingal® è biocompatibile e apirogeno. L'HA cross-linkato e il TH in Cingal® non interagiscono a livello fisico o chimico poiché le particelle micronizzate del TH sono sospese nel gel viscoelastico di HA e sono presenti nel prodotto come fase solida distinta.

APPLICAZIONE
L'acido ialuronico reticolato Cingal® con aggiunta di triamcinolone esacetonide è una iniezione intrarticolare monodose da praticare nella membrana sinoviale di un'articolazione del ginocchio umano allo scopo di alleviare i sintomi di osteoartrite.

INDICAZIONI
Cingal® è indicato come integratore viscoelastico o come sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni del ginocchio umano. Cingal® è adatto per alleviare rapidamente e a lungo termine i sintomi delle patologie articolari del ginocchio umano come l'osteoartrite. Cingal® agisce a lungo termine alleviando i sintomi tramite lubrificazione e supporto meccanico, garantendo inoltre a breve termine un sollievo del dolore grazie al triamcinolone esacetonide.

ISTRUZIONI PER L'USO
Cingal® si inietta direttamente nello spazio articolare prescelto per mezzo di un ago ipodermico sterile e monouso di spessore idoneo. Il personale sanitario deve inserire l'ago sterile nella siringa Cingal® con una tecnica asettica approvata dal centro sanitario. Le dimensioni dell'ago raccomandate per le iniezioni nel ginocchio sono 18-21 gauge. La scelta finale dell'ago per qualsiasi procedura è di competenza del medico. Il medico deve assicurarsi che l'ago sia penetrato correttamente nello spazio sinoviale dell'articolazione prima di iniettare Cingal®.

CONTROINDICAZIONI
Cingal® è composto da acido ialuronico cross-linkato, triamcinolone esacetonide e ingredienti inattivi. Le seguenti patologie preesistenti potrebbero comportare controindicazioni relative o assolute all'uso di Cingal®:

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti contenuti in Cingal®
- Infezioni preesistenti nell'area cutanea del sito di iniezione previsto
- Infezione nota nell'articolazione di riferimento
- Disturbi sistemici della coagulazione noti
- Popolazioni deboli inclusi bambini e donne in gravidanza o allattamento

Il triamcinolone esacetonide, la sostanza medicinale ancillare, è controindicato nei casi di:
- tubercolosi attiva
- cheratite da herpes simplex
- psicosi acuta
- micosi sistemiche e parassitosi (infezioni da strongiloidi)

PRECAUZIONI

Generali:
- Si raccomanda di osservare le normali precauzioni adottate per le iniezioni di sostanze nelle articolazioni.
- Si deve esaminare attentamente l'articolazione per rilevare l'eventuale presenza di liquido ed escludere la presenza di sepsi
- L'iniezione di Cingal® per lo scopo qui previsto deve essere eseguita esclusivamente da personale medico esperto nelle tecniche riconosciute per l'infiltrazione di sostanze negli spazi articolari.
- Fare attenzione a non riempire eccessivamente lo spazio sinoviale.
- Se durante la procedura aumenta il dolore, sospendere l'iniezione ed estrarre l'ago.
- Un aumento significativo del dolore unito a gonfiore localizzato, ulteriore riduzione della mobilità articolare, febbre e malessere sono possibili sintomi di artrite settica. Se si verifica tale complicanza e viene confermata la diagnosi di sepsi, si deve intraprendere un'idonea terapia antimicrobica.
- Esclusivamente monouso; il riutilizzo del contenuto della siringa potrebbe causare infezioni e una maggior probabilità di eventi avversi.

Triamcinolone esacetonide
- Il prodotto contiene una sostanza corticosteroide e pertanto si deve usare con cautela in pazienti affetti da:
  - insufficienza cardiaca, patologia coronarica acuta,
  - ipertensione,
  - tromboflebite, tromboembolia,
  - miastenia grave,
  - osteoporosi,
  - ulcera gastrica, diverticolite, colite ulcerosa, anastomosi intestinale recente,
  - patologie esantematiche,
  - psicosi,
  - sindrome di Cushing,
  - diabete mellito,
  - ipotiroidismo,
  - insufficienza renale, glomerulonefrite acuta, nefrite cronica,
  - cirrosi,
  - infezioni non trattabili con antibiotici,
  - carcinoma metastatico.
- Tutti i corticosteroidi possono aumentare l'escrezione di calcio.
- Non somministrare il prodotto per via endovenosa, intraoculare, epidurale o intratecale.
- Non eseguire l'iniezione intrarticolare in presenza di infezione attiva dell'articolazione o dell'area circostante.
- In modo particolare dopo l'iniezione si deve immediatamente alleggerire il carico sulle articolazioni compromesse per evitare un sovraccarico.
- Se durante la terapia il paziente manifesta gravi reazioni o infezioni acute, interrompere subito il trattamento e fornire le cure del caso.
- Prestare particolare cautela nel caso di esposizione a varicella, morbillo o altre malattie contagiose, dato che il decorso di specifiche patologie virali come varicella e morbillo potrebbe risultare particolarmente grave in pazienti trattati con glucocorticoidi. I soggetti che non hanno mai avuto infezioni da varicella o morbillo sono particolarmente a rischio. Nel caso tali individui vengano a contatto con malati di varicella o morbillo durante la terapia con triamcinolone esacetonide, si deve prendere in considerazione una cura profilattica come indicato.
- Si potrebbero verificare irregolarità del ciclo mestruale, mentre in donne postmenopausali sono state osservate perdite ematiche vaginali. Le pazienti devono essere informate di tale eventualità senza però scoraggiare indagini specifiche.
- Questo prodotto contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rarissimi problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono usare questo prodotto.
- I glucocorticoidi possono causare l'arresto della crescita nei bambini. La sicurezza dell'uso di Cingal® nei bambini non è stata determinata.

Interazione con altri prodotti medicinali
- Iniezione di amfotericina B e agenti che determinano la deplezione di potassio: monitorare i pazienti per ipopotassiemia (effetto additivo).
- Anticolinesterasici: l'effetto di agenti anticolinesterasici potrebbe essere antagonizzato.
- Anticolinergici (ad es. atropina): si potrebbe verificare un aumento della pressione intraoculare.
- Anticoagulanti, per via orale: i corticosteroidi possono aumentare o diminuire l'effetto anticoagulante. Per questa ragione, si devono attentamente monitorare i pazienti che assumono anticoagulanti orali e corticosteroidi.
- Antidiabetici (ad es. derivati della sulfanilurea) e insulina: i corticosteroidi possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue. Si devono monitorare i pazienti diabetici, particolarmente all'avvio e all'interruzione del trattamento con corticosteroidi e quando si modifica il dosaggio.
- Antipertensivi, compresi i diuretici: la riduzione della pressione arteriosa potrebbe essere diminuita.
- Farmaci antitubercolotici: le concentrazioni nel siero di isoniazide potrebbero essere ridotte.
- Ciclosporina: se utilizzata in concomitanza, questa sostanza potrebbe causare un aumento dell'attività di ciclosporine e corticosteroidi.
- Glicosidi digitalici: la somministrazione concomitante potrebbe aumentare la possibilità di tossicità da digitale.
- Induttori enzimatici epatici (ad es. barbiturici, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, primidone, aminoglutetimide): potrebbe verificarsi una maggiore clearance metabolica del triamcinolone esacetonide. I pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione per la possibile ridotta efficacia del triamcinolone esacetonide, il cui dosaggio va regolato di conseguenza.
- Ormone della crescita (somatropina): l'effetto di stimolazione della crescita potrebbe risultare inibito durante una terapia a lungo termine con triamcinolone esacetonide.
- Ketoconazolo: la clearance dei corticosteroidi potrebbe essere ridotta, con conseguenti effetti potenziati.
- Miorilassanti non depolarizzanti: i corticosteroidi possono ridurre o potenziare l'azione di blocco neuromuscolare.
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): i corticosteroidi possono aumentare l'incidenza e/o la gravità di emorragia gastrointestinale e ulcere associate all'uso di FANS. Inoltre potrebbero ridurre i livelli di salicilato nel siero diminuendo quindi la loro efficacia. Al contrario, l'interruzione della somministrazione di corticosteroidi durante una terapia con dosi elevate di salicilato potrebbe provocare tossicità da salicilati. Si deve prestare particolare attenzione durante l'uso concomitante di acido acetilsalicilico e corticosteroidi in pazienti affetti da ipoprotrombinemia.
- Estrogeni, compresi i contraccettivi orali: potrebbe verificarsi un aumento di concentrazione ed emivita dei corticosteroidi e una diminuzione della clearance.
- Farmaci per la tiroide: si verifica una diminuzione della clearance metabolica di adrenocorticoidi nei pazienti affetti da ipotiroidismo e un aumento in quelli affetti da ipertiroidismo. Modifiche nelle condizioni della tiroide del paziente potrebbero comportare modifiche nel dosaggio degli adrenocorticoidi.
- Vaccini: quando si vaccina un paziente che sta assumendo corticosteroidi si potrebbero verificare complicazioni neurologiche e una riduzione della risposta anticorpale.
- Farmaci che prolungano l'intervallo QT o inducono torsione di punta:
- si sconsiglia la terapia concomitante con triamcinolone esacetonide e agenti attivi antiaritmici di classe IA, quali disopiramide, chinidina e procainamide, o altri farmaci antiaritmici di classe II come amiodarone, bepridil e sotalolo.
- Si deve prestare estrema attenzione nel caso di somministrazione concomitante di fenotiazine, antidepressivi triciclici, terfenadina e astemizolo, vincamina, eritromicina ev, alofantrina, pentamidina e sultopride.
- Si sconsiglia la somministrazione in combinazione con agenti che provocano disturbi elettrolitici quali ipopotassiemia (diuretici che riducono la concentrazione di potassio, amfotericina B ev e alcuni lassativi), ipomagnesiemia e grave ipocalcemia.
- Interazioni con gli esami di laboratorio - I corticosteroidi possono interferire con il test del nitroblu di tetrazolio per le infezioni batteriche, dando luogo a risultati falsi negativi.
- Si devono informare gli atleti che questo dispositivo medico con sostanza medicinale ancillare contiene un ingrediente (il triamcinolone esacetonide) che potrebbe indurre un risultato positivo nei test anti-doping.

Fertilità, gravidanza e allattamento
- La sicurezza di Cingal® in donne in gravidanza o in fase di allattamento non è stata determinata.
- Fertilità, gravidanza e allattamento: il triamcinolone attraversa la placenta. I corticosteroidi sono risultati teratogenici negli esperimenti su animali. La rilevanza di questo dato per l'uomo non è nota con esattezza, ma finora l'uso di corticosteroidi non ha evidenziato una maggiore incidenza di malformazioni. Utilizzare il prodotto in gravidanza esclusivamente se il beneficio per la madre è decisamente superiore al rischio per il feto. Il triamcinolone esacetonide viene escreto nel latte materno, tuttavia non dovrebbe avere alcun effetto sul bambino alle dosi terapeutiche. Il trattamento con corticosteroidi potrebbe causare disturbi del ciclo mestruale e amenorrea.

Effetti indesiderati

Effetti associati all'acido ialuronico
L'acido ialuronico è un componente naturale dei tessuti del corpo. Cingal® è attentamente testato per garantire che ogni lotto sia conforme agli attributi di qualità del prodotto. Dopo l'iniezione intrarticolare di preparazioni a base di acido ialuronico si sono occasionalmente osservati episodi da lievi a moderati di gonfiore e disagio temporanei. Quando si iniettano sostanze nelle articolazioni, sussiste un rischio di infezione.

Effetti associati al triamcinolone esacetonide
Per la valutazione delle reazioni avverse (ADR) sono utilizzati i seguenti termini in riferimento alla frequenza:
molto comune (≥1/10)
comune (da ≥1/100 a <1/10)
non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
raro (da ≥1/10.000 a 1</1.000)
molto raro (<1/10.000)
non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni avverse dipendono dal dosaggio e dalla durata del trattamento. Reazioni avverse sistemiche sono rare, ma potrebbero verificarsi in seguito a iniezione periarticolare ripetuta. Come per altre terapie intrarticolari a base di steroidi, è stata osservata soppressione adrenocorticale transitoria nella prima settimana dopo l'iniezione. Tale effetto viene potenziato dall'uso concomitante di corticotropina o steroidi orali.

Disturbi del sistema immunitario
Molto raro: reazioni di tipo anafilattico
Non noto: esacerbazione o mascheramento di infezioni

Disturbi endocrini
Non noto: irregolarità del ciclo mestruale, amenorrea e perdite ematiche vaginali post-menopausa; irsutismo; insorgenza di uno stato cushingoide; apoplessia pituitaria e adrenocorticale secondaria, soprattutto in periodi di stress (ad es. trauma, intervento chirurgico o malattia); diminuita tolleranza ai carboidrati; sintomi di diabete mellito latente

Disturbi psichiatrici
Non noto: insonnia; esacerbazione di sintomi psichiatrici esistenti; depressione (talvolta grave); euforia; cambiamenti d'umore; sintomi psicotici

Disturbi del sistema nervoso
Raro: vertigini
Non noto: aumentata pressione intracranica con papilloedema (pseudotumor cerebri) normalmente dopo trattamento; cefalea

Disturbi della vista
Non noto: cataratta subcapsulare posteriore; aumento della pressione intraoculare; glaucoma

Disturbi cardiaci
Non noto: insufficienza cardiaca; aritmie

Disturbi vascolari
Molto raro: tromboembolia
Non noto: ipertensione

Disturbi gastrointestinali
Non noto: ulcere peptiche con possibile conseguente perforazione ed emorragia; pancreatite

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto raro: iperpigmentazione o ipopigmentazione
Non noto: difficoltà di guarigione delle ferite; pelle fragile e sottile; petecchie ed ecchimosi; eritema del viso; aumento della sudorazione; porpora; strie; eruzioni acneiformi; orticaria; eruzione cutanea

Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Molto raro: calcinosi; rottura di tendini
Non noto: perdita di massa muscolare; osteoporosi; necrosi asettica della testa omerale e femorale; fratture spontanee; artropatia di Charcot

Disturbi renali e delle vie urinarie
Non noto: bilancio azotato negativo a causa di catabolismo proteico

Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione
Comune: le reazioni a livello topico comprendono ascessi sterili, eritema post-iniezione, dolore, gonfiore e necrosi al sito di iniezione.
Raro: un dosaggio eccessivo o una somministrazione troppo frequente delle iniezioni nel medesimo sito potrebbe causare atrofia sottocutanea locale, che, a causa delle proprietà del farmaco, si normalizza solo dopo diversi mesi.

