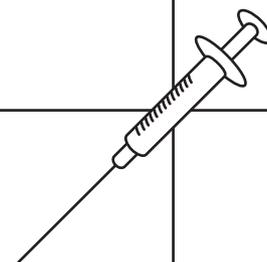


Sommario



■ Editoriale: Il registro ANTIAGE va on-line:	3
una nuova opportunità di monitoraggio della terapia infiltrativa	
<i>A. Migliore, S. Tormenta</i>	
■ Rassegna di articoli internazionali	7
<i>A cura di: F. Giovannangeli, E. Bizzi, A. Migliore</i>	
– Adverse events associated with fluoroscopically guided zygapophyseal joint injections	7
Plastaras C, McCormick Z, Macron D, Garvan C, Joshi A, Chimes G, Smeal W, Rittenberg J	
– Arthrocentesis followed by intra-articular autologous blood injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation	7
Bayoumi AM, Al-Sebaei MO, Mohamed KM, Al-Yamani AO, Makrami AM	
– Do we need radiological guidance for intra-articular hip injections?	8
Singh J, Khan WS, Marwah S, Wells G, Tannous DK, Sharma HK	
– Duration of symptom relief after intra-articular injection of hyaluronic acid combined with sorbitol (anti-ox-vs) in symptomatic hip osteoarthritis	8
Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Tormenta S, Cassol M, Granata M	
– Effect of intra-articular hyaluronic injection on postural stability and risk of fall in patients with bilateral knee osteoarthritis	9
Khalaj N, Abu Osman NA, Mokhtar AH, George J, Wan Abas WA	
– Intra-Articular Analgesia and Steroid Reduce Pain Sensitivity in Knee OA Patients: An Interventional Cohort Study	9
Jørgensen TS, Graven-Nielsen T, Ellegaard K, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Henriksen M	
– Intra-articular injection of mesenchymal stem cells leads to reduced inflammation and cartilage damage in murine antigen-induced arthritis	10
Kehoe O, Cartwright A, Askari A, El Haj AJ, Middleton J	
– Intra-articular glucocorticoid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis in a Singapore hospital	10
Leow OM, Lim LK, Ooi PL, Shek LP, Ang EY, Son MB	
– Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of facet joint pain: summary of preclinical phase	11
Harnof S, Zibly Z, Shay L, Dogadkin O, Hanannel A, Inbar Y, Goor-Aryeh I, Caspi I	
– Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis – a prospective cohort study	11
Weitof T, Rönnelid J, Knight A, Lysholm J, Saxne T, Larsson A	
– Transforaminal versus Intra-Articular Facet Corticosteroid Injections for the Treatment of Cervical Radiculopathy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study	12
Bureau NJ, Moser T, Dagher JH, Shedid D, Li M, Brassard P, Leduc BE	
– The Comparison of Effects of Suprascapular Nerve Block, Intra-articular Steroid Injection, and a Combination Therapy on Hemiplegic Shoulder Pain: Pilot Study	12
Jeon WH, Park GW, Jeong HJ, Sim YJ	
■ Report ANTIAGE - Roma, 2-3 Ottobre 2014	13
<i>A cura di: F. Giovannangeli</i>	

EDITORS

Prof. **A. MIGLIORE**

Reumatologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

Dott. **S. TORMENTA**

Radiologia, Ospedale S. Pietro,
Fatebenefratelli, Roma

EDITORIAL BOARD

A. AFELTRA

Immunologia e reumatologia, Roma

L. ALTOMONTE

Reumatologia, Roma

G. BAGNATO

Reumatologia, Messina

A. BELLELLI,

Radiologia, Roma

G. BIANCHI

Reumatologia, Genova

E. BIZZI

Reumatologia, Roma

G. BONI

Medicina dello Sport, Foligno (PG)

M. CALDERARO

Ortopedia, Roma

L. CALLEGARI

Radiologia, Varese

R. D'AMELIO

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. D'AVOLA

Reumatologia, Catania

R. DE CHIARA

Riabilitazione, Catanzaro

L. DI MATTEO

Reumatologia, Pescara

S. DENARO

Medicina Fisica e Riabilitativa, Siracusa

F. DI STANI

Neurologia, Roma

G.F. FERRACCIOLI

Reumatologia, Roma

C. FOTI

Medicina Fisica e Riabilitativa, Roma

F. GIOVANNANGELI

Reumatologia, Roma

M. GRANATA

Reumatologia, Roma

E. GENOVESE

Radiologia, Varese

B. LAGANÀ

Immunologia e Reumatologia, Roma

G. LEARDINI

Reumatologia, Venezia

C. LETIZIA

Fisiatria, Palermo

C. MAGGI

Ortopedia, Pavia

L.S. MARTIN

Reumatologia, Albano (RM)

C. MASCIOCCHI

Radiologia, L'Aquila

U. MASSAFRA

Reumatologia, Roma

G. MINISOLA

Reumatologia, Roma

A. SANFILIPPO

Ortopedia, Palermo

G. SERAFINI

Radiologia, Pietra Ligure

E. SILVESTRI

Radiologia, Genova

Direttore Responsabile

MARIELLA VERDUCI

Direttore Editoriale

GIANNI LOMBARDI

Progetto Grafico e Copertina

FABIO ZANGRANDO

Segretario di Redazione

FEDERICO MIGLIORE

Nota: la medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica allargano continuamente gli orizzonti della nostra conoscenza. Questo libro fa riferimento in modo necessariamente succinto a dosaggi e modalità di somministrazione di farmaci, in stretto accordo con le conoscenze correnti al momento della produzione del libro. Nonostante ciò, a chi ne faccia uso è richiesto di controllare attentamente le schede tecniche che accompagnano i singoli farmaci per stabilire, sotto la propria responsabilità, gli schemi posologici e valutare le controindicazioni. Tale confronto è particolarmente importante per farmaci usati raramente o da poco immessi sul mercato.

Pur garantendo la massima cura nell'aggiornamento e nella correzione delle bozze, l'autore e l'editore declinano ogni responsabilità per errori od omissioni nonché per l'esito di trattamenti.