Meccanismo di azione
L'acido ialuronico (HA) è uno zucchero complesso appartenente al gruppo dei glicosaminoglicani. L'HA è un componente essenziale della matrice extracellulare e si trova in concentrazioni elevate nel liquido sinoviale delle articolazioni. L'acido ialuronico è biocompatibile per natura e il suo processo di degradazione segue un normale percorso fisiologico. L'HA è responsabile delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale. Il liquido sinoviale delle articolazioni affette da osteoartrosi presenta una concentrazione inferiore di HA e un peso molecolare di HA ridotto rispetto a quello delle articolazioni sane. Viscosupplementi a base di ialuronato di sodio si sono dimostrati ben tollerati nelle articolazioni sinoviali affette da osteoartrosi e agiscono per ridurre il dolore e migliorare la funzionalità tramite lubrificazione e supporto meccanico.

Il corticosteroide triamcinolone esacetonide ad azione ancillare svolge un'azione anti-infiammatoria per offrire un sollievo a breve termine del dolore quando utilizzato in un'iniezione intrarticolare di un'articolazione affetta da osteoartrosi.

INGREDIENTI
La sospensione sterile Cingal® contiene i seguenti ingredienti:

Componente	Quantità nominale (%)
Acqua per preparazioni iniettabili	QB
Acido ialuronico (HA) cross-linkato	2,20%
Sodio fosfato dibasico	0,15%
Sodio fosfato monobasico, monoidrato	0,03%
Triamcinolone esacetonide	0,45%
Polisorbato 80	0,22%
Sorbitolo	5,30%
Totale	100,00%

CONSERVAZIONE E MANIPOLAZIONE
Conservare a una temperatura compresa tra 2 e 25°C. Evitare il congelamento. Prima di utilizzare Cingal® il prodotto refrigerato deve essere portato a temperatura ambiente (tale processo richiede da 20 a 45 minuti circa).

ATTENZIONE: La vendita e l'utilizzo del presente dispositivo sono consentiti esclusivamente da parte o sotto la supervisione di un medico.

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

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

MODE D'EMPLOI

FR

NOM : Cingal®, acide hyaluronique réticulé avec hexacétonide de triamcinolone auxiliaire

PRÉSENTATION :

Cingal® est une préparation stérile incluse dans une seringue en verre jetable administrant 4,0 mL du produit. Chaque mL de Cingal® contient 22 mg/mL d'acide hyaluronique (AH) réticulé et 4,5 mg/mL d'hexacétonide de triamcinolone (HT) auxiliaire ainsi que des ingrédients inactifs. L'acide hyaluronique présent dans Cingal® est le produit d'une fermentation bactérienne ; il est réticulé avec un agent de réticulation chimique propriétaire. Remarque : le contenu de la seringue est stérile, mais le plateau du produit ne l'est pas.

DESCRIPTION :

Cingal® est une suspension de couleur blanc cassé, opaque, stérile et à usage unique de gel d'AH réticulé et d'un corticostéroïde auxiliaire (HT). Cingal® est biocompatible et non pyrogène. L'AH réticulé et le HT contenus dans Cingal® n'interagissent pas physiquement ou chimiquement étant donné que les particules micronisées de l'HT sont en suspension dans un gel viscoélastique d'AH et sont contenus dans une phase solide séparée du produit.

APPLICATION :

Cingal® (acide hyaluronique réticulé avec hexacétonide de triamcinolone auxiliaire) est une injection intra-articulaire unique dans la cavité synoviale d'une articulation humaine du genou afin de soulager les symptômes de l'arthrose.

INDICATIONS :

Cingal® est indiqué en tant que complément viscoélastique ou pour le remplacement du liquide synovial dans les articulations humaines du genou. Cingal® est bien adapté pour le soulagement rapide et de longue durée des symptômes de dysfonctionnement de l'articulation humaine du genou comme l'arthrose. Les actions de Cingal® sont le soulagement de longue durée des symptômes grâce à la lubrification et au support mécanique, complété par un soulagement rapide de la douleur apporté par l'hexacétonide de triamcinolone.

MODE D'EMPLOI :

Cingal® est injecté dans l'espace articulaire choisi avec une aiguille hypodermique stérile et jetable de calibre adapté. L'aiguille stérile doit être fixée sur la seringue de Cingal® par un professionnel de la santé utilisant une technique aseptique approuvée par l'établissement de santé. La taille d'aiguille préconisée pour les injections dans le genou est le calibre 18-21. Il incombe au médecin de déterminer la taille d'aiguille adaptée à une procédure donnée. Avant d'injecter Cingal®, le prestataire de soins doit s'assurer de la pénétration adéquate de l'aiguille dans l'espace synovial de l'articulation.

CONTRE-INDICATIONS :

Cingal® est composé d'acide hyaluronique réticulé, d'hexacétonide de triamcinolone et d'ingrédients inactifs. Les pathologies préexistantes suivantes peuvent constituer des contre-indications relatives ou absolues à l'utilisation de Cingal® :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients présents dans Cingal® ;
- Infections préexistantes de la région cutanée du site d'injection prévu ;
- Infection connue dans l'articulation concernée ;
- Troubles hémostatiques systémiques connus.
- Populations faibles, y compris les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes.

La substance médicamenteuse auxiliaire, l'hexacétonide de triamcinolone, est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Tuberculose active ;
- Kératite provoquée par le virus de l'herpès simplex ;
- Psychoses aiguës ;
- Mycoses et parasitoses systémiques (infections par des strongyloïdes).

PRÉCAUTIONS :

Générales :

- Sont de mise les précautions qui s'imposent normalement lors de l'injection de substances dans les articulations.
- Il est nécessaire de rechercher avec soin une éventuelle présence de liquide articulaire pour exclure tout risque de septicémie.
- Seuls des professionnels de la santé formés aux techniques d'injection acceptées pour administrer des agents dans les espaces articulaires doivent injecter Cingal® pour cette application.
- L'espace synovial ne doit pas être rempli en excès. Pour les petites articulations, comme celles des mains, 1 ml suffit.
- Si la douleur augmente pendant la procédure d'injection, il faut arrêter l'injection et retirer l'aiguille.
- Une nette augmentation de la douleur accompagnée par une enflure locale, une restriction accrue du mouvement de l'articulation, de la fièvre et un malaise sont des signes évocateurs d'une arthrite septique. Si cette complication survient et que le diagnostic de la septicémie est confirmé, il convient d'administrer un traitement antimicrobien adéquat.
- Réservé à un usage unique ; la réutilisation du contenu de la seringue peut entraîner une infection et augmente les risques de survenue d'événements indésirables.

Hexacétonide de triamcinolone

- Ce produit contient un corticostéroïde et doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints des pathologies suivantes :
  - Insuffisance cardiaque, coronaropathie aiguë ;
  - Hypertension ;
  - Thrombophlébite, thromboembolie ;
  - Myasthénie grave ;
  - Ostéoporose ;
  - Ulcère gastrique, diverticulite, colite ulcéreuse, anastomose intestinale récente ;
  - Maladies exanthémateuses ;
  - Psychose ;
  - Syndrome de Cushing ;
  - Diabète sucré ;
  - Hypothyroïdie ;
  - Insuffisance rénale, glomérulonéphrite aiguë, néphrite chronique ;
  - Cirrhose ;
  - Infections ne pouvant pas être traitées par des antibiotiques ;
  - Carcinome métastatique.
- Tous les corticostéroïdes peuvent augmenter l'excrétion de calcium.
- Le produit ne doit pas être administré par voie intraveineuse, intraoculaire, épidurale ou intrathécale.
- L'injection intra-articulaire ne doit pas être effectuée en présence d'une infection active dans les articulations ou à proximité de celles-ci.
- Après l'injection, afin d'éviter une surcharge, il convient de diminuer immédiatement la charge sur les articulations fatiguées.
- Si, pendant le traitement le patient souffre de réactions sévères ou d'infections aiguës, il faut cesser le traitement et administrer le traitement adapté.
- La prudence est de mise en cas d'exposition à la varicelle, à la rougeole ou à d'autres maladies transmissibles, étant donné que l'évolution de certaines maladies virales comme la varicelle et la rougeole peut être particulièrement grave chez les patients traités par des glucocorticoïdes. Les personnes n'ayant pas d'antécédents de varicelle ou de rougeole sont particulièrement menacées. Si ces personnes viennent à entrer en contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de rougeole pendant leur traitement par hexacétonide de triamcinolone, il convient de leur administrer un traitement prophylactique.
- Des irrégularités menstruelles peuvent survenir et un saignement vaginal a été observé chez les femmes ménopausées. Cette éventualité doit être mentionnée aux patientes, mais ne doit pas empêcher les investigations adéquates indiquées.
- Ce produit contient du sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires très rares d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser ce produit.
- Les glucocorticoïdes peuvent induire l'arrêt de la croissance chez les enfants. L'innocuité de Cingal® n'a pas été établie pour les populations pédiatriques.

Interaction avec les produits médicamenteux

- Injection d'amphotéricine B et d'agents induisant une déplétion de potassium : Les patients doivent être surveillés à la recherche d'une hypokaliémie supplémentaire.
- Anticholinestérases : L'effet des anticholinestérases peut être contrecarré.
- Anticholinergiques (par ex., atropine) : une augmentation supplémentaire de la pression intraoculaire peut se produire.
- Anticoagulants, oraux : Les corticostéroïdes peuvent accroître ou diminuer l'effet anticoagulant. C'est la raison pour laquelle les patients traités par des anticoagulants oraux et des corticostéroïdes doivent être surveillés de près.
- Antidiabétiques (par ex., dérivés de la sulfonylurée) et insuline : Les corticostéroïdes peuvent augmenter la glycémie du sang. Les patients diabétiques doivent être surveillés, en particulier lors du début ou de l'arrêt du traitement par corticostéroïdes et en cas de modification de la posologie.
- Antihypertenseurs, y compris les diurétiques : La réduction de la tension artérielle peut être diminuée.
- Médicaments antituberculeux : Les concentrations sériques d'isoniazide peuvent diminuer.
- Ciclosporine : Lors d'une utilisation concomitante, cette substance peut augmenter l'activité tant de la ciclosporine que du corticostéroïde.
- Glucosides digitaliques : L'administration concomitante peut augmenter le risque de toxicité des digitaliques.
- Inducteurs d'enzymes hépatiques (par ex., barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, primidone, aminoglutéthimide) : La clairance métabolique de l'hexacétonide de triamcinolone peut augmenter. Les patients doivent être suivis de près à la recherche d'une diminution de l'effet de l'hexacétonide de triamcinolone ; la posologie doit être ajustée en conséquence.
- Hormone de croissance humaine (somatropine) : L'effet de stimulation de la croissance peut être inhibé à l'aide d'un traitement à long terme par hexacétonide de triamcinolone.
- Kétoconazole : La clairance du corticostéroïde peut être diminuée, entraînant des effets accrus.
- Myorelaxants non dépolarisants : Les corticostéroïdes peuvent diminuer ou augmenter l'action de blocage neuromusculaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Les corticostéroïdes peuvent augmenter l'incidence et/ou la gravité du saignement gastro-intestinal et de l'ulcération associés aux AINS. Ils peuvent aussi réduire les niveaux sériques du salicylate et ainsi réduire leur efficacité. Inversement, l'arrêt de corticostéroïdes lors d'un traitement à haute dose de salicylate peut entraîner une toxicité du salicylate. La prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique et de corticostéroïdes chez les patients atteints d'hyperprothrombinémie.
- Œstrogènes, y compris les contraceptifs oraux : La demi-vie et la concentration des corticostéroïdes peuvent augmenter et leur clairance peut diminuer.
- Médicaments thyroïdiens : La clairance métabolique des adrénocorticoïdes est diminuée chez les patients atteints d'hypothyroïdie et augmentée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. Les modifications de l'état thyroïdien du patient peuvent nécessiter des ajustements posologiques des adrénocorticoïdes.
- Vaccins : Des complications neurologiques et une diminution de la réponse aux anticorps peuvent survenir lorsque les patients sous corticostéroïdes reçoivent un vaccin.
- Médicaments qui prolongent l'intervalle QT ou qui induisent des torsades de pointes :
- Un traitement concomitant par hexacétonide de triamcinolone et des agents antiarythmiques de classe Ia comme le disopyramide, la quinidine et la procaïnamide ou d'autres agents antiarythmiques de classe II comme l'amiodarone, le bépridil et le sotalol n'est pas recommandé.
- Une prudence extrême est de mise en cas d'administration concomitante avec des phénothiazines, des antidépresseurs tricycliques, la terfénadine et l'astémizole, la vincamine, l'érythromycine par voie intraveineuse, l'halofantrine, la pentamidine et la sultopride.
- La combinaison avec des agents responsables de troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie (diurétiques induisant une déplétion de potassium, amphotéricine B par voie intraveineuse et certains laxatifs), l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie sévère n'est pas recommandée.
- Interaction avec les analyses de laboratoires - les corticostéroïdes peuvent interférer avec le test au bleu de tétrazolium pour déceler une infection bactérienne et produire des résultats faux négatifs.
- Les athlètes doivent être informés que ce dispositif médical contient une substance médicamenteuse auxiliaire (par ex., l'hexacétonide de triamcinolone) susceptible de produire un résultat positif lors des tests antidopage.

Fertilité, grossesse et allaitement

- L'innocuité de Cingal® n'a pas été établie pour les femmes enceintes et allaitantes.
- Fertilité, grossesse et allaitement : La triamcinolone traverse le placenta. Les corticostéroïdes ont un effet tératogénique lors d'expérimentations animales. On ne connaît pas les implications de ce résultat pour l'être humain, mais à ce jour, il n'a pas été démontré que les corticostéroïdes augmentent l'incidence de malformations. Le produit ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages pour la mère sont nettement supérieurs au risque pour le fœtus. L'hexacétonide de triamcinolone est excrété dans le lait humain, mais ne devrait pas avoir d'effet sur l'enfant à des doses thérapeutiques. Le traitement par corticostéroïdes peut entraîner des troubles menstruels et une aménorrhée.

Effets indésirables

Effets associés à l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un composant naturellement présent dans les tissus de l'organisme. Cingal® fait l'objet de tests approfondis pour démontrer que chaque lot est conforme aux attributs de qualité du produit. Des épisodes légers à modérés d'enflure et de gêne temporaires ont été occasionnellement observés suite à l'injection intra-articulaire de préparations à base d'acide hyaluronique. Un risque d'infection est possible lors de l'injection de substances dans les articulations.

Effets associés à l'hexacétonide de triamcinolone

Les termes suivants relatifs à la fréquence sont utilisés pour évaluer les réactions indésirables (RI) :

très fréquents (≥1/10)
fréquents (≥1/100 à <1/10)
peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100)
rares (≥1/10 000 à <1/1 000)
très rares (<1/10 000)
inconnus (impossible à déterminer d'après les données disponibles)

Les effets indésirables dépendent de la dose et de la durée du traitement. Les effets indésirables systémiques sont rares, mais surviennent suite à des injections périarticulaires répétées. Comme pour d'autres traitements intra-articulaires à base de stéroïdes, une suppression adrénocorticale transitoire a été observée au cours de la première semaine suivant l'injection. Cet effet est augmenté si de la corticotropine ou des stéroïdes oraux sont administrés de manière concomitante.

Troubles du système immunitaire
Très rares : réactions de type anaphylactique
Inconnus : exacerbation ou masquage d'infections

Troubles endocriniens
Inconnus : irrégularités du cycle menstruel, aménorrhée et saignement vaginal post-ménopause ; hirsutisme ; survenue d'un état cushingoïde ; non-réponse adrénocorticale et hypophysaire secondaire, en particulier pendant des périodes de stress (par ex., traumatisme, intervention chirurgicale ou maladie) ; diminution de la tolérance glucidique ; manifestation du diabète sucré latent

Troubles psychiatriques
Inconnus : insomnie ; exacerbation de symptômes psychiatriques existants ; dépression (parfois grave) ; euphorie ; sautes d'humeur; symptômes psychotiques

Troubles du système nerveux
Rares : vertiges
Inconnus : augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (pseudotumeur cérébrale) généralement après le traitement ; céphalée

Troubles oculaires
Inconnus : cataractes sous-capsulaires postérieures ; augmentation de la pression intraoculaire ; glaucome

Troubles cardiaques
Inconnus : insuffisance cardiaque ; arythmies

Troubles vasculaires
Très rares : thromboembolie
Inconnus : hypertension

Troubles gastro-intestinaux
Inconnus : ulcères gastriques avec possibilité de perforation ultérieure et hémorragie ; pancréatite

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
Très rares : hyperpigmentation ou hypopigmentation
Inconnus : altération de la cicatrisation ; peau mince et fragile ; pétéchie et ecchymoses ; érythème facial ; augmentation de la sudation ; purpura ; vergetures ; éruptions acnéiformes ; urticaire ; éruption cutanée

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Très rares : calcinose ; rupture de tendon
Inconnus : perte de masse musculaire ; ostéoporose ; nécrose aseptique de la tête de l'humérus et du fémur ; fractures spontanées ; arthropathie de type Charcot

Troubles rénaux et des voies urinaires
Inconnus : bilan azoté négatif consécutif au catabolisme des protéines

Troubles généraux et pathologies au site d'administration
Fréquents : Les réactions locales incluent abcès stériles, érythème post-injection, douleur, enflure et nécrose au site d'injection.
Rares : Un dosage excessif ou l'administration trop fréquente d'injections sur le même site peuvent entraîner une atrophie sous-cutanée locale qui, en raison des propriétés du médicament, ne retournera à la normale qu'après plusieurs mois.

Mécanisme d'action

L'acide hyaluronique (AH) est un glucide complexe de la famille des glycosaminoglycanes. Il s'agit d'un composant majeur de la matrice extracellulaire et sa concentration est élevée dans le liquide synovial des articulations. Il est naturellement biocompatible et sa voie de décomposition suit les processus physiologiques normaux. Il est responsable des propriétés viscoélastiques du liquide synovial. La concentration et le poids moléculaire de l'acide hyaluronique contenu dans le liquide synovial des articulations ostéoarthritiques sont inférieurs à ceux de l'acide hyaluronique dans les articulations saines. Il a été démontré que des viscocompléments à base d'hyaluronate de sodium sont bien tolérés dans les articulations synoviales atteintes d'ostéoarthrite. Ces produits diminuent la douleur et améliorent la fonction grâce à leur lubrification et support mécanique.

Le corticostéroïde auxiliaire (hexacétonide de triamcinolone) joue un rôle d'anti-inflammatoire pour soulager rapidement la douleur lorsqu'il est utilisé en injection intra-articulaire dans les articulations ostéoarthritiques.

INGRÉDIENTS

La suspension stérile de Cingal® contient les composants suivants :

Composant	Quantité nominale (%)
Eau ambiante pour injection	QS
Acide hyaluronique réticulé	2,20 %
Phosphate de sodium dibasique	0,15 %
Phosphate de sodium monobasique, monohydraté	0,03 %
Hexacétonide de triamcinolone	0,45 %
Polysorbate 80	0,22 %
Sorbitol	5,30 %
Total	100,00 %

STOCKAGE ET MANIPULATION

Entreposer entre 2 et 25 °C. Protéger contre le gel. Il faut laisser au produit Cingal® réfrigéré le temps de retrouver la température ambiante (environ 20 à 45 minutes) avant utilisation.

MISE EN GARDE : Ce dispositif ne peut être vendu et utilisé que par un médecin ou sous sa supervision.

Fabriqué par:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
États-Unis

EC REP
Représentant autorisé pour l'UE:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italie

AML 500-277/E 07/2020

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HU

NÉV: Cingal®, keresztkötött hialuronsav kiegészítő triamcinolon-hexacetoniddal

KISZERELÉS:

A Cingal® steril készítmény, amely 4,0 ml beadási mennyiséget tartalmazó egyszer használatos üveg fecskendőkben kerül forgalomba.A Cingal® milliliterenként 22 mg/ml keresztkötött hialuronsavat (HA-t) és 4,5 mg/ml kiegészítő triamcinolon-hexacetonidot (TH-t), valamint inaktív összetevőket tartalmaz.A Cingal® készítményben lévő hialuronsavat bakteriális fermentációval állítják elő, és a keresztkötést szabadalmaztatott kémiai keresztkötő vegyületek segítségével hozzák létre.Megjegyzés:A fecskendő tartalma steril, a termék tálcája nem steril.

LEÍRÁS:

A Cingal® törtfehér színű, átlátszatlan, steril, egyszer használatos szuszpenzió, amely keresztkötött HA gélből és egy kiegészítő kortikoszteroidból, TH-ból áll.A Cingal® biokompatibilis és nem pirogén.A Cingal®-ban lévő keresztkötött HA és a TH nem lép egymással kémiai kölcsönhatásba, mivel a TH mikronizált részecskéi szuszpendálva vannak a viszkoelasztikus HA gélben, és különálló szilárd fázisban maradnak a termékben.

ALKALMAZÁS:

A Cingal® keresztkötött hialuronsav a kiegészítő triamcinolon-hexacetoniddal egyadagos, intraarticularis injekció, amelyet a humán térdízületi szinoviális üregébe kell beadni az osteoarthritis tüneteinek csökkentésére.

JAVALLATOK:

A Cingal® a szinoviális folyadék viszkoelasztikus kiegészítésére vagy pótlására javallott humán térdízületben. A Cingal® kiválóan alkalmas a humán térdízületi rendellenességek, pl. az osteoarthritis tüneteinek gyors és hosszú távú csökkentésére. A Cingal® hatása a tünetek hosszú távú csökkentése a kenés és a mechanikai támogatás által, amelyet a triamcinolon-hexacetonid rövid távú fájdalomcsillapító hatása egészít ki.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS:

A Cingal®-t steril, egyszer használatos, megfelelő méretű injekciós tűvel kell a kiválasztott ízületi térbe fecskendezni. A Cingal® fecskendőre az intézmény által elfogadott aszeptikus technikával kell a steril tűt az egészségügyi szakembernek felhelyeznie.Térd esetén az ajánlott tűméret 18–21 G.Az eljáráshoz használt tű méretéről az orvosnak kell meghoznia a végső döntést.Az egészségügyi szakembernek a Cingal® befecskendezése előtt meg kell győződnie az ízületi synovialis térbe való megfelelő bejutásról.

ELLENJAVALLATOK:

A Cingal® keresztkötött hialuronsavból, triamcinolon-hexacetonidból és inaktív összetevőkből áll.A következő már fennálló állapotok relatív vagy abszolút ellenjavallatai lehetnek a Cingal® alkalmazásának:

- a Cingal® hatóanyagával vagy a benne található segédanyagok valamelyikével szembeni túlérzékenység;
- a tervezett beadási hely bőrrégiójában fennálló fertőzések;
- az index ízület ismert fertőzése;
- ismert szisztémás vérzéses zavarok.
- gyenge populációk, beleértve a gyermekeket és a terhes vagy szoptató nőket.

A kiegészítő gyógyszerhatóanyag, a triamcinolon-hexacetonid az alábbi esetekben ellenjavallt:

- aktív tuberkulózis;
- herpes simplex keratitis;
- akut pszichózis;
- szisztémás mycosisok és parasitosisok (Strongyloides-fertőzések).

ÓVINTÉZKEDÉSEK

Általános:

- Az ízületi injekciókra általánosan vonatkozó óvintézkedések betartása ajánlott.
- A szeptikus folyamat kizárására elengedhetetlen a jelenlévő ízületi folyadék megfelelő vizsgálata.
- Kizárólag a gyógyszerek ízületi térbe juttatására elfogadott injekciós technikákban képzett egészségügyi szakemberek adhatják be a Cingal®-t ilyen formában.
- A synovialis teret nem szabad túltölteni. A kisízületek esetén, például a kezeknél, legfeljebb 1 ml-re van szükség.
- Ha a fájdalom fokozódik az injekció beadása közben, a befecskendezést abba kell hagyni, és a tűt ki kell húzni.
- A fájdalom helyi duzzanattal kísért jelentős növekedése, az ízületi mozgásterjedelem további szűkülése, a láz és a rossz közérzet szeptikus arthritisre utalnak.Ha ez a szövődmény bekövetkezik, és felállítják a szepszis diagnózisát, megfelelő antimikróbás kezelést kell kezdeni.
- Kizárólag egyszeri használatra. A fecskendő tartalmának ismételt felhasználása fertőzést eredményezhet, és növelheti a nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát.

Triamcinolon-hexacetonid

- A termék egy kortikoszteroidot tartalmaz, és ezért körültekintéssel kell használni az alábbi kórképekben szenvedő betegeknél:
  - szívelégtelenség, akut koszorúér-betegség;
  - hypertonia;
  - thrombophlebitis, thromboembolia;
  - myasthenia gravis;
  - osteoporosis;
  - gyomorfekély, diverticulitis, colitis ulcerosa, friss bélanastomosis;
  - exanthemás betegségek;
  - pszichózis;
  - Cushing-kór;
  - diabetes mellitus;
  - hypothyreosis;
  - veseelégtelenség, akut glomerulonephritis, krónikus nephritis;
  - cirrhosis;
  - olyan fertőzések, amelyek nem kezelhetők antibiotikumokkal;
  - metasztázisos carcinoma.
- Minden kortikoszteroid növelheti a kalciumkiválasztást.
- A készítmény nem adható be intravénásan, intraocularisan, epiduralisan vagy intrathecalisan.
- Az intraarticularis injekció nem adható be az ízületet vagy a környékét érintő aktív fertőzés jelenlétében.
- Különösen a feszülő ízületeken lévő terhelést kell csökkenteni az injekció beadása után azonnal, hogy elkerülhető legyen a túlterhelés.
- Ha a kezelés alatt súlyos reakció vagy akut fertőzés alakul ki a betegnél, a kezelést azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.
- Különös óvatossággal kell eljárni a bárányhimlővel, kanyaróval vagy más fertőző betegségekkel érintkező betegeknél, mivel bizonyos vírusfertőzések, például a bárányhimlő és kanyaró lefolyása különösen súlyos lehet a glükokortikoidokkal kezelt betegeknél.Különösen azok a személyek vannak kockázatnak kitéve, akik kórtörténetében nem szerepel a bárányhimlő és a kanyaró.Ha az ilyen személyek a
- triamcinolon-hexacetonid-kezelés alatt bárányhimlős vagy kanyarós betegekkel érintkeznek, szükség szerint meg kell fontolni a profilaktikus kezelést.
- Előfordulhatnak menstruációs zavarok, és a postmenopausalis nőknél megfigyeltek hüvelyi vérzést.Erről a lehetőségről tájékoztatni kell a nőbetegeket, de nem szabad ennek hatására elhanyagolni a megfelelő, javallott kivizsgálást.
- A termék szorbitolt tartalmaz. A nagyon ritka, örökletes fruktózintoleranciával rendelkező betegek ne használják ezt a terméket.
- A glükokortikoidok gyermekeknél a növekedés lassulását idézhetik elő.A Cingal® biztonságosságát gyermekek esetében nem igazolták.