Autorizz. Tribunale di Roma n. 336/2009 del 06/10/2009

Finito di stampare Dicembre 2014, da Litotipografia Gallia, Ponte Galeria - Roma (Italia) — ISSN 2037-1977

A.N.T.I.A.G.E. ONLUS

ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER LA TERAPIA INTRA-ARTICOLARE DELL'ANCA CON GUIDA ECOGRAFICA

www.antiagefbf.it

Verduci Editore

Via Gregorio VII, 186 - 00165 Rome (ITALY)

Tel. +39-06.393.75.224 (a.r.) Fax: +39-06.63.85.672

E-mail: Info@verduci.it - <http://www.verduci.it>

Editoriale



Il registro ANTIAGE va on-line: una nuova opportunità di monitoraggio della terapia infiltrativa

Dopo il primo annuncio fatto al Congresso Nazionale ANTIAGE dell'ottobre 2012, dal giugno scorso è finalmente operativo il registro on-line di tutte le iniezioni intra-articolari eseguite dagli operatori medici associati ANTIAGE e dai suoi simpatizzanti.

Un lungo e faticoso lavoro ha consentito alla Associazione di costruire una piattaforma affidabile e sicura, nel rispetto della normativa riguardante la tutela della privacy dei pazienti. Tutto il consiglio direttivo della Associazione ha voluto fortemente che l'accesso e l'utilizzo del database fosse gratuito a tutti gli operatori, soci ANTIAGE, che ne faranno richiesta.

L'approvazione del comitato etico è stato l'ultimo passo che ha finalmente reso disponibile questo importantissimo strumento di valutazione che consente di mettere in comune le esperienze delle decine di centri che in tutta Italia utilizzano la terapia intra-articolare.

L'istituzione del registro on-line segue la linea dello statuto della Associazione ANTIAGE, la cui finalità è quella di creare strumenti che siano di beneficio per i pazienti sofferenti di patologia dolorosa artrosica. Intuitiva è l'utilità di tale strumento, che consente in real-time di inserire i dati clinici dei pazienti e metodologici della terapia intra-articolare e che permetterà poi la valutazione statistica e scientifica dell'efficacia della stessa. Il registro raccoglierà dati non solo relativi alle iniezioni intra-articolari dell'anca, ma anche di ginocchio, spalla, caviglia e mano. Verranno esaminati i risultati di tutti i farmaci attualmente utilizzati per la terapia intra-articolare con indubbe implicazioni di farmaco-economia.

Questo database on-line costituirà un metodo rapido ed efficace per ogni singolo centro non solo di monitorare la propria attività, ma darà inoltre un ulteriore impulso alla realizzazione di studi multicentrici, implementando quanto già fatto negli anni precedenti utilizzando i registri cosiddetti "cartacei", già provvisti da ANTIAGE sul file Excel.

Pur nel prevedibile grande afflusso di dati da parte dei numerosissimi centri ANTIAGE diffusi in tutta la penisola, siamo pronti ad un ulteriore impegno associativo per farsi carico anche dell'onere della valutazione ed elaborazione statistica dei dati stessi per il loro utilizzo ad uso scientifico o per sensibilizzare le Autorità Sanitarie circa la efficacia della terapia intra-articolare.



Alberto Migliore, MD



Sandro Tormenta, MD

Invitiamo quindi sia i singoli associati ANTIAGE che i centri operativi e di riferimento in ambito nazionale, a sfruttare questa grande possibilità che offre l'Associazione per condividere esperienze, validare posologie e dimostrare, con casistica sempre più numerosa, l'efficacia della terapia intra-articolare.

È possibile contattare a tale proposito l'associazione tramite la mail reumafbf@libero.it oppure entrando nel sito ANTIAGE alla pagina iniziale (www.antiagefbf.it) e cliccando poi sull'icona "registro" e seguire le indicazioni.

Alberto Migliore, MD
Sandro Tormenta, MD



Oggi, il mondo di domani

Oggi, il mondo di domani è l'impegno ad agire per un presente responsabile ed un futuro sostenibile. Per Bristol-Myers Squibb significa innanzitutto sviluppare farmaci che realmente possano fare la differenza nella vita delle persone per prolungare e migliorare la vita umana. Ma significa anche avere la piena consapevolezza degli obblighi verso la comunità locale e globale, trasformandoli in impegno concreto. Il nostro impegno guarda al futuro e alle realtà più lontane ma inizia nel presente e dai luoghi a noi più vicini. **Oggi, per il domani.**



ISHEO

CONSULTING

INTEGRATED SOLUTION OF HEALTH ECONOMICS AND ORGANIZATION

Mission

Valorizziamo la cultura del “**dato**” a supporto della rappresentazione del **valore** dell’Innovazione in Sanità per migliorare ed ampliare gli obiettivi di cura

Expertices

- HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT – HTA
- BUDGET IMPACT ANALYSIS – BIA
- CLINICAL INTELLIGENCE & OUTCOME RESEARCH
- BAYESIAN META-ANALYSIS
- MARKET ACCESS
- FORMAZIONE IN ECONOMIA E MANAGEMENT SANITARIO

Services

ISHEO *Consulting* realizza **Ricerche** e **Studi** per l’analisi costo-efficacia di farmaci, dispositivi medici e percorsi diagnostico-terapeutici, e per una loro valutazione comparativa

Website www.ISHEO.com

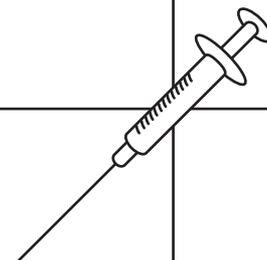
Contatti +39 331 3867522

E-mail info@ISHEO.com

Twitter [@ISHEOconsulting](https://twitter.com/ISHEOconsulting)

Rassegna di articoli internazionali

A cura di: **F. GIOVANNANGELI, E. BIZZI, A. MIGLIORE**



Adverse events associated with fluoroscopically guided zygapophyseal joint injections.

Plastaras C, McCormick Z, Macron D, Garvan C, Joshi A, Chimes G, Smeal W, Rittenberg J.
Pain Physician. 2014 Jul-Aug;17(4):297-304.