Gyógyszerkölcsönhatások

- Amfotericin B injekció és káliumürítő szerek:A betegeket additív hypokalaemia gyanújával kell megfigyelni.
- Antikolinészterázok:Előfordulhat, hogy a gyógyszer antikolinészteráz-antagonista hatást fejt ki.
- Antikolinerg szerek (pl. atropin):Előfordulhat az intraocularis nyomás további növekedése.
- Oralis antikoagulánsok:A kortikoszteroidok fokozhatják vagy csökkenthetik az antikoaguláns hatást.Emiatt az oralis antikoagulánssal és kortikoszteroiddal egyidejűleg kezelt betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani.
- Antidiabetikus szerek (pl. szulfonilurea-származékok) és inzulin:A kortikoszteroidok növelhetik a vér glükózszintjét.A diabeteses betegeket monitorozni kell, különösen a kortikoszteroid-kezelés megkezdésekor és leállításakor, valamint a dózis módosításakor.
- Vérnyomáscsökkentők, a diuretikumokat is ideértve:Gyengülhet az artériás vérnyomást csökkentő hatás.
- Tuberculosis elleni gyógyszerek:Csökkenhet az izoniazid szérumkoncentrációja.
- Ciklosporin:Egyidejű alkalmazás esetén ez az anyag növelheti a ciklosporin és a kortikoszteroid aktivitását is.
- Digitalis-glikozidok:Az egyidejű alkalmazás fokozhatja a digitalis-toxicitás lehetőségét.
- Májenziminduktorok (pl. barbiturátok, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, primidon, aminoglutetimid):Fokozódhat a triamcinolon-hexacetonid metabolikus clearance-e.A beteget gondosan meg kell figyelni a triamcinolon-hexacetonid-hatás lehetséges csökkenése irányában, és az adagolást ennek megfelelően módosítani kell.
- Humán növekedési hormon (szomatropin):A hosszú távú triamcinolon-hexacetonid-kezelés során bekövetkezhet a növekedésserkentő hatás gátlása.
- Ketokonazol:A kortikoszteroid clearance-e csökkenhet, ami a hatás fokozódásához vezethet.
- Nem depolarizáló izomrelaxánsok:A kortikoszteroidok csökkenthetik vagy fokozhatják a neuromuscularis gátló hatást.
- Nemszteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID-ok):A kortikoszteroidok növelhetik a NSAID-okkal kapcsolatba hozható gastrointestinalis vérzések és fekélyek incidenciáját és/vagy súlyosságát.A kortikoszteroidok csökkenthetik a szalicilátszintet is a szérumban, gyengítve ezáltal a szer hatásosságát.Ugyanakkor a kortikoszteroidkezelés megszakítása nagy dózisú szalicilátkezelés alatt szalicilláttoxicitáshoz vezethet.Óvatosan kell eljárni hypoprothrombinaemiás betegeknél az acetilszalicilsav és kortikoszteroidok együttes alkalmazásakor.
- Ösztrogének, az oralis fogamzásgátlókat is ideértve:A kortikoszteroid felezési ideje és koncentrációja megemelkedhet, a clearance-e pedig csökkenhet.
- Pajzsmirigygyógyszerek:Az adrenokortikoid szerek metabolikus clearance-e hypothyreosisos betegeknél csökken, hyperthyreosisos betegeknél pedig fokozódik.A beteg pajzsmirigystátuszának változása az adrenokortikoidok adagolásának módosítását teheti szükségessé.
- Oltások:A kortikoszteroid kezelésben részesülő betegek oltásakor neurológiai szövődmények fordulhatnak elő, illetve elmaradhat az ellenanyagválasz.
- A QT intervallum megnyúlását okozó vagy torsade de pointes típusú arrhythmiát kiváltó gyógyszerek:
- A triamcinolon-hexacetonid és az la osztályba tartozó antiarrhythmiás szerek, például a dizopiramid, kinidin és prokainamid, vagy más II. osztályba tartozó antiarrhythmiás szerek, például az amiodaron, bepridil és szotalol együttes alkalmazása nem javallott.
- Különös óvatosság szükséges az alábbi szerekkel való együttes alkalmazáskor: fenotiazinok, triciklikus antidepresszánsok, terfenadin és asztemizol, vinkamin, iv. eritromicin, halofantrin, pentamidin és szultoprid.
- Az elektrolitzavarokat – mint például hypokalaemiát (káliumürítő diuretikumok, iv. amfotericin B és bizonyos hashajtók), hypomagnesaemiát és súlyos hypocalcaemiát – okozó szerek együttes alkalmazása nem javallott.
- Kölcsönhatás a laboratóriumi tesztekkel: A kortikoszteroidok kölcsönhatásba léphetnek a bakteriális fertőzést kimutató nitro-kék tetrazolium teszttel, amely így álnegatív eredményt adhat.
- A sportolókat tájékoztatni kell arról, hogy ez a kiegészítő gyógyszerhatóanyagot tartalmazó orvosi eszköz olyan összetevőt is tartalmaz (triamcinolon-hexacetonid), amely pozitív eredményt adhat a doppingteszteken.

Fertilitás, terhesség és szoptatás

- A Cingal® biztonságosságát terhes és szoptató nők esetében nem igazolták.
- Fertilitás, terhesség és szoptatás:A triamcinolon átlép a placentán.Állatkísérletek szerint a kortikoszteroidok teratogén hatásúak.Humán szempontból ennek jelentősége nem pontosan ismert, de mindez idáig a kortikoszteroidok alkalmazása nem fokozta a malformációk előfordulását.A készítményt csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha az anya előnye egyértelműen nagyobb a magzatot érő kockázatnál. A triamcinolon-hexacetonid kiválasztódik a humán anyatejbe, de a terápiás dózisban valószínűleg nincs hatással a gyermekre. A kortikoszteroid kezelés hatására menstruációs zavarok és amenorrhoea alakulhat ki.

Nemkívánatos hatások

A hialuronsavval kapcsolatos hatások

A hialuronsav a szervezet szöveteinek természetes alkotóeleme.A Cingal® alapos vizsgálatokon ment keresztül annak meghatározására, hogy minden tétel megfeleljen a termék minőségi követelményeinek.Alkalmanként megfigyeltek enyhe-középsúlyos átmeneti duzzanatot és kellemetlen érzést a hialuronsav-készítmények intraarticularis beadását követően.A különböző anyagok ízületekbe adásakor fennáll a fertőzés veszélye.

A triamcinolon-hexacetoniddal kapcsolatos hatások

A mellékhatások értékelése az alábbi gyakorisági kategóriák felhasználásával készül:

nagyon gyakori (≥1/10)
gyakori (≥1/100 – <1/10)
nem gyakori (≥1/1000 – < /100)
ritka (≥1/10 000 – <1/1000)
nagyon ritka (<1/10 000)
nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

A nemkívánatos hatások előfordulása a dózistól és a kezelés időtartamától függ.A szisztémás nemkívánatos hatások előfordulása ritka, de az ismételt periarticularis injekció hatására bekövetkezhetnek.Más intraarticularis szteroidkezeléshez hasonlóan megfigyeltek átmeneti adrenokortikális szuppressziót az injekció beadását követő első héten.Ez a hatás kifejezettebb az egy időben alkalmazott kortikotropin és orális szteroidok mellett.

Immunrendszeri zavarok
Nagyon ritka: anafilaxiás típusú reakciók
Nem ismert: fertőzések exacerbációja vagy maszkolása

Endokrin zavarok
Nem ismert: szabálytalan menstruáció, amenorrhoea és postmenopausalis hüvelyi vérzés; hirsutismus; Cushing-kóros állapot kialakulása; az adrenocortex és az agyalapi mirigy másodlagos reakcióhiánya, különösen stressz alatt (pl. trauma, műtét vagy betegség); csökkent szénhidrát-tolerancia; látens diabetes mellitus manifesztációja

Pszichiátriai zavarok
Nem ismert: insomnia; meglévő pszichiátriai tünetek exacerbációja; depresszió (esetenként súlyos); euphoria; hangulatingadozások; pszichotikus tünetek

Idegrendszeri zavarok
Ritka: szédülés
Nem ismert: megnövekedett intracranialis nyomás papillo-oedemával (pseudotumor cerebri) rendszerint a kezelést követően; fejfájás

Szembántalmak
Nem ismert: posterior subcapsularis cataracta; fokozott szembelnyomás; glaucoma

Szív rendellenességek
Nem ismert: szívelégtelenség; arrhythmiák

Érrendszeri rendellenességek
Nagyon ritka: thromboembolia
Nem ismert: hypertonia

Gyomor-bélrendszeri zavarok
Nem ismert: peptikus fekély lehetséges következményes perforatióval és vérzéssel; pancreatitis

A bőr és a bőr alatti szövet rendellenességei
Nagyon ritka: hyperpigmentatio vagy hypopigmentatio
Nem ismert: sebgyógyulási zavarok; vékony és sérülékeny bőr; petechiák és ecchymosisok; arcerythema; fokozott verejtékezés; purpura; striák; aknészerű kiütések; csalánkiütés; kiütés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet rendellenességei
Nagyon ritka: calcinosis; ínszakadás
Nem ismert: izomtömegvesztés; osteoporosis; a femur- és a humerusfej asepticus necrosisa; spontán törés; Charcot-szerű arthropathia

Vese- és húgyúti rendellenességek
Nem ismert: negatív nitrogén egyensúly fehérjekatabolizmus miatt

Általános zavarok, az alkalmazás helyén fellépő reakciók
Gyakori: A helyi reakciók közé tartozik a steril tályog, injekció beadása után tapasztalható erythema, fájdalom, gyulladás és necrosis az injekció beadási helyén.
Ritka: A túl nagy dózisban vagy túl gyakran, egy helyre beadott injekció hatására helyi subcutan atrophia alakulhat ki, ami a gyógyszer tulajdonságainak köszönhetően csak több hónap alatt áll helyre.

Hatásmechanizmus

A hialuronsav (HA) a glükózaminoglikán családba tartozó összetett cukor.A HA az extracelluláris mátrix egyik fő összetevője, és nagy koncentrációban található az ízületek synovialis folyadékában.A hialuronsav természetéből fakadóan biokompatibilis, és a lebomlása normál élettani folyamatok során történik.A HA felelős a synovialis folyadék viszkoelasztikus tulajdonságaiért.Az osteoarthritises ízület synovialis folyadéka alacsonyabb koncentrációban tartalmaz HA-t, és a HA molekulatömege is kisebb, mint az egészséges ízületekben.A nátrium-hialuronát viszkoelasztikus pótló készítményt igazoltan jól tolerálták az osteoarthritises ízületek, hatására csökkent a fájdalom és javult az ízület funkciója a kenés és a mechanikai támasz biztosítása által.

A kiegészítő triamcinolon-hexacetonid kortikoszteroid intraarticularis injekciókban, osteoarthritises ízületeknél alkalmazva gyulladáscsökkentő hatással bír, és rövid távú fájdalomcsillapítást biztosít.

ÖSSZETEVŐK

A Cingal® steril szuszpenzió az alábbi összetevőket tartalmazza:

Összetevő	Névleges mennyiség (%)
Injekcióhoz való víz	QS
Keresztkötött HA	2,20%
Dibázikus nátrium-foszfát	0,15%
Monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát	0,03%
Triamcinolon-hexacetonid	0,45%
Poliszorbát 80	0,22%
Szorbitol	5,30%
Összesen	100,00%

TÁROLÁS ÉS KEZELÉS

2–25°C között tárolandó. Fagyástól védve tartandó.A lehűtött Cingal®-t használat előtt hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni (nagyjából 20–45 perc).

FIGYELEM! Az eszköz kizárólag orvos felügyelete alatt forgalmazható vagy használható fel.

Gyártó:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
Amerikai Egyesült
Államok

EC REP
EU felhatalmazott képviselet:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Olaszország

INSTRUKCJA STOSOWANIA

PL

NAZWA: Cingal®, usieciowany kwas hialuronowy z heksacetonidem triamcynolonu jako substancją pomocniczą

SPOSÓB DOSTARCZANIA

Cingal® to sterylny preparat dostarczany w szklanej jednorazowej strzykawce o poj. 4,0 ml. Każdy ml preparatu Cingal® zawiera 22 mg/ml usieciowanego kwasu hialuronowego (HA) i 4,5 mg/ml heksacetonidu triamcynolonu (TH) jako substancji pomocniczej, jak również składniki nieaktywne. Zawarty w Cingal® kwas hialuronowy jest wytworzony drogą fermentacji bakteryjnej i jest usieciowany przy użyciu zastrzeżonego chemicznego czynnika sieciującego. Uwaga: zawartość strzykawki jest sterylna, natomiast tacka produktu nie jest wyjałowiona.

OPIS

Cingal® jest białawym, nieprzezroczystym, jałowym, przeznaczonym do jednorazowego użytku roztworem usieciowanego żelu kwasu hialuronowego (HA) i heksacetonidu triamcynolonu (TH) – kortykosteroidu – jako substancji pomocniczej. Cingal® jest substancją biokompatybilną i niepirogenną. Pomiędzy zawartym w preparacie Cingal® usieciowanym kwasem hialuronowym i heksacetonidem triamcynolonu nie zachodzi fizyczna ani chemiczna interakcja, ponieważ zmikronizowane cząstki heksacetonidu triamcynolonu są zawieszone w wiskoelastycznym żelu kwasu hialuronowego i pozostają w produkcie jako osobna faza stała.

ZASTOSOWANIE

Preparat Cingal® zawierający usieciowany kwas hialuronowy i heksacetonid triamcynolonu jako substancję pomocniczą ma postać jednorazowego zastrzyku dostawowego podawanego do jamy maziowej ludzkiego stawu kolanowego w celu złagodzenia objawów osteoartrozy.

WSKAZANIA

Cingal® jest wskazany do stosowania jako suplement wiskoelastyczny lub środek zastępujący maź stawową w stawach kolanowych u ludzi. Cingal® doskonale nadaje się do szybkiego i długotrwałego łagodzenia objawów dysfunkcji stawu kolanowego u ludzi, w tym osteoartrozy. Działanie preparatu Cingal® polega na długotrwałym łagodzeniu objawów dzięki właściwościom smarującym oraz mechanicznym wsparciu uzupełnionym tymczasowym łagodzeniem bólu dzięki działaniu heksacetonidu triamcynolonu.

INSTRUKCJA STOSOWANIA

Wymaganą ilość preparatu Cingal® wstrzykuje się do wybranej przestrzeni stawowej przy użyciu jałowej, jednorazowej igły podskórnej odpowiedniego rozmiaru. Jałowa igła musi zostać nałożona na strzykawkę z preparatem Cingal® przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, z zastosowaniem przyjętych w danym ośrodku technik aseptycznych. W przypadku iniekcji do stawu kolanowego zaleca się użycie igły o rozmiarze 18-21. Ostateczną decyzję dotyczącą doboru igły do określonego zabiegu podejmuje lekarz. Przed wstrzyknięciem preparatu Cingal® lekarz musi upewnić się, że igła została prawidłowo wkłuta do przestrzeni maziowej.

PRZECIWWSKAZANIA

W skład preparatu Cingal® wchodzi usieciowany kwas hialuronowy, heksacetonid triamcynolonu oraz składniki nieaktywne. Względnym lub bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Cingal® mogą być następujące, wcześniej zaistniałe stany:

- nadwrażliwość na substancje aktywne lub jakiekolwiek substancje pomocnicze zawarte w preparacie Cingal®;
- wcześniej zaistniałe infekcje skóry w okolicy miejsca planowanego wstrzyknięcia;
- stwierdzona infekcja stawów, które mają zostać poddane zabiegowi;
- stwierdzone ogólnoustrojowe zaburzenia krzepliwości.
- przynależność do bardziej narażonych populacji – dzieci, kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Przeciwwskazaniem do stosowania dodatkowej substancji leczniczej, heksacetonidu triamcynolonu, są następujące stany:

- aktywna gruźlica;
- opryszczkowe zapalenie rogówki;
- ostre psychozy;
- układowe grzybice i zasiedlenie przez pasożyty (zainfekowanie węgorkiem).

OSTRZEŻENIA

Ogólne:

- Zaleca się środki ostrożności typowe dla wszelkich procedur iniekcji dostawowych.
- Odpowiednie zbadanie płynu stawowego w celu wykluczenia procesu zakaźnego.
- Zastrzyki preparatu Cingal® powinien wykonywać tylko personel medyczny przeszkolony w zakresie przyjętych technik wstrzykiwania środków do przestrzeni stawowych.
- Nie należy przepełniać przestrzeni stawowej. Do małych stawów, takich jak stawy rąk, należy wprowadzić nie więcej niż 1 ml.
- W przypadku nasilenia się bólu w trakcie wstrzykiwania środka zabieg należy przerwać i wyciągnąć igłę.
- Wyraźne nasilenie się bólu, któremu towarzyszy lokalna opuchlizna, dalsze ograniczenie zakresu ruchu stawu, gorączka i złe samopoczucie sugerują infekcyjne zapalenie stawu. Jeżeli wystąpi to powikłanie oraz potwierdzone zostanie rozpoznanie sepsy, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.
- Tylko do jednorazowego użytku; ponowne użycie zawartości strzykawki może skutkować infekcją oraz zwiększyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Heksacetonid triamcynolonu

- Produkt ten zawiera kortykosteroid i w związku z tym należy zachować ostrożność stosując go u pacjentów z takimi stanami jak:
  - niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy;
  - nadciśnienie;
  - zakrzepowe zapalenie żył, choroba zakrzepowo-zatorowa;
  - miastenia rzekomoporaźna;
  - osteoporoza;
  - wrzód żołądka, zapalenie uchyłka, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, ostatnio przebyte zespolenie jelitowe;
  - schorzenia wysypkowe;
  - psychoza;
  - zespół Cushinga;
  - cukrzyca;
  - niedoczynność tarczycy;
  - niewydolność nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych, przewlekłe zapalenie nerek;
  - marskość wątroby;
  - infekcje, których nie można leczyć antybiotykami;
  - nowotwór przerzutowy.
- Wszystkie kortykosteroidy mogą nasilić wydalanie wapnia.
- Produktu nie wolno podawać dożylnie, wewnątrzgałkowo, nadtwardówkowo ani dooponowo.
- Wstrzyknięcia dostawowego nie należy wykonywać w przypadku obecności aktywnej infekcji w stawach lub ich okolicy.
- Natychmiast po wstrzyknięciu należy zmniejszyć w szczególności obciążenie poddanych nadmiernemu wysiłkowi stawów, aby uniknąć ich przeciążenia.
- Jeżeli podczas leczenia u pacjenta pojawi się silna reakcja lub ostra infekcja, należy przerwać leczenie i zastosować odpowiednią terapię.
- Należy zachować ostrożność w przypadku narażenia na kontakt z ospą wietrzną, odrą lub innymi zakaźnymi chorobami, ponieważ przebieg pewnych chorób wirusowych, takich jak ospa wietrzna i odra, może być szczególnie ciężki u pacjentów leczonych glukokortykosteroidami. W szczególności zagrożone są osoby, które w przeszłości nie były zakażone ospą wietrzną lub odrą. Jeżeli osoby te podczas leczenia heksacetonidem triamcynolonu będą miały kontakt z chorymi na ospę wietrzną lub odrę, należy zastosować terapię zapobiegawczą.
- Mogą wystąpić nieregularności miesiączkowania, a u kobiet w okresie pomenopauzalnym zaobserwowano występowanie krwawień z pochwy. O możliwości tej należy informować pacjentki, lecz nie powinno to powstrzymywać od wykonania odpowiednich badań zgodnie ze wskazaniami.
- Produkt ten zawiera sorbitol. Pacjenci z bardzo rzadko występującym problemem dziedzicznym, jakim jest nietolerancja fruktozy, nie powinni używać tego produktu.
- Glukokortykosteroidy mogą spowodować zahamowanie procesu wzrostu u dzieci. Bezpieczeństwo stosowania preparatu Cingal® u populacji pediatrycznej nie zostało ustalone.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

- Zastrzyki amfoterycyny B i środki obniżające poziom potasu: pacjentów należy monitorować pod kątem hipokaliemii.
- Antycholinoesterazy: preparat może hamować działanie antycholinoesteraz.
- Leki antycholinergiczne (np. atropina): istnieje możliwość dodatkowego zwiększenia się ciśnienia wewnątrzgałkowego.
- Antykoagulanty doustne: kortykosteroidy mogą wzmóc lub zmniejszyć efekty działania antykoagulantów. Z tego powodu pacjentów przyjmujących doustne antykoagulanty i kortykosteroidy należy ściśle monitorować.
- Leki przeciwcukrzycowe (np. pochodne sulfonylomocznika) i insulina: kortykosteroidy mogą spowodować podwyższenie poziomu glukozy we krwi. Pacjentów z cukrzycą należy monitorować, w szczególności w momencie rozpoczęcia i przerwania leczenia kortykosteroidami oraz przy zmianie dawki.
- Leki przeciwnadciśnieniowe, w tym diuretyki: może nastąpić obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.
- Leki przeciwgruźlicze: może nastąpić obniżenie stężenia izoniazydu w surowicy krwi.
- Cyklosporyna: przy jednoczesnym stosowaniu preparat ten może powodować wzrost aktywności cyklosporyny i kortykosteroidów.
- Glikozydy naparstnicy: jednoczesne podawanie może spowodować zwiększenie prawdopodobieństwa toksyczności naparstnicy.
- Preparaty indukujące enzymy wątrobowe (np. barbiturany, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, prymidon, aminoglutetymid): może nastąpić wzrost klirensu metabolicznego heksacetonidu triamcynolonu. Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem możliwego zmniejszenia efektów działania heksacetonidu triamcynolonu i na tej podstawie odpowiednio dostosowywać dawkę.
- Ludzki hormon wzrostu (somatropina): długotrwała terapia z zastosowaniem heksacetonidu triamcynolonu może spowodować zahamowanie działania pobudzającego wzrost.
- Ketokonazol: może nastąpić obniżenie klirensu kortykosteroidów, czego skutkiem będzie spotęgowane działanie.
- Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie: kortykosteroidy mogą zmniejszyć lub spotęgować blokadę nerwowo-mięśniową.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): kortykosteroidy mogą spowodować zwiększenie częstości występowania i/lub nasilenia krwawienia żołądkowo-jelitowego i owrzodzenia związanego z NLPZ. Kortykosteroidy mogą również spowodować obniżenie poziomu salicylanów w surowicy krwi i tym samym obniżyć skuteczność tych leków. Na odwrót, przerwanie leczenia kortykosteroidami w trakcie leczenia wysokimi dawkami salicylanów może wywołać toksyczność salicylanów. W przypadku pacjentów z niedoborem protrombiny we krwi należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów.
- Estrogeny, w tym doustne środki antykoncepcyjne: może nastąpić wydłużenie okresu półtrwania i wzrost stężenia kortykosteroidów oraz obniżenie klirensu.
- Leki tarczycowe: u pacjentów z niedoczynnością tarczycy następuje zmniejszenie, a u pacjentów z nadczynnością tarczycy zwiększenie metabolicznego klirensu adrenokortykosteroidów. Zmiany w stanie tarczycy u pacjenta mogą wymagać dostosowania dawki adrenokortykosteroidów.
- Szczepionki: szczepienia pacjentów przyjmujących kortykosteroidy mogą spowodować powikłania neurologiczne oraz zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał.
- Leki wydłużające odstęp QT lub wywołujące wielokształtny częstoskurcz komorowy:
- nie jest zalecana jednoczesna terapia heksacetonidem triamcynolonu i lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia, takimi jak dyzopiramid, chinidyna i prokainamid, lub innymi lekami przeciwarytmicznymi klasy II, takimi jak amiodaron, bepridyl i sotalol.
- Wymagana jest ogromna ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania fenotiazyn, antydepresantów trójcyklicznych, terfandyny i astemizolu, winkaminy, wlewu erytromycyny, halofantryny, pentamidyny i sultoprydu.
- Nie zaleca się łączenia ze środkami powodującymi zaburzenia elektrolityczne, takie jak hipokaliemia (diuretyki obniżające poziom potasu, amfoterycyna B do wlewu i niektóre środki przeczyszczające), hipomagnezemia i silna hipokalcemia.
- Interakcje z badaniami laboratoryjnymi – kortykosteroidy mogą zakłócać test pod kątem infekcji bakteryjnej z użyciem błękitu nitrotetrazoliowego, czego skutkiem mogą być fałszywie ujemne wyniki.
- Sportowcy powinni być poinformowani, że ten produkt medyczny z pomocniczą substancją leczniczą zawiera składnik (heksacetonid triamcynolonu), który może spowodować pozytywny wynik testów antydopingowych.

Płodność, ciąża i laktacja

- Bezpieczeństwo stosowania preparatu Cingal® u kobiet w ciąży i karmiących nie zostało ustalone.
- Płodność, ciąża i laktacja: triamcynolon przenika do łożyska. W badaniach prowadzonych na zwierzętach kortykosteroidy wykazały działanie teratogenne. Znaczenie tego faktu w odniesieniu do ludzi nie jest dokładnie znane, ale jak dotąd stosowanie kortykosteroidów nie wykazało wzrostu częstości występowania deformacji. Produkt należy stosować podczas ciąży tylko wtedy, gdy korzyści dla matki są wyraźnie większe niż zagrożenie dla płodu. Heksacetonid triamcynolonu przenika do mleka matki, ale podawany w dawkach leczniczych nie powinien wywierać żadnego negatywnego wpływu na dziecko. Terapia kortykosteroidami może powodować zaburzenia miesiączkowania i zanik miesiączki.

Działania niepożądane

Działania związane z kwasem hialuronowym

Kwas hialuronowy jest naturalnie występującym składnikiem w tkankach organizmu ludzkiego. Preparat Cingal® poddawany jest skrupulatnym testom mającym na celu sprawdzenie, czy każda partia spełnia wymagania w zakresie jakości produktu. W rzadkich przypadkach po zabiegu dostawowego wstrzyknięcia środków z kwasem hialuronowym obserwowano przejściowy obrzęk i dyskomfort o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Zabiegi wstrzykiwania substancji do stawów wiążą się z ryzykiem wystąpienia infekcji.