Le infiltrazioni intra-articolari di steroidi a livello delle articolazioni zigoapofisarie (IAZJ) sono una pratica clinica ormai ampiamente diffusa ma, ad oggi, non esiste una analisi sistematica dei rischi e dei possibili eventi avversi di tale procedura. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare il tipo, l'incidenza ed i possibili fattori in grado di contribuire all'insorgenza dell'evento avverso, durante l'infiltrazione delle IAZJ effettuata con l'ausilio della guida fluoroscopica. Trattasi di uno studio retrospettivo, di coorte in cui sono stati arruolati tutti i pazienti di età compresa tra i 18 e 90 anni, sottoposti ad infiltrazione delle IAZJ con guida fluoroscopica tra Marzo 2004 e Aprile 2007 per dolore lombare cronico. I ricercatori hanno raccolto i dati demografici e valutato l'insorgenza o meno di eventi avversi subito prima della procedura, subito dopo e mediante colloquio telefonico a 24 e 72 ore. La possibile relazione tra l'evento avverso e fattori come l'età, il genere, il tempo dell'esame fluoroscopico, i segni vitali e la presenza del tirocinante, è stata analizzata mediante il Fisher's exact ed il Wilcoxon rank sum test. Gli eventi avversi sono stati differenziati in immediati (durante o immediatamente dopo la procedura) o ritardati (entro 24-72 ore dalla procedura). 191 pazienti (111 uomini) sono stati sottoposti a 239 procedure. La media e la deviazione standard (SD) dell'età dei pazienti era di 56.4 e 16.6 anni con un range da 20 a 89. La media (SD) della VAS del dolore pre-procedura è risultata di 5.5 (2.2) con un range da 0 a 10, mentre post-procedura di 2.6 (2.6) con un range da 0 a 10. I tirocinanti sono stati coinvolti nella procedura nel 52.3% dei casi. Gli eventi avversi immediati osservati sono stati la reazione vasovagale (3.8%, n = 9) ed il blocco dello steroide attraverso l'ago (0.4%, n = 1). I dati del follow-up sono stati ottenuti per 185 su 239 procedure (77.4%). Sono stati riportati 35 eventi avversi ad un intervallo medio di follow-up di 1.8 giorni, di cui i più prefequenti sono stati uno spasmo nel sito di iniezione (6.0%, n = 11), esacerbazione del dolore (4.3%, n = 8), insonnia (2.2%, n = 4), e cefalea transitoria (1.6%, n = 3). Fattori come il genere, l'età, il coinvolgimento del tirocinante, lo score del dolore pre-procedura, la pressione arteriosa sistolica e diastolica, la frequenza cardiaca, la saturazione di emoglobina, il volume di steroide iniettato e la durata dell'esame fluoroscopico non sembrano influenzare la comparsa degli eventi avversi sia immediati che ritardati. Le limitazioni di questo studio sono il follow-up a breve termine (24 e 72 ore), che potrebbe aver inficiato l'osservazione di eventi avversi ritardati ed il campione esiguo che non ha consentito di poter individuare complicazioni più rare. Dai dati emersi le infiltrazioni delle articolazioni zigoapofisarie con guida fluoroscopica sembrano avere eventi avversi minimi, di cui quello immediato più frequente è la reazione vasovagale mentre quello ritardato lo spasmo muscolare nel sito di iniezione.

Sarebbe opportuno prendere in considerazione l'utilizzo di una guida strumentale priva di radiazioni ionizzanti come l'ecografia, invece della guida fluoroscopica durante lo svolgimento di tale procedura e comparare poi i risultati ottenuti. Di per se l'esposizione a radiazioni ionizzanti è un evento da evitare il più possibile.

Arthrocentesis followed by intra-articular autologous blood injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation.

Bayoumi AM, Al-Sebaei MO, Mohamed KM, Al-Yamani AO, Makrami AM.
Int J Oral Maxillofac Surg. 2014 Jun 17.

La dislocazione dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) è caratterizzata da un movimento eccessivo in avanti del condilo mandibolare al di là dell'eminenza articolare con completa separazione delle superfici articolari e persistenza del condilo in quella posizione. Questo studio è stato disegnato per valutare l'efficacia di infiltrazioni di sangue autologo nell'articolazione temporo-mandibolare nel trattamento della dislocazione ricorrente dell'ATM. Sono stati arruolati 15 pazienti affetti da dislocazione condilare ricorrente bilaterale.

Un'artrocentesi bilaterale dell'ATM è stata effettuata in tutti i pazienti che poi sono stati sottoposti ad infiltrazione di 2 ml di sangue autologo nel compartimento articolare superiore e 1 ml nella superficie esterna della capsula articolare. La valutazione pre e post-procedurale includeva un'attenta raccolta dell'anamnesi e una valutazione clinica atte a determinare il massimo grado di apertura della bocca, la presenza di dolore o rumori patologici, la frequenza degli eventi di lussazione, la presenza di paralisi del nervo faciale. L'80% dei pazienti (n = 12) ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi senza ulteriori episodi di lussazione nel follow-up ad un anno, non richiedendo quindi ulteriori trattamenti infiltrativi, mentre in tre pazienti è stata osservata una nuova dislocazione a sole due settimane dall'infiltrazione. Dai dati emersi, sembrerebbe che l'infiltrazione della ATM con sangue autologo nel trattamento della dislocazione condilare ricorrente, sia una tecnica sicura, semplice ed efficace.

Do we need radiological guidance for intra-articular hip injections?

Singh J, Khan WS, Marwah S, Wells G, Tannous DK, Sharma HK.

Open Orthop J. 2014 May 16;8:114-117.

Ad oggi, vi è ancora un certo dibattito riguardo l'utilità o meno di utilizzare una guida strumentale per effettuare infiltrazioni intra-articolari dell'anca. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare, mediante un artrogramma, il corretto posizionamento dell'ago all'interno dell'articolazione dell'anca durante una infiltrazione effettuata senza alcuna guida strumentale. 87 pazienti sono stati arruolati nello studio e sottoposti ad infiltrazione dell'anca utilizzando i soli reperi anatomici. La fluoroscopia e l'artrogramma sono stati utilizzati per confermare la posizione dell'ago. L'outcome primario è stato il *success rate* del corretto posizionamento dell'ago nell'articolazione. Gli outcome secondary sono stati la valutazione del grado di esperienza del chirurgo e la BMI del paziente come fattori prognostici di accuratezza della procedura. Il coefficiente di successo con il metodo non-radiologico è stato del 67%. I chirurghi con più esperienza hanno ottenuto una percentuale di successo del 77.1%, mentre i meno esperti del 57,7% (p = 0.039). La BMI media nel gruppo trattato con successo era 28.45 (SD = 5.21) mentre nel gruppo trattato con poco successo 32.03 (SD = 4.84) (p = 0.001). L'accuratezza migliorava significativamente se la procedura veniva effettuata da un chirurgo esperto su un paziente con bassa BMI (< 30). Gli autori sostengono che questo studio prospettico dimostra che le iniezioni di anca possono essere effettuate con ragionevole successo senza guida radiologica. Viene suggerito che chirurghi esperti potrebbero essere in grado di eseguire questa procedura in ambulatorio in pazienti con normale BMI, evitando così i costi della guida fluoroscopica.