Działania związane z heksacetonidem triamcynolonu

Dla celów oceny reakcji niepożądanych stosowane są następujące terminy dotyczące częstości występowania:

bardzo częste (≥1/10)
częste (≥1/100 do <1/10)
niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100)
rzadkie (≥1/10000 do <1/1000)
bardzo rzadkie (<1/10000)
o nieznanej częstości występowania (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane są zależne od dawki i czasu trwania leczenia. Ogólnoustrojowe działania niepożądane występują rzadko, ale mogą pojawić się w wyniku wielokrotnych iniekcji okołostawowych. Podobnie jak w przypadku innych dostawowych terapii steroidami, w pierwszym tygodniu po iniekcji zaobserwowano przejściowe zahamowanie czynności kory nadnerczy. Działanie to jest spotęgowane, jeżeli jednocześnie stosowana jest kortykotropina lub steroidy doustne .

Zaburzenia układu odpornościowego
Bardzo rzadkie: reakcje anafilaktyczne
O nieznanej częstości występowania: zaostrzenie lub zamaskowanie infekcji

Zaburzenia endokrynologiczne
O nieznanej częstości występowania: nieregularne miesiączki, zanik miesiączki i krwawienie z pochwy w okresie pomenopauzalnym, nadmierne owłosienie, rozwinięcie się zespołu Cushinga, wtórny brak reakcji ze strony kory nadnerczy i przysadki mózgowej, zwłaszcza w okresach stresu (np. wskutek urazu, zabiegu chirurgicznego i choroby), zmniejszona tolerancja na węglowodany, objawy cukrzycy utajonej

Zaburzenia psychiatryczne
O nieznanej częstości występowania: bezsenność, nasilenie się istniejących objawów psychiatrycznych, depresja (czasem silna), euforia, huśtawka nastrojów, objawy psychotyczne

Zaburzenia systemu nerwowego
Rzadkie: zawroty głowy
O nieznanej częstości występowania: zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego z tarczą zastoinową (rzekomy guz mózgu) zazwyczaj po terapii, ból głowy

Zaburzenia wzroku
O nieznanej częstości występowania: zaćma podtorebkowa tylna, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskra

Zaburzenia kardiologiczne
O nieznanej częstości występowania: niewydolność serca, arytmia

Zaburzenia naczyniowe
Bardzo rzadkie: choroba zakrzepowo-zatorowa
O nieznanej częstości występowania: nadciśnienie

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
O nieznanej częstości występowania: choroby wrzodowe z możliwością perforacji i krwotoku, zapalenie trzustki

Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej
Bardzo rzadkie: przebarwienia lub odbarwienia
O nieznanej częstości występowania: upośledzone gojenie się ran, cienka i delikatna skóra, wybroczyny, rumień na twarzy, zwiększona potliwość, plamica, rozstępy, pojawienie się trądziku, pokrzywka, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadkie: wapnica, zerwanie ścięgien
O nieznanej częstości występowania: utrata masy mięśniowej, osteoporoza, aseptyczna martwica głowy kości ramiennej i udowej, samorzutne złamania, objawy podobne do stawu Charcota

Zaburzenia nerek i układu moczowego
O nieznanej częstości występowania: ujemny bilans azotowy z powodu katabolizmu białek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu wstrzyknięcia
Częste: reakcje miejscowe obejmują jałowe ropnie, rumień po wstrzyknięciu, ból, obrzęk i martwicę w miejscu wstrzyknięcia.
Rzadkie: nadmierne dawki lub zbyt częste wstrzykiwanie w tym samym miejscu może powodować miejscową podskórną atrofię, która ze względu na właściwości leku powróci do normy dopiero po upływie kilku miesięcy.

Mechanizm działania

Kwas hialuronowy (HA) to złożony cukier z grupy glikozaminoglikanów. Kwas hialuronowy jest głównym składnikiem macierzy pozakomórkowej i znajduje się w dużym stężeniu w mazi stawowej w stawach. Kwas hialuronowy jest z natury biokompatybilny, a ścieżka jego degradacji jest zgodna z normalnymi procesami fizjologicznymi. Kwas hialuronowy odpowiada za wiskoelastyczne właściwości mazi stawowej. Maź stawowa w stawach objętych chorobą zwyrodnieniową zawiera niższe stężenie kwasu hialuronowego, przy czym masa cząsteczkowa kwasu hialuronowego jest niższa niż ma to miejsce w przypadku zdrowych stawów. Wykazano, że produkty poprawiające właściwości wiskotyczne zawierające hialuronian sodu są dobrze tolerowane przez objęte chorobą zwyrodnieniową stawy maziówkowe oraz że łagodzą one ból i poprawiają funkcjonowanie stawów poprzez właściwości smarujące i zapewnienie wsparcia mechanicznego.

Będący substancją pomocniczą heksacetonid triamcynolonu stosowany w postaci zastrzyku dostawowego w objętych chorobą zwyrodnieniową stawach działa jako środek przeciwzapalny zapewniający tymczasowe złagodzenie bólu.

SKŁADNIKI

Jałowy roztwór Cingal® zawiera następujące składniki:

Składnik	Ilość nominalna (%)
Woda do wstrzyknięć	QS
Usieciowany kwas hialuronowy (HA)	2,20%
Dwuzasadowy fosforan sodu	0,15%
Jednozasadowy fosforan sodu, jednowodny	0,03%
Heksacetonid triamcynolonu	0,45%
Polisorbat 80	0,22%
Sorbitol	5,30%
Łącznie	100,00%

PRZECHOWYWANIE I OBCHODZENIE SIĘ Z PRODUKTEM

Przechowywać w temperaturze od 2 do 25°C. Chronić przed zamarznięciem. Przed użyciem należy odczekać, aż przechowywany w lodówce preparat Cingal® osiągnie temperaturę pokojową (około 20 do 45 minut).

UWAGA: wyrób przeznaczony do sprzedaży i użytku wyłącznie przez lekarzy lub pod ich nadzorem.

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

EC REP
Upoważniony przedstawiciel na terenie UE:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Włochy

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

BG

НАИМЕНОВАНИЕ: Cingal®, Кръстосано-свързана хиалуронова киселина със спомагателен триамцинолон хексацетонид

ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И ОПАКОВКА:

Cingal® е стерилен препарат, доставен в еднократна стъклена спринцовка, съдържаща 4,0 mL. Всеки милилитър Cingal® съдържа 22 mg/mL кръстосано-свързана хиалуронова киселина (ХК) и 4,5 mg/mL спомагателен триамцинолон хексацетонид (ТХ), както и неактивни съставки. Хиалуроновата киселина в Cingal® се получава от бактериална ферментация и е кръстосано свързана с патентован кръстосано свързващ химически агент.
Забележка: Съдържанието на спринцовката е стерилно, поставката на продукта не е стерилна.

ОПИСАНИЕ:

Cingal® е почти бяла, непрозрачна, стерилна суспензия за еднократна употреба на кръстосано-свързан ХК гел и допълнителен кортикостероид ТХ. Cingal® е биосъвместим и непирогенен. Кръстосано-свързаните ХК и ТХ в Cingal® не си взаимодействат физически или химически, тъй като микронизирани частици от ТХ се суспендират във вискоеластичния ХК гел и се намират в продукта като отделна солидна фаза.

ПРИЛОЖЕНИЕ:

Кръстосаносвързаната хиалуронова киселина със спомагателен триамцинолон хексацетонид Cingal® е еднократна, вътреставна инжекция в синовиалната кухина на човешката колянна става за облекчаване на симптомите на остеоартрит.

ПОКАЗАНИЯ:

Cingal® е предназначена за употреба като вискоеластична добавка или заместител на синовиалната течност в човешките колянни стави. Cingal® е подходяща за бързо и дългосрочно облекчаване на симптомите на дисфункция на човешките колянни стави като остеоартрит. Действията на Cingal® са дългосрочно облекчаване на симптомите посредством смазване и механично укрепване, съпроводено с краткосрочно облекчаване на болките с триамцинолон хексацетонид.

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА:

Cingal® се инжектира в съответното ставно пространство със стерилна, еднократна игла за подкожни инжекции с подходящ размер. Стерилната игла трябва да бъде прикачена към спринцовката със Cingal® от медицинско лице по асептичен метод, утвърден от здравно заведение. За инжектиране в коляното се препоръчва да се използват игли с размер 18-21. Окончателният избор на игла за процедурите се прави от лекаря. Преди да инжектира Cingal®, медицинското лице трябва да се увери, че иглата е правилно въведена в ставното синовиално пространство.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Cingal® се състои от кръстосано-свързана хиалуронова киселина, триамцинолон хексацетонид и неактивни съставки. Следните съществуващи заболявания могат да представляват абсолютни или относителни противопоказания за употребата на Cingal®:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някой от пълнителите, съдържащи се в Cingal®
- Съществуваща инфекция на кожата около планувано място на инжектиране
- Съществуваща инфекция на най-болезнената става
- Съществуващи системни нарушения на кръвосъсирването
- Слаби популации, включително деца и бременни или кърмещи жени

Спомагателното медицинско вещество триамцинолон хексацетонид е противопоказно в следните случаи:

- активна туберкулоза
- херпес симплекс кератит
- остра психоза
- системни микози и паразитози (стронгилоидни инфекции)

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Общи предпазни мерки:

- Препоръчват се обичайните предпазни мерки, които се взимат при инжектиране на вещества в ставите.
- Всяка налична течност в ставата трябва да се изследва внимателно, за да се изключи септичен процес.
- Само медицински лица, обучени да прилагат одобрени процедури за инжектиране на лекарства в ставните пространства, трябва да инжектират Cingal® за това приложение.
- Синовиалното пространство не трябва да се препълва. При т.н. малки стави, като на ръцете, не са необходими повече от 1 мл.
- Ако по време на инжектиране болката се увеличи, инжектирането трябва да се спре и иглата трябва да се изтегли.
- Значително увеличаване на болката придружено от локален оток, по-нататъшно ограничаване на движението на ставата, висока температура и физическо неразположение са симптоми, показатели за наличието на септичен артрит. Ако възникне това усложнение и диагнозата сепсис се потвърди, трябва да се приложи подходяща антимикробна терапия.
- Само за еднократна употреба; повторна употреба на съдържанието на спринцовката може да доведе до инфекция и увеличаване на нежеланите събития.

Триамцинолон хексацетонид

- Този продукт съдържа кортикостероид и затова трябва да се използва внимателно при пациенти, страдащи от следните заболявания:
  - сърдечна недостатъчност, остра исхемична болест на сърцето,
  - хипертония,
  - тромбофлебит, тромбоемболия,
  - миастения гравис,
  - остеопороза,
  - стомашна язва, дивертикулит, язвен колит, неотдавнашна чревна анастомоза,
  - обриви в резултат на инфекция,
  - психоза,
  - синдром на Кушинг,
  - захарен диабет,
  - хипотиреоидизъм,
  - бъбречна недостатъчност, остър гломерулонефрит, хроничен нефрит,
  - цироза,
  - инфекции, които не могат да се лекуват с антибиотици,
  - метастазирал карцином.
- Всички кортикостероиди могат да увеличат калция в урината.
- Продуктът не трябва да се прилага интравенозно, вътреочно, епидурално или интратекално.
- Не трябва да се поставя вътреставна инжекция в присъствието на активна инфекция в или близо до ставите.
- Непосредствено след инжекцията трябва да се облекчи натоварването на ставите, особено на напрегнатите стави, за да се избегне претоварване.
- Ако по време на лечение, пациентът развие сериозни реакции или остри инфекции, лечението трябва да бъде спряно и заменено с подходящо лечение.
- Трябва да се внимава в случай на излагане на варицела, морбили или други заразни болести, тъй като протичането на специфични вирусни заболявания, като варицела и морбили, може да бъде особено тежко при пациенти, лекувани с глюкокортикоиди. На особен риск са изложени лица, които не са боледували от варицела или морбили. Ако по време на лечението си с триамцинолон хексацетонид тези лица влязат в контакт със страдащи от варицела или морбили, трябва да се приложи подходящо профилактично лечение.
- Могат да възникнат менструални нарушения, а при жени в менопауза е наблюдавано вагинално кървене. Тази възможност трябва да се спомене на пациентите от женски пол, но не трябва да пречи да се проведат подходящи изследвания.
- Този продукт съдържа сорбитол. Пациенти с много редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да използват този продукт.
- Глюкокортикоидите могат да предизвикат потискане на растежа при децата. Не е установено дали и доколко Cingal® е безопасен при децата.