È davvero penoso che dopo tanti anni di esperienza interdisciplinare sull'efficacia delle iniezioni intra-articolari dell'anca sotto guida ecografica si sprechino ancora risorse per difendere l'iniezione intra-articolare dell'anca a mano libera. Lo studio dimostra che nelle migliori condizioni il rate di successo è il 71%, ciò significa che clinici, pazienti e decisori pubblici si esporrebbero ad un 29% di procedure inutili con il relativo spreco anche del prodotto iniettato. È questo qualcosa di insostenibile, soprattutto in tempo di ristrettezze di risorse ed avendo a disposizione una tecnica ecografica semplice ed economica capace di garantire un successo del 100%. Dove è andato a finire il buon senso nella ricerca clinica?

Duration of symptom relief after intra-articular injection of hyaluronic acid combined with sorbitol (anti-ox-vs) in symptomatic hip osteoarthritis.

Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Tormenta S, Cassol M, Granata M.

Int J Immunopathol Pharmacol. 2014 Apr-Jun;27(2):245-252.

La somministrazione intra-articolare di acido ialuronico (HA) in corso di artrosi (OA) sta aumentando sempre più negli ultimi anni anche a seguito dell'uso della guida ecografica che consente di effettuare la procedura infiltrativa con un elevato grado di accuratezza. La viscosupplementazione in corso di OA dell'anca sembra mostrare risultati analoghi a quelli ottenuti con la viscosupplementazione in corso di gonartrosi. Tuttavia, un bisogno ancora insoddisfatto è quello della durata del sollievo sintomatico, per questo motivo diversi nuovi prodotti sono stati proposti con l'intento di prolungare e aumentare gli effetti sui sintomi. Tra questi, una viscosupplementazione innovativa è stata prodotta da un acido ialuronico (HA) ad elevata concentrazione (20 mg/ml, 2 mDa) combinata con un'alta concentrazione di sorbitolo (40 mg/ml) come scavenger di radicali liberi. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia a medio termine, valutando il grado di sollievo dal dolore, in seguito ad iniezione intra-articolare ecoguidata di SynolisV-A (ANTI-OX-VS) in pazienti affetti

da artrosi sintomatica dell'anca. L'indice Lequesne, l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), la riduzione del dolore, il Patient Global Assessment (GPA), Physician Global Assessment (GMA) e la riduzione del consumo di analgesici mensili sono stati valutati nel corso dei 12 mesi di follow-up dopo l'infiltrazione. Un totale di 20 pazienti è stato arruolato nello studio e ha ricevuto una iniezione intra-articolare eco-guidata di due fiale di ANTI-OX-VS. 11 pazienti hanno abbandonato lo studio, 2 dei quali per perdita di efficacia a 6 mesi, 1 per perdita di efficacia a 9 mesi e 8 pazienti per comorbidità gravi. I valori medi di tutti i parametri clinici valutati ad ogni visita di controllo erano significativamente differenti rispetto al valore medio basale. Non sono stati osservati eventi avversi sistemici. Anche se la dimensione del campione di questo studio è limitata, i risultati suggeriscono un'efficacia duratura di una singola infiltrazione di 4 ml di ANTI-OX-VS in corso di artrosi dell'anca, almeno per i pazienti che hanno completato lo studio. Un numero maggiore di pazienti e uno studio randomizzato controllato saranno necessari per confermare questi dati preliminari, e per indagare possibili fattori predittivi di risposta clinica all'ANTI-OX-VS.

Effect of intra-articular hyaluronic injection on postural stability and risk of fall in patients with bilateral knee osteoarthritis.

Khalaj N, Abu Osman NA, Mokhtar AH, George J, Wan Abas WA.
Scientific World Journal. 2014;2014:815184.

La gonartrosi è una delle più comuni cause di disabilità in grado di influenzare la qualità di vita. Si associa ad una ridotta propriocezione dell'articolazione del ginocchio, che può determinare una alterazione della stabilità posturale, quest'ultima fondamentale per una corretta mobilità e attività fisica. Attualmente vengono utilizzati diversi tipi di trattamento chirurgico e non. Le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico sono un trattamento conservativo ormai diffuso ed utilizzato in tutto il mondo. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto delle iniezioni di acido ialuronico sulla stabilità posturale in soggetti con artrosi bilaterale di ginocchio. Cinquanta pazienti di età compresa tra 50 e 70 anni con artrosi di ginocchio bilaterale, da lieve a moderata, sono stati inclusi nello studio. Sono stati suddivisi in un gruppo di trattamento (n = 25) ed in un gruppo di controllo (n = 25). I pazienti arruolati nel primo gruppo sono stati sottoposti a 5 iniezioni intra-articolari a carico di entrambe le ginocchia di Hyalgan 20 mg/2 mL effettuate con cadenza settimanale, mentre il gruppo di controllo non è stato sottoposto ad alcun trattamento. La stabilità posturale ed il rischio di caduta sono stati valutati mediante l'utilizzo del Biodex Stability System e del test clinico "Timed Up and Go" (test dinamico funzionale di equilibrio con nota affidabilità e validità; questo test è a basso costo e facile da applicare; misura il tempo in secondi che impiega un soggetto per alzarsi da una sedia, camminare tre metri ad un ritmo confortevole e sicuro, girarsi, tornare indietro e sedersi sulla sedia. I soggetti con punteggi <10 s, <15 s, <20 s, e > 30 s sono considerati rispettivamente, normali, a rischio di caduta, in grado di camminare e salire le scale in modo indipendente, e incapaci di sedersi e salire le scale senza aiuto). Tutti i partecipanti hanno completato lo studio. Il gruppo di trattamento ha mostrato una significativa diminuzione dello score relativo alla stabilità posturale e al rischio di caduta al termine del trattamento infiltrativo. Al contrario, il gruppo di controllo ha mostrato un notevole incremento di tali scores. Questo studio ha dimostrato che un ciclo di 5 iniezioni intra-articolari di acido ialuronico potrebbe migliorare in modo significativo la stabilità posturale e il rischio di caduta in pazienti affetti da artrosi di ginocchio bilaterale da lieve a moderata. Il presente studio indaga un aspetto molto importante, relativo alla riduzione del rischio di cadute.

Se si pensa alla popolazione anziana, al rischio di cadute ed ai costi socio-sanitari delle cadute e soprattutto delle loro conseguenze, quali fratture osteoporotiche, caduta dell'autostima, depressione, isolamento sociale e aumentata dipendenza dai conviventi, si possono immaginare i benefici che la viscosupplementazione può apportare.