Взаимодействие с други медицински продукти

- Инжектиране с амфотерицин B и агенти за намаляване на калий: Пациентите трябва се наблюдават за развитие на хипокалиемия в резултат на действието на комбинацията от лекарства.
- Антихолинестерази: Ефектът на антихолинестеразния агент може да се обостри.
- Антихолинергични средства (например, атропин): Възможно е допълнително повишаване на вътреочното налягане.
- Антикоагуланти, перорални: Кортикостероидите могат да усилят, или намалят антикоагулантния ефект. Поради тази причина, пациентите, приемащи орални антикоагуланти и кортикостероиди трябва да се наблюдават особено внимателно.
- Средства против диабет (напр. сулфонилурейни производни) и инсулин: Кортикостероидите могат да повишат нивото на глюкозата в кръвта. Пациентите с диабет трябва да се наблюдават, особено при започване и спиране на лечението с кортикостероиди и при промяна на дозата.
- Антихипертензивни средства, включително диуретици: Може да се ограничи степента на спадане на артериалното кръвно налягане.
- Лекарства за лечение на туберкулоза: Могат да се понижат серумните концентрации на изониазид.
- Циклоспорин: Когато се взима едновременно, това вещество може да доведе до увеличаване на активността както на циклоспорина, така и на кортикостероидите.
- Сърдечни гликозиди: Едновременното приложение може да увеличи вероятността от дигиталисова токсичност.
- Индуктори на чернодробни ензими (напр. барбитурати, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, примидон, аминоглутетимид) Може да има увеличено метаболично отделяне на триамцинолон хексацетонид. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за възможно намаляване на ефекта на триамцинолон хексацетонид и дозата трябва да се коригира, ако е необходимо.
- Човешкият растежен хормон (соматропин): Стимулирането на растежа може да бъде потиснато при дългосрочна терапия с триамцинолон хексацетонид.
- Кетоконазол: Отделянето на кортикостероида може да се намали, което ще доведе до повишен ефект.
- Недеполяризиращи мускулни релаксанти: Кортикостероидите могат да намалят, или усилят невромускулното блокиращо действие.
- Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Кортикостероидите могат да повишат честотата и/или степента на стомашно-чревното кървене и образуването на язви, свързани с НСПВС. Кортикостероидите могат също да намалят серумните нива на салицилат и следователно да понижат тяхната ефикасност. От друга страна, преустановяването на приема на кортикостероиди по време на терапия с големи дози салицилати може да доведе до салицилатна токсичност. При едновременна употреба на ацетилсалицилова киселина и кортикостероиди при пациенти с хипопротромбинемия трябва да се подхожда с повишено внимание.
- Естрогени, включително орални противозачатъчни средства: Полуживотът и концентрацията на кортикостероидите може да се увеличи, а отделянето им да се понижи.
- Лекарства за щитовидната жлеза: Метаболитното отделяне на адренокортикоиди намалява при хипотироидни пациенти и се увеличава при хипертироидни пациенти. Промените в състоянието на щитовидната жлеза на пациента могат да наложат корекции на дозата на адренокортикоидите.
- Ваксини: При ваксиниране на пациенти, приемащи кортикостероиди, могат да се появят неврологични усложнения и намалена реакция на антителата.
- Лекарства, които удължават QT интервала, или предизвикват полиморфна вентрикуларна тахикардия:
- Не се препоръчва едновременно лечение с триамцинолон хексацетонид и клас Ia антиаритмични средства като дизопирамид, хинидин и прокаинамид, или други клас II антиаритмични средства като амиодарон, бепридил и соталол.
- При случаи на едновременно приложение на фенотиазини, трициклични антидепресанти, терфенадин и астемизол, винкамин, интравенозен еритромицин, халофантрин, пентамидин и султоприд се изисква изключително внимание.
- Не се препоръчва комбинация с агенти, които причиняват електролитни нарушения, като хипокалиемия (диуретици разрушаващи калия, интравенозна амфотерицин B, и някои лаксативи), хипомагнезимия и тежка хипокалцимия.
- Взаимодействия с лабораторни изследвания - кортикостероидите могат да повлияят на теста за бактериална инфекция с нитросин тетразолий и да доведат до фалшиви отрицателни резултати.
- Спортистите трябва да бъдат уведомени, че този медицински продукт с допълнителна лекарствена субстанция съдържа съставка (напр., триамцинолон хексацетонид), която може да предизвика положителен резултат при анти-допинг тестове.

Фертилност, бременност и кърмене

- Не е установена безопасността на Cingal® при кърмещи жени.
- Фертилитет, бременност и кърмене: Триамцинолонът минава през плацентата. Кортикостероидите са тератогенни при опити с животни. Не е известно точно какво е значението на този факт за хората, но до момента не е доказано, че използването на кортикостероиди увеличава появата на малформации. Продуктът трябва да се използва по време на бременност, само ако ползата за майката е очевидно по-голяма от риска за плода. Триамцинолон хексацетонид се отделя в кърмата, но няма вероятност да има някакво въздействие върху детето в терапевтични дози. Кортикостероидната терапия може да доведе до нарушения в менструалния цикъл и аменорея.

Нежелани реакции

Въздействия свързани с хиалуроновата киселина

Хиалуроновата киселина е естествен компонент, който се среща в тъканите на тялото. Cingal® се подлага на обстойно изследване, за да се определи дали всяка партида съответства на качествените характеристики на продукта. Понякога се наблюдават леки до умерени епизоди на преходно подуване и дискомфорт след интраставно инжектиране на препарати с хиалуронова киселина. Възможен е риск от инфекция при процедурата на инжектиране на вещества в ставите.

Въздействия, свързани с триамцинолон хексацетонид

За оценка на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) се използват следните термини относно честотата:

много чести (≥1/10)
чести (≥1/100 до <1/10)
нечести (≥1/1,000 до <1/100)
редки (≥1/10,000 до 1</1,000)
много редки (<1/10,000)
С неизвестна честота (не може да се оценени от наличните данни)

Нежеланите реакции зависят от дозата и продължителността на лечение. Системните нежелани реакции са редки, но могат да се появят в резултат на многократно околоставно инжектиране. През първата седмица след инжекцията може да се наблюдава преходно потискане на надбъбречната функция, което се наблюдава и при други вътреставни стероидни лечения. Този ефект се засилва, ако се използват едновременно кортикотропин или орални стероиди.

Нарушения на имунната система
Много редки: реакции от анафилактичен тип
С неизвестна честота: обостряне или маскиране на инфекции

Нарушения на ендокринната система
С неизвестна честота: менструални нарушения, аменорея и вагинално кървене след менопауза; хирзутизъм; развитие на Кушингоидно състояние; вторична адренокортикална и хипофизна липса на реакция, особено в периоди на стрес (напр. травма, хирургична интервенция или заболяване); намалена толерантност към въглехидрати; проява на латентен захарен диабет

Психични нарушения
С неизвестна честота: безсъние; обостряне на съществуващи психиатрични симптоми; депресия (понякога тежка); еуфория; промени в настроението; психотични симптоми

Нарушения на нервната система
Редки: световъртеж
С неизвестна честота: повишено вътречерепно налягане с едем на папилата (псевдотумор на мозъка), обикновено след лечение; главоболие

Очни нарушения
С неизвестна честота: постериорни субкапсуларни катаракти; повишено вътреочно налягане; глаукома

Сърдечни нарушения
С неизвестна честота: сърдечна недостатъчност; аритмии

Съдови нарушения
Много редки: тромбоемболия
С неизвестна честота: хипертония

Стомашно-чревни разстройства
С неизвестна честота: пептични язви с възможност за последваща перфорация и кръвоизлив; панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Много редки: хиперпигментация или хипопигментация
С неизвестна честота: забавено зарастване на рани; тънка и крехка кожа; петехии и екхимози; лицева еритема; повишено изпотяване; пурпура; стрии; акне; уртикария; обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Много редки: калциноза; скъсване на сухожилие
С неизвестна честота: загуба на мускулна маса; остеопороза; асептична некроза на главите на раменната и бедрената кост; спонтанни фрактури; Шарко-подобна артропатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
С неизвестна честота: отрицателен азотен баланс поради протеинов катаболизъм

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Често срещани: Локалните реакции включват стерилни абсцеси, еритема след инжектиране, болка, подуване и некроза на мястото на инжектиране.
Редки: Прекомерно дозиране или прекалено често поставяне на инжекции на едно и също място може да предизвика локална подкожна атрофия, която, поради свойствата на лекарството, ще се върне към нормално състояние след няколко месеца.

Механизъм на действие

Хиалуроновата киселина (ХК) е сложна захар от семейството глюкозаминогликани. ХК е основен компонент на извънклетъчната матрица и се намира във високи концентрации в синовиалната течност на ставите. По своята същност хиалуроновата киселина е биосъвместима, а нейният път на деградация следва нормалните физиологични процеси. Вискоеластичните свойства на синовиалната течност се дължат на ХК. Синовиалната течност от остеоартритни стави съдържа по-ниска концентрация на ХК и намалено молекулно тегло на ХК в сравнение със здрави стави. Установено е, че вискодобавките от натриев хиалуронат се понасят добре при остеоартритни синовиални стави и действат за намаляване на болката и подобряване на функцията чрез смазване и механична подкрепа.

Спомагателният триамцинолон хексацетониден кортикостероид действа противовъзпалително за краткосрочно облекчаване на болката, когато се използва за вътреставно инжектиране в остеоартритни стави.

СЪСТАВКИ

Стерилната суспензия на Cingal® съдържа следните съставки:

Съставка	Номинално количество (%)
Околна вода за инжектиране	QS
Кръстосано-свързана ХК	2,20%
Двуосновен натриев фосфат	0,15%
Монноосновен натриев фосфат, монохидрат	0,03%
Триамцинолон хексацетонид	0,45%
Полисорбат 80	0,22%
Сорбитол	5,30%
Общо	100,00%

СЪХРАНЕНИЕ И РАБОТА С ПРОДУКТА

Да се съхранява при температура от 2 до 25°C. Да се пази от замръзване. Извадения от хладилник Cingal® трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 20 до 45 минути) преди употреба.

ВНИМАНИЕ: Този продукт е разрешен за продажба и употреба от лекари или под тяхно наблюдение.

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

EC REP
Оторизиран представител за ЕС:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
Italy

KULLANMA TALİMATI

TR

İSİM: Cingal®, Çapraz bağlı Hyalüronik Asit ve yardımcı Triamsinolon Heksasetonid

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:

Cingal® 4,0 ml ileten tek kullanımlık bir cam şırıngada sağlanan steril bir preparattır. Her ml Cingal® 22 mg/ml çapraz bağlı hyalüronik asit (HA) ve 4,5 mg/ml yardımcı triamsinolon heksasetonid (TH) ve ayrıca inaktif bileşenler içerir. Cingal® içindeki hyalüronik asit bakteriyel fermentasyonla üretilir ve şirkete özel bir kimyasal çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanır. Not: Şırınga içeriği sterildir, ürün tepsisi steril değildir.

TANIM:

Cingal® bir çapraz bağlı HA jel ile yardımcı kortikosteroid TH'nin kirli beyaz, opak, steril, tek kullanımlık bir süspansiyonudur. Cingal® biyouyumludur ve pirojenik değildir. Cingal® içeriğindeki çapraz bağlı HA ve TH fiziksel veya kimyasal etkileşime girmez çünkü mikronize TH partikülleri viskoelastik HA jel içinde süspansiyon durumundadır ve üründe ayrı bir katı faz olarak durur.

UYGULAMA:

Cingal® Çapraz Bağlı Hyalüronik Asit ve yardımcı Triamsinolon Heksasetonid, osteoartrit belirtilerini gidermek üzere insan diz ekleminin sinovyal boşluğuna tek bir intraartiküler enjeksiyon olarak verilir.

ENDİKASYONLAR:

Cingal®, insan diz eklemlerindeki sinovyal sıvının viskoelastik bir takviyesi olarak veya bunun yerine endikedir. Cingal®, osteoartrit gibi insan eklem fonksiyon bozukluklarının belirtilerini hızlı ve uzun vadeli olarak gidermek için çok uygundur. Cingal® etkileri, kayganlaştırma ve mekanik destek yoluyla belirtilerin uzun süreli giderilmesi ve bunun triamsinolon heksasetonid ile sağlanan kısa süreli ağrı azalması ile desteklenmesidir.

KULLANMA TALİMATI:

Cingal® seçilen eklem aralığına uygun büyüklükte steril, tek kullanımlık bir hipodermik iğneden enjekte edilir. Steril iğne Cingal® şırıngasına sağlık bakımı uzmanı tarafından sağlık bakımı tesisinin onaylı aseptik tekniği kullanılarak takılmalıdır. Diz içine enjeksiyonlar için önerilen iğne büyüklüğü 18-21 G'dir. İşlem için son iğne seçimi doktor tarafından belirlenir. Sağlık bakımı sağlayıcı, Cingal® enjeksiyonundan önce eklem sinovyal boşluğuna uygun penetrasyonu sağlamalıdır.

KONTRENDİKASYONLAR:

Cingal® çapraz bağlı hyalüronik asit, triamsinolon heksasetonid ve inaktif bileşenlerden oluşur. Şu önceden mevcut durumlar Cingal® kullanımı için nisbi veya mutlak kontrendikasyonlar oluşturabilir:

- Cingal® içinde bulunan aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Amaçlanan enjeksiyon bölgesinin cilt kısmında önceden mevcut enfeksiyonlar
- İndeks eklemde bilinen enfeksiyon
- Bilinen sistemik kanama hastalıkları
- Çocuklar ve hamile veya emziren kadınlar dahil zayıf popülasyonlar

Yardımcı tıbbi madde olan triamsinolon heksasetonid şu durumlarda kontrendikedir:

- aktif tüberküloz
- herpes simplex keratiti
- akut psikozlar
- sistemik mikozlar ve parazitozlar (strongyloid enfeksiyonları)

ÖNLEMLER

Genel:

- Eklem içine madde enjeksiyonu sırasında normal olarak alınan önlemler önerilir.
- Septik bir süreci ekarte etmek için varsa eklem sıvısının uygun bir şekilde incelenmesi gereklidir
- Bu uygulama için Cingal® enjeksiyonunu sadece eklem boşluklarına maddelerin iletilmesi için kabul gören enjeksiyon teknikleri konusunda eğitimli tıbbi uzmanlar yapmalıdır.
- Sinovyal boşluk aşırı doldurulmamalıdır.
- Enjeksiyon işlemi sırasında ağrı artarsa enjeksiyon durdurulmalı ve iğne geri çekilmelidir.
- Ağrıda önemli bir artış ile birlikte lokal şişme, eklem hareketinin daha da kısıtlanması, ateş ve halsizlik septik artrit düşündürür. Bu komplikasyon oluşursa ve sepsis tanısı doğrulanırsa uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.
- Sadece tek kullanımlıktır; şırınga içeriğinin tekrar kullanılması enfeksiyonla sonuçlanabilir ve advers olay oluşması riskini arttırabilir.

Triamsinolon heksasetonid

- Bu ürün bir kortikosteroid içerir ve bu nedenle şu durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:
  - kalp yetmezliği, akut koroner arter hastalığı,
  - hipertansiyon,
  - tromboflebit, tromboemboli
  - myastenia gravis,
  - osteoporoz,
  - gastrik ülser, divertikülit, ülseratif kolit, yakın zamanlı intestinal anastomoz,
  - ekzantematöz hastalıklar,
  - psikoz,
  - Cushing sendromu,
  - diabetes mellitus,
  - hipotiroidizm,
  - böbrek yetmezliği, akut glomerulonefrit, kronik nefrit,
  - siroz,
  - antibiyotiklerle tedavi edilemeyen enfeksiyonlar,
  - metastatik karsinom.
- Tüm kortikosteroidler kalsiyum ekskresyonunu artırabilir.
- Ürün intravenöz, intraoküler, epidural veya intratekal olarak uygulanmamalıdır.
- Eklemler içinde veya yakınında aktif enfeksiyon varlığında intraartiküler enjeksiyon yapılmamalıdır.
- Aşırı yüklemeyi önlemek için özellikle ilgili eklemlerdeki yük enjeksiyondan hemen sonra azaltılmalıdır.
- Tedavi sırasında hastada ciddi reaksiyonlar veya akut enfeksiyonlar gelişirse tedavi durdurulmalı ve uygun tedavi verilmelidir.
- Su çiçeği, kızamık veya diğer bulaşıcı hastalıklara maruz kalma durumunda dikkatli olunmalıdır çünkü glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalarda su çiçeği ve kızamık gibi belirli viral hastalıkların seyri özellikle şiddetli olabilir. Su çiçeği veya kızamık enfeksiyonu öyküsü olmayan kişiler özellikle risk altındadır. Bu kişiler Triamsinolon heksasetonid ile tedavi sırasında su çiçeği veya kızamık geçirmekte olan hastalara maruz kalırlarsa uygun olduğu şekilde profilaktik tedavi düşünülmelidir.
- Adet düzensizlikleri oluşabilir ve menopoz sonrası kadınlarda vajinal kanama gözlenmiştir. Bu olasılık kadın hastalara belirtilmelidir ama endike olduğu şekilde uygun incelemeleri engellememelidir.
- Bu ürün sorbitol içerir. Fruktoz intoleransı şeklinde çok nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı almamalıdır.
- Glukokortikoidler çocuklarda büyümenin baskılanmasına neden olabilir. Pediatrik popülasyonlarda Cingal® için güvenlik belirlenmemiştir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim

- Amfoterisin B enjeksiyonu ve potasyum deplesyonu yapan ajanlar: Hastalar aditif hipokalemi için izlenmelidir.
- Antikolinesterazlar: Antikolinesteraz ajanın etkisi antagonize olabilir.
- Antikolinerjikler (örn. atropin): İntraoküler basınçta ek artış mümkündür.
- Antikoagülanlar, oral: Kortikosteroidler antikoagülan etkisini arttırabilir veya azaltabilir. Bu nedenle oral antikoagülanlar ve kortikosteroidler alan hastalar yakından izlenmelidir.
- Antidiyabetikler (örn. sülfonilüre türevleri) ve insülin: Kortikosteroidler kanda glukoz seviyelerini arttırabilir. Diyabetik hastalar özellikle kortikosteroidlerle tedavi başlandığında ve kesildiğinde ve doz değiştirilirse izlenmelidir.
- Diüretikler dahil antihipertansifler: Arteriyel kan basıncındaki azaltıcı etkide bir azalma görülebilir.
- Antitüberküloz ilaçlar: İsoniazid serum konsantrasyonları azalabilir.
- Siklosporin: Birlikte kullanıldığında bu madde hem siklosporin hem kortikosteroid aktivitesinde bir artışa neden olabilir.
- Dijitalis glikosidleri: Eş zamanlı uygulama dijitalis toksisitesi olasılığını artırabilir.
- Hepatik Enzim İndükleyiciler (örn. barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, primidon, aminoglutetimid): Triamsinolon heksasetonid metabolik eliminasyonu artabilir. Hastalar olası azalmış Triamsinolon heksasetonid etkisi için yakından gözlenmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır.
- İnsan büyüme hormonu (somatropin): Büyüme destekleyici etki Triamsinolon heksasetonid ile uzun dönemli tedavi sırasında inhibe olabilir.
- Ketokonazol: Kortikosteroid eliminasyonu azalabilir ve etkinin artmasıyla sonuçlanabilir.
- Nondepolarizan kas gevşeticiler: Kortikosteroidler, nöromüsküler blokaj etkisini azaltabilir veya arttırabilir.
- Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler): Kortikosteroidler, NSAID'ler ile ilgili gastrointestinal kanama ve ülserasyonun insidans ve şiddetini arttırabilir. Kortikosteroidler ayrıca serum salisilat seviyelerini azaltabilir ve böylece etkinliğini azaltabilir. Tersine, kortikosteroidleri yüksek dozda salisilat tedavisi sırasında kesmek salisilat toksisitesine neden olabilir. Hipoprotrombinemili hastalarda asetilsalisilik asit ve kortikosteroidleri eş zamanlı kullanırken dikkatli olunmalıdır.
- Oral kontraseptifler dahil estrojenler: Kortikosteroid yarı ömrü ve konsantrasyonu artabilir ve eliminasyon azalabilir.
- Tiroid ilaçları: Adrenokortikoidlerin metabolik eliminasyonu hipotiroidili hastalarda azalır ve hipertiroidili hastalarda artar. Hastanın tiroid durumunda değişiklikler adrenokortikoidlerin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.
- Aşılar: Kortikosteroid alan hastalar aşılandıklarında nörolojik komplikasyonlar ve azalmış bir antikor cevabı oluşabilir.
- QT aralığını uzatan ve torsade de pointes indükleyen ilaçlar:
- Triamsinolon heksasetonid ve dizopiramid, kinidin ve prokainamid gibi sınıf Ia antiaritmik ajanlar veya amiodaron, bepridil ve sotalol gibi diğer sınıf II antiaritmik ilaçlarla eş zamanlı tedavi önerilmez.
- Fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar, terfenadin ve astemizol, vinkamin, eritromisin i.v., halofantrin, pentamidin ve sultoprid ile eş zamanlı uygulama durumunda çok dikkatli olmak gerekir.
- Hipokalemi (potasyum deplesyonu yapan diüretikler, amfoterisin B i.v. ve bazı laksatifler), hipomagnezemi ve şiddetli hipokalsemi gibi elektrolit bozukluklarına neden olan ajanlarla kombinasyon önerilmez.
- Laboratuvar testleriyle etkileşimler - Kortikosteroidler bakteriyel enfeksiyon için nitroblue tetrazolyum testiyle enterferans yapabilir ve yalancı negatif sonuçlara neden olabilir.
- Sporcular bu tıbbi ürünün doping testlerinde pozitif bir sonuca neden olabilecek bir bileşen (örn. triamsinolon heksasetonid) içerdiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Fertilite, Hamilelik ve Emzirme

- Hamile ve emziren kadınlarda Cingal® için güvenlik belirlenmemiştir.
- Fertilite, hamilelik ve emzirme: Triamsinolon plasentadan geçer. Kortikosteroidler hayvan deneylerinde teratojeniktir. Bu bilginin insanlardaki önemi tam olarak bilinmemektedir ama şu ana kadar kortikosteroidlerin malformasyon insidansını artırdığı gösterilmemiştir. Ürün hamilelik sırasında ancak anne açısından fayda, fetus açısından riske açıkça ağır basıyorsa kullanılmalıdır. Triamsinolon heksasetonid insan sütüne geçer, ama terapötik dozlarda çocuk üzerine etkisi olması olasılığı pek yoktur. Kortikosteroid tedavisi adet bozuklukları ve amenoreye neden olabilir.

İstenmeyen Etkiler

Hyalüronik Asitle ilişkili etkiler

Hyalüronik asit vücuttaki dokuların doğal olarak bulunan bir bileşenidir. Cingal® her partinin ürün kalitesi özelliklerine uyduğunu belirlemek üzere kapsamlı olarak test edilir. Bazen hyalüronik asit preparatlarının intraartiküler enjeksiyonu sonrasında hafif ila orta şiddette geçici şişlik ve rahatsızlık vakaları gözlenmiştir. Eklemlere madde enjeksiyonu işlemi bir enfeksiyon riskine yol açabilir.

Triamsinolon Heksasetonid ile ilişkili etkiler

Advers reaksiyonların değerlendirilmesi için şu sıklık terimleri kullanılır:

çok sık (≥1/10)
sık (≥1/100 - <1/10)
sık değil (≥1/1.000 - <1/100)
nadir (≥1/10.000 - 1</1.000)
çok nadir (<1/10.000)
bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemez)

Advers etkiler doza ve tedavi süresine bağlıdır. Sistemik advers etkiler nadirdir ama tekrarlanan periartiküler enjeksiyon sonucunda oluşabilir. Diğer intraartiküler steroid tedavileriyle olduğu gibi enjeksiyondan sonraki birinci haftada geçici adrenokortikal süpresyon gözlenmiştir. Bu etki eş zamanlı olarak kortikotropin veya oral steroidler kullanılırsa artar.

İmmün sistem bozuklukları
Çok nadir: anafilaksi tipi reaksiyonlar
Bilinmiyor: enfeksiyonların şiddetlenmesi veya maskelenmesi

Endokrin bozukluklar
Bilinmiyor: adet düzensizlikleri, amenore ve menopoz sonrası vajinal kanama; hirsutizm; Cushingoid durum oluşumu; sekonder adrenokortikal ve pitüiter tepki vermeme, özellikle stres zamanlarında (örn. travma, cerrahi veya hastalık); azalmış karbonhidrat toleransı; latent diabetes mellitus ortaya çıkması

Psikiyatrik bozukluklar
Bilinmiyor: uykusuzluk, mevcut psikiyatrik belirtilerin alevlenmesi, depresyon (bazen şiddetli), öfori, duygudurum oynamaları, psikotik belirtiler

Sinir sistemi bozuklukları Nadir: vertigo
Bilinmiyor: papilla ödemi ve artmış intrakraniyal basınç (psödotümör cerebri), genellikle tedavi sonrasında; baş ağrısı

Göz bozuklukları
Bilinmiyor: posterior subkapsüler kataraktlar; intraoküler basınç artışı; glokom

Kardiyak bozukluklar
Bilinmiyor: kalp yetmezliği; aritmiler

Vasküler bozukluklar
Çok nadir: tromboemboli
Bilinmiyor: hipertansiyon

Gastrointestinal bozukluklar
Bilinmiyor: daha sonra perforasyon ve kanama olasılığıyla birlikte peptik ülserler; pankreatit

Cilt ve subkütan doku bozuklukları
Çok nadir: hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon
Bilinmiyor: yetersiz yara iyileşmesi; ince ve narin cilt; peteşi ve ekimozlar; fasiyal eritem; terlemede artış; purpuralar; strialar; akneiform döküntüler; ürtiker; döküntü

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları
Çok nadir: kalsinosis; tendon rüptürü
Bilinmiyor: kas kitlesi kaybı; osteoporoz; humerus ve femur başı aseptik nekrozu; spontan kırıklar, Charcot benzeri artropati

Renal ve üriner bozukluklar
Bilinmiyor: protein katabolizması nedeniyle negatif nitrojen dengesi

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları
Sık: Yerel reaksiyonlar arasında enjeksiyon bölgesinde steril apseler, enjeksiyon sonrası eritem, ağrı, şişme ve nekroz vardır.
Nadir: Fazla yüksek doz veya enjeksiyonların aynı bölgeye çok sık uygulanması ilacın özellikleri nedeniyle ancak birkaç ay içinde normale dönecek lokal subkütan atrofiye neden olabilir.

Etki Mekanizması

Hyalüronik Asit (HA) glikozaminoglikan ailesinin kompleks bir şekeridir. HA, ekstraselüler matriksin majör bir bileşenidir ve eklemlerde sinovyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Hyalüronik asit doğal olarak biyouyumludur ve degradasyon yolu normal fizyolojik süreçleri izler. HA, sinovyal sıvının viskoelastik özeliklerinden sorumludur. Osteoartritli eklemlerdeki sinovyal sıvı sağlıklı eklemlere göre daha düşük bir HA konsantrasyonu içerir ve HA moleküler ağırlığı azalmıştır. Sodyum hyalüronat visko takviyelerinin osteoartritli sinovyal eklemlerde iyi tolere edildiği ve kayganlaştırma ve mekanik destek yoluyla ağrıyı azaltıp işlevi artırma etkisi yaptığı gösterilmiştir.

Yardımcı triamsinolon heksasetonid kortikosteroidi, osteoartritli eklemlerde bir intraartiküler enjeksiyon olarak kullanıldığında ağrıyı kısa süreli gideren antienflamatuar bir etki yapar.

İÇİNDEKİLER

Cingal® steril süspansiyon şu maddeleri içerir:

Bileşen	Nominal Miktar (%)
Enjeksiyonluk Su	Gerektiği kadar
Çapraz bağlı HA	%2,20
Sodyum Fosfat Dibazik	%0,15
Sodyum Fosfat Monobazik, Monohidrat	%0,03
Triamsinolon Heksasetonid	%0,45
Polisorbat 80	%0,22
Sorbitol	%5,30
Toplam	%100,00

SAKLAMA VE KULLANMA

2 - 25°C'de saklayın. Donmaması için koruyun. Buzdolabında tutulan Cingal® ürününün kullanım öncesinde oda sıcaklığına erişmesi beklenmelidir (yaklaşık 20-45 dakika).

DİKKAT: Bu cihaz sadece bir doktor tarafından veya gözetiminde satılabilir ve kullanılabilir.

Üretici:
Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Avenue
Bedford, MA 01730
A.B.D.

EC REP
AB Yetkili Temsilcisi:
Anika Therapeutics S.r.l.
Corso Stati Uniti, 4/U
35127 Padova (PD)
İtalya