Intra-Articular Analgesia and Steroid Reduce Pain Sensitivity in Knee OA Patients: An Interventional Cohort Study.

Jørgensen TS, Graven-Nielsen T, Ellegaard K, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Henriksen M.
Pain Res Treat. 2014;2014:710490.

Lo scopo del presente studio è stato valutare gli effetti della terapia intra-articolare sulla sensibilità al dolore a carico del ginocchio e dei tessuti circostanti in pazienti affetti da gonartrosi. 25 pazienti con artrosi del ginocchio sintomatica sono stati inclusi in questo studio di coorte. Le soglie del dolore pressorio (PPT) sono

state registrate prima, subito dopo, e due settimane dopo l'iniezione intra-articolare di lidocaina e corticosteroidi (10 ml di lidocaina 10%, 40 mg di metilprednisolone) effettuata con l'ausilio della guida ecografica. Algometri di pressione manuali e computerizzati sono stati utilizzati per valutare PPT del ginocchio, vasto laterale, tibiale anteriore, ed i muscoli estensore radiale lungo del carpo (sito di controllo). Un incremento significativo del PPTs è stato osservato in seguito alla procedura iniettiva, a livello di entrambe le ginocchia ($p < 0.0001$) e dei muscoli circostanti ($p < 0.042$). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti per due settimane ed in alcuni casi il miglioramento è stato maggiore proprio a due settimane ($p < 0.026$). Sebbene non statisticamente significativo, un trend simile è stato osservato nel sito di controllo. Dai dati emersi, l'anestesia intra-articolare con lidocaina combinata con i glucocorticosteroidi, sembrerebbe determinare una riduzione della sensibilità al dolore sia nel ginocchio che nei muscoli circostanti per almeno due settimane.

Intra-articular injection of mesenchymal stem cells leads to reduced inflammation and cartilage damage in murine antigen-induced arthritis.

Kehoe O, Cartwright A, Askari A, El Haj AJ, Middleton J.
J Transl Med. 2014 Jun 3;12:157.

L'Artrite Reumatoide (RA) è una patologia debilitante che determina costantemente un aumento della morbilità e mortalità, per tale motivo sono necessari nuovi approcci terapeutici. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se le cellule staminali mesenchimali (MSCs) iniettate nell'articolazione di topi con artrite fossero in grado di ridurre la tumefazione articolare e la distruzione cartilaginea. Cellule staminali mesenchimali murine (mMSCs) sono state isolate dal midollo osseo di topi C57Bl/6 ed espanse in terreni di coltura. Le cellule sono state testate per immunofenotipo e per la loro capacità di formare colonie e differenziarsi in condrociti, osteociti e adipociti. L'artrite Antigen-induced (AIA) è stata indotta mediante iniezione intra-articolare di albumina sierica bovina metilata nel ginocchio di topi C57Bl/6pre-immunizzati. Dopo un giorno, allo svilupparsi della tumefazione articolare, 500,000 mMSCs marcate con il rosso fluorescente CM-Dil sono state iniettate nel ginocchio destro. Il ginocchio sinistro è stato utilizzato come controllo mediante l'infiltrazione di soluzione salina. Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante Mann Whitney U test o Unpaired t tests utilizzando la versione 5 del software GraphPad Prism. Il diametro articolare (tumefazione articolare) è stato misurato come indicatore clinico di infiammazione articolare e tale parametro è risultato significativamente ridotto nei topi trattati con MSC rispetto al gruppo di controllo a 48 h dall'induzione dell'artrite. Tale differenza è stata mantenuta per circa una settimana. Le MSCs marcate con CM-Dil sono state chiaramente visualizzate nel rivestimento e negli strati sottostanti della sinovia, nella regione patellare, nonché sulla superficie femorale e tibiale. Dal giorno tre, i parametri indicativi di attività di malattia, inclusi la deplezione cartilaginea, l'essudato infiammatorio e gli indici dell'artrite, sono risultati significativamente ridotti negli animali trattati con MSC. Tale differenza si è mantenuta per 7 giorni ed è stata confermata dall'analisi istologica. La concentrazione sierica di tumour necrosis factor alpha è risultata significativamente ridotta in seguito alla somministrazione di MSC. I risultati dello studio indicano che l'infiltrazione intra-articolare di MSCs in topi con AIA è efficace nel ridurre l'infiammazione, la tumefazione articolare e la distruzione articolare. Inoltre, tali cellule sembrerebbero integrarsi all'interno della sinovia.

Intra-articular glucocorticoid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis in a Singapore hospital.

Leow OM, Lim LK, Ooi PL, Shek LP, Ang EY, Son MB.
Singapore Med J. 2014 May;55(5):248-52.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di iniezioni intra-articolari di glucocorticoidi (IAG) in bambini affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA). Trattasi di uno studio retrospettivo su iniezioni di glucocorticoidi effettuate presso il Dipartimento di Pediatria, National University Hospital, Singapore, dall'ottobre 2009 all'ottobre 2011. Un totale di 26 procedure sono state valutate in termini di efficacia, considerando parametri quali la risposta clinica, l'eventuale variazione della terapia sistemica, l'intervallo di tempo tra ripetute iniezioni, e di sicurezza. La risposta clinica è stata valutata da un Reumatologo Pediatra, mediante uno score riguardante cinque aspetti: la tumefazione, il calore, l'eritema, la limitazione nel range di movimento e il dolore. Ad ogni aspetto è stato assegnato uno score da 0 a 3 (0, assente; 1, lieve; 2, moderato; 3, severo). 26 IAG di triamcinolone esacetone sono state effettuate in 17 occasioni in 10 pazienti con JIA durante tutto il periodo dello studio. Dopo le infiltrazioni, lo score clinico valutato da un Pediatra Reumatologo ha mostrato un miglioramento generale con una media di 2.62 punti su 15. In 6 pazienti

è stata aumentata la terapia sistemica il giorno dell'iniezione, in 5 pazienti è stata incrementata la terapia sistemica entro sei mesi dall'iniezione, in 2 pazienti non è stato necessario aumentare la terapia sistemica, mentre in un paziente è stato possibile ridurla. Tutte le iniezioni effettuate non hanno richiesto una seconda procedura infiltrativa. La media dell'intervallo tra due iniezioni è stata di 7.8 mesi. Reazioni cutanee sono state osservate solo in tre articolazioni che risultavano anatomicamente difficili da aggredire. Secondo le raccomandazioni dell'American College of Rheumatology (ACR), gli autori hanno utilizzato in modo sicuro le IAG come terapia di prima linea nei pazienti affetti da JIA oligoarticolare, e / o in aggiunta alla terapia sistemica.

Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of facet joint pain: summary of preclinical phase.

Harnof S, Zibly Z, Shay L, Dogadkin O, Hanannel A, Inbar Y, Goor-Aryeh I, Caspi I.

J Ther Ultrasound. 2014 Feb 28;2:9.

Un esperimento fantasma, due esperimenti termocoppia, tre esperimenti in vivo su suini, e un trattamento simulato su un volontario sano umano sono stati condotti per testare la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia del trattamento del dolore delle faccette articolari mediante ultrasuoni focalizzati utilizzando una guida di risonanza magnetica (MRgFUS). Lo scopo dello studio era quello di sviluppare un nuovo metodo accurato e sicuro per l'ablazione non invasiva delle faccette articolari utilizzando la MRgFUS. Le faccette articolari sono spesso causa di dolore lombare cronico. Interventi diretti sulle faccette articolari includono l'ablazione della branca mediale del nervo e l'iniezione intra-articolare, entrambe ampiamente usate ma limitate nel breve e lungo termine. La MRgFUS è una tecnologia innovativa che consente l'erogazione accurata e focalizzata di energia ultrasonografica ad alta intensità per creare un aumento di temperatura localizzato per l'ablazione del tessuto, utilizzando una guida MR per la pianificazione del trattamento ed il feedback in tempo reale. Gli autori hanno validato la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia della MRgFUS per l'ablazione delle faccette articolari utilizzando il sistema ExAblate 2000® (InSightec Ltd., Tirat Carmel, Israel) e confermato la capacità del sistema di determinare l'ablazione del bordo della faccetta articolare e di tutti i nervi terminali che innervano l'articolazione. Tutti gli esperimenti condotti hanno dimostrato che utilizzando come target la faccetta articolare con energie di 150-450 J si determina un riscaldamento controllato e preciso sul bordo della faccetta articolare senza penetrazione nel corpo vertebrale, canale spinale, o radice dei forami. È consigliato il trattamento che utilizzi un diametro ridotto del fascio acustico in quanto in questo modo si migliora l'accuratezza, si riescono cioè a trattare esclusivamente le zone target. La tecnica MRgFUS sembrerebbe essere in grado di individuare e trattare con sicurezza ed efficacia le faccette articolari. Questi risultati sono molto significativi, dato che questo è il primo studio a dimostrare il potenziale di MRgFUS per trattare il dolore a partenza dalle faccette articolari.

Outcome predictors of intra-articular glucocorticoid treatment for knee synovitis in patients with rheumatoid arthritis – a prospective cohort study.

Weitof T, Rönnelid J, Knight A, Lysholm J, Saxne T, Larsson A.

Arthritis Res Ther. 2014 Jun 20;16(3):R129.

Le iniezioni intra-articolari di cortisonici (IAGC) sono comunemente utilizzate per alleviare i sintomi in corso di artrite. Tuttavia, la conoscenza sui fattori predittivi di risposta al trattamento è limitata. Lo scopo di questo studio è stato proprio quello di identificare predittori di risposta al trattamento con IAGC in corso di sinovite del ginocchio in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). 121 pazienti affetti da AR con sinovite del ginocchio sono stati sottoposti ad iniezione intra-articolare di 20 mg di triamcinolone esacetone, seguiti per un follow-up di 6 mesi. I Non-responders (riacutizzazione entro i 6 mesi) ed i Responders sono stati messi a confronto considerando le loro caratteristiche cliniche ed il grado di danno articolare valutato mediante l'indice di Larsen-Dale. Inoltre, campioni ematici e di liquido sinoviale sono stati raccolti per analizzare i fattori coinvolti nel processo infiammatorio (PCR, IL-6, tumour necrosis factor alpha, vascular endothelial growth factor), nel turnover del tessuto articolare (proteina oligomerica della matrice cartilaginea, metalloproteinasi 3), e nell'autoimmunità (Ab anti-nucleo, Ab anti-peptide citrullinato, Fattore Reumatoide). Durante il periodo di osservazione, in 48 ginocchia è stata osservata una recidiva (40%). Nei Non-responders è stato osservato un maggiore danno radiografico se confrontato con quello dei Responders ($P = 0.002$) e i livelli pre-trattamento di VEGF nel liquido sinoviale sono risultati significativamente superiori nei non-Responders ($P = 0.002$). La distruzione articolare sembra quindi essere associata ad una ridotta risposta al trat-

tamento intra-articolare con IAGC nella sinovite del ginocchio in corso di AR. Inoltre, i più alti livelli di VEGF riscontrati nel liquido sinoviale dei non-Responders, sembrano suggerire che il VEGF prodotto localmente sia un biomarker della ricorrenza dell'iperplasia sinoviale e del rischio di riacutizzazione della patologia.

Transforaminal versus Intra-Articular Facet Corticosteroid Injections for the Treatment of Cervical Radiculopathy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study.

Bureau NJ, Moser T, Dagher JH, Shedid D, Li M, Brassard P, Leduc BE.
AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Aug;35(8):1467-74.

L'iniezione transforaminale di corticosteroidi può essere effettuata nel management della radicolopatia cervicale ma non è priva di rischi. In questo studio è stata messa a confronto l'efficacia a 4 settimane della tecnica infiltrativa di corticosteroidi effettuata a livello delle faccette articolari e transforaminale. 56 soggetti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo 1 (n=38, 15 uomini, 13 donne; età media, 52 anni; range, 28-72 anni), in cui i pazienti sono stati sottoposti ad infiltrazioni transforaminali TC-guidate e Gruppo 2 (n=28, 8 uomini, 20 donne; età media 44 anni; range, 26-60 anni) sottoposti ad infiltrazione delle faccette. In entrambe le procedure è stato utilizzato 1 mL di desametasone sodio fosfato 10 mg/mL. L'outcome primario è stato la severità del dolore valutata mediante scala VAS (0-100); gli outcome secondari il Neck Disability Index e la Medication Quantitative Scale. Nelle analisi intention-to-treat e as-treated analyses, per uno score medio basale, le infiltrazioni a livello delle faccette articolari hanno dimostrato una riduzione significativa dello score del dolore del 45.3% (95% CI, 21.4-69.2) e del 37.0% (95% CI, 9.2-64.7), mentre le infiltrazioni transforaminali hanno mostrato una riduzione non significativa del 9.8% (95% CI, +11.5-31.2) e 17.8% (95% CI, +6.6-42.2). Mentre l'infiltrazione delle faccette ha mostrato un miglioramento nel Neck Disability Index score del 24.3% (95% CI, +2.9-51.5) e 20.7% (95% CI, +6.2-47.6) in opposizione a quello osservato nelle infiltrazioni transforaminali del 9.6% (95% CI, +15.2-34.4) e 12.8% (95% CI, +11.2-36.7), i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica. La non-inferiorità della tecnica sulle faccette rispetto a quella transforaminale è stata dimostrata per uno score del dolore al basale ≤ 60 , mentre l'analisi di non-inferiorità è risultata inconclusiva per uno score del dolore al basale ≤ 80 e per il Neck Disability Index. Nessuna procedura ha mostrato una significativa riduzione dell'assunzione di farmaci nel tempo. Dai dati emersi, l'infiltrazione delle faccette si è dimostrata efficace nel trattamento della radicolopatia cervicale e rappresenta una valida e sicura alternativa all'infiltrazione transforaminale.

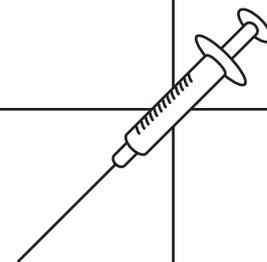
The Comparison of Effects of Suprascapular Nerve Block, Intra-articular Steroid Injection, and a Combination Therapy on Hemiplegic Shoulder Pain: Pilot Study.

Jeon WH, Park GW, Jeong HJ, Sim YJ.
Ann Rehabil Med. 2014 Apr;38(2):167-73.

In questo studio sono state messe a confronto il blocco del nervo soprascapolare (SSNB, effettuata dopo aver controllato il polso sull'arteria soprascapolare posizionandosi nell'incavo soprascapolare con il paziente in posizione seduta e infiltrando lidocaina 1% 5 ml), l'iniezione intra-articolare di steroidi (IAI, lidocaina 1% 10 ml+triamcinolone acetone 40 mg), o entrambe le procedure in associazione (IAI immediatamente dopo il SSNB), in termini di sollievo dal dolore in pazienti affetti da spalla dolorosa emiplegica. Sono stati reclutati 30 pazienti con dolore alla spalla emiplegica insorto dopo uno stroke. Il SSNB è stato eseguito in 10 pazienti, IAI in 10 pazienti, e una combinazione di due iniezioni nei rimanenti 10 pazienti. Tutte le procedure sono state effettuate con l'ausilio della guida ecografica. Sono stati valutati il range di movimento passivo della spalla (ROM) e il livello di intensità del dolore mediante scala analogica visiva (VAS). Misure ripetute sono state effettuate pre-infiltrazione, post-infiltrazione ad 1 ora, 1 settimana e ad 1 mese. I dati sono stati analizzati mediante Kruskal-Wallis e Friedman tests. Tutte le variabili ripetutamente misurate hanno mostrato differenze significative con il tempo, nel range di movimento della spalla ($p < 0.05$), senza però alcuna differenza tra i tre gruppi. Inoltre, la VAS del dolore è risultata diversa nel tempo in modo statisticamente significativo ma senza alcuna differenza tra i tre gruppi. Il dolore è diminuito notevolmente fino a una settimana dopo l'iniezione, ma dopo un mese è risultato aumentato, anche se ridotto rispetto ai livelli pre-infiltrazione. Dai risultati emersi, tutti e tre i metodi di iniezione hanno dimostrato un miglioramento significativo del ROM della spalla e del dolore nel tempo, ma nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra di loro.

Report ANTIAGE, Roma, 2-3 ottobre 2014

A cura di: **F. GIOVANNANGELI**



Lo scorso 2-3 ottobre 2014 si è svolto a Roma il V *Simposio Nazionale* dei soci dell'ANTIAGE (Associazione Nazionale per la Terapia Intra-articolare eco-guidata dell'Anca con Guida Ecografica).

Come ogni due anni, l'evento di natura interdisciplinare è stato indirizzato ai soci e agli specialisti reumatologi, fisiatristi, ortopedici, radiologi, internisti, terapisti del dolore e medici dello sport, con lo scopo di creare un momento di confronto costruttivo tra le varie specialità, per approfondire e discutere sulle principali tematiche correlate alla terapia infiltrativa intra-articolare e sulla gestione complessiva del paziente con patologie muscolo-scheletriche.

In apertura del congresso sono stati effettuati *corsi pratici* molto frequentati e giudicati utili per apprendere le tecniche d'infiltrazione eco-guidata delle principali articolazioni come anca, caviglia, mano, gomito, spalla, sacroiliaca, ginocchio e sulla mesoterapia nella patologia muscolo scheletrica. Uno degli scopi dell'associazione ANTIAGE è infatti quella di insegnare e diffondere la tecnica infiltrativa eco-guidata che rispetto alla tecnica eseguita alla cieca o con guida fluoroscopica, permette di essere molto più precisi, efficaci, sicuri e ci permette di non utilizzare radiazioni ionizzanti nocive per il paziente.

Nel corso dell'incontro sono state messe a confronto le esperienze dei centri nazionali relative ai prodotti utilizzati per la terapia intra-articolare, al loro dosaggio, agli effetti collaterali e all'efficacia nell'ambito delle malattie reumatiche artrosi, artrite reumatoide, ecc. È stato inoltre dato anche spazio alle diverse metodiche di *imaging* in rapporto alla diagnosi e all'outcome clinico nelle diverse patologie reumatiche. Una lettura magistrale è stata effettuata dal Prof. Alberto Migliore, Presidente dell'ANTIAGE e responsabile della UO di Reumatologia dell'Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma, sui diversi acidi ialuronici ad oggi in commercio per la viscosupplementazione e sulle differenze e similitudini tra i vari prodotti. Sono state analizzate le differenze dei foglietti illustrativi dei diversi acidi ialuronici (AI) presenti sul mercato italiano. Il quadro emerso mostra differenze in termini di indicazioni, posologia ma soprattutto, in alcuni, non sono presenti i riferimenti bibliografici. Sulla base di questi risultati c'è stato un richiamo, condiviso dagli altri relatori, al fatto che i foglietti illustrativi dovrebbe essere più chiari ed esaurienti. Il problema è che il motivo di tale mancanza di dati risiede nel fatto che la maggior parte degli AI (quasi tutti) sono stati registrati come medical devices e non come farmaci.

Sono state poi presentate nuove prospettive terapeutiche con farmaci in via di sperimentazione. Particolarmente interessante è stata la relazione del Dr. Massafra, Reumatologo presso l'Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma, in cui è stato affrontato il tema della tribosupplementazione con lubrificina, proteina di rivestimento normalmente situata a livello della cartilagine articolare, fondamentale nel lubrificare l'articolazione e nel ridurre il coefficiente di attrito della cartilagine stessa, che si riduce fisiologicamente in corso di artrosi. Sono stati presentati molteplici studi portati avanti dal Dr. Gregory Jay, USA, uno dei maggiori esperti in questo campo che ipotizzano, in futuro, un potenziale utilizzo dell'uso intra-articolare di tale proteina nelle fasi iniziali dell'artrosi.

Dati interessantissimi riguardanti l'applicazione di estratto di tessuto adiposo per la terapia rigenerativa intra-articolare in pazienti con artrosi, sono stati presentati dal Prof. Tremolada. Non si hanno ancora risultati sull'uomo in quanto si è in attesa del consenso del Ministero per procedere alla sperimentazione clinica, ma ci sono ad oggi risultati su modelli animali molto promettenti.

Una lettura è stata dedicata alla presentazione ed allo stato di applicazione della legge 38 sul dolore, come contributo istituzionale alla maggiore attuazione della suddetta legge.

Tavole rotonde educazionali hanno affrontato tematiche come le linee guida ad oggi disponibili sulla terapia intra-articolare nell'artrosi, o l'importanza della sinergia esistente tra *viscosupplementazione e riabilitazione*.

Le linee guida sulla terapia intra-articolare dell'artrosi spesso mostrano incertezza o perplessità riguardo l'utilizzo di tale approccio. Nel corso della tavola rotonda è stato riportato un articolo, scritto dal Prof. Miglio-



Fig. 1. Alcuni dei pazienti trattati da oltre 10 anni con iniezioni ecoguidate dell'anca insieme allo staff del Prof. Migliore.

re e da un panel di esperti europei, in cui si criticano queste linee guida, in particolare in riferimento al fatto che i prodotti a base di AI vengano considerati solo sintomatici. Esiste in verità una divergenza tra l'esperienza clinica e l'EBM (Evidence Based Medicine). Le critiche degli esperti nascono anche e soprattutto dall'esigenza di capire i motivi per cui esiste questo gap, rendendo necessari studi più approfonditi per portare dati in merito.

Nella tavola rotonda dedicata all'importanza della sinergia tra viscosupplementazione (VS) e riabilitazione, in particolare nel trattamento dell'artrosi, si è discusso sulla carenza nella letteratura internazionale di studi che esplorino la sinergia tra i due approcci, nonostante nella corrente pratica clinica l'utilizzo dei due trattamenti in associazione consente di ottenere buoni risultati che sembrano essere migliori rispetto a quelli ottenuti dalle singole terapie. Data la mancanza di evidenze scientifiche anche in merito all'efficacia della terapia fisica, il Prof. Migliore ha proposto la costituzione di un Technical Expert Panel che possa portare avanti trials clinici in grado di valutare e ottenere dati sull'efficacia di tale associazione.

Una problematica trattata nelle tavole rotonde è stata quella della VS come terapia di fondo dell'artrosi. Essendo l'artrosi una malattia cronica degenerativa ci si è chiesto se la VS potesse essere considerata una terapia di fondo in grado di accompagnare il paziente lungo le varie fasi di malattia. In ragione del fatto che una terapia di fondo dovrebbe essere efficace ma soprattutto sicura, proprio perché effettuata per molti anni, la VS possiede proprio tali caratteristiche. Raramente vengono riportati eventi avversi e non sono mai sta-



Fig. 2. La Dr.ssa Cancellieri (Retenews) intervista il Prof. Migliore



Fig. 3. Il dott. Tormenta consegna i diplomi a due pazienti in trattamento infiltrativo da oltre 10 anni.

ti registrati eventi gravi. Viceversa la terapia alternativa con FANS può determinare problemi cardiovascolari e gastrointestinali a volte severi, soprattutto se protratta nel tempo. Anche in questo caso, nonostante la letteratura carente, la pratica clinica evidenzia come l'utilizzo di acido ialuronico è importante nella terapia di fondo sia dell'artrosi dell'anca che del ginocchio, consentendo non solo una riduzione dei sintomi di un 40-50% ma anche una riduzione del consumo di antinfiammatori e un miglioramento della funzionalità articolare.

Infine, una lettura di speciale rilievo, presentata dalla Dr.ssa Maria Luisa Brandi, Professore ordinario di endocrinologia all'Università di Firenze e presidente della Firma, Fondazione italiana ricerca sulle malattie dell'osso Raffaella Becagli, è stata dedicata ai trattamenti sequenziali dell'osteoporosi, tema caldo in quanto tali pazienti hanno bisogno di trattamenti prolungati e quindi è necessaria una sequenza terapeutica.

La parte finale del Congresso è stata dedicata alla celebrazione del 10° anniversario dall'inizio della VS dell'anca con la metodica Migliore-Tormenta durante la quale sono intervenuti anche i pazienti che stanno effettuando da ormai 10 anni l'infiltrazione eco-guidata di Al dell'anca che hanno espresso il loro ringraziamento per i benefici ottenuti in questi anni di terapia. Sono stati poi presentati i dati scientifici preliminari dopo 10 anni di follow-up che mostrano una buona efficacia (si ha spesso un rallentamento della progressione della malattia e soprattutto si riesce a procrastinare o evitare la protesizzazione) e sicurezza.



Fig. 4. Un'immagine delle relazioni del Simposio.

Jonexa

hylastan SGL-80

SOFT-GEL

Tecnologia in movimento

Una tecnologia nuova
e diversa dalle altre che
supera il concetto di
Peso Molecolare

Terapia infiltrativa articolare
con Acido ialuronico



ABIOTEN
PHARMA

JONEXA

COMPOSIZIONE

Jonexa è un liquido viscoelastico sterile, incolore, apirogeno, a pH neutro e con osmolalità compatibile con il liquido sinoviale. **Jonexa è un derivato dall'hyalastan, un gel di ialuronato di sodio (HA) chimicamente crosslinkato con divinilsulfone e un liquido di ialuronato di sodio.** Jonexa è una miscela composta da un gel di hyalastan e un liquido a base di HA nel rapporto gel-liquido di 80:20. Lo ialuronato di sodio utilizzato nella preparazione del Jonexa è ottenuto da fermentazione batterica. Lo ialuronano (ialuronato di sodio) è uno zucchero complesso naturale appartenente alla famiglia dei glicosaminoglicani costituita da un polimero a catena lunga di unità disaccaridiche ripetute di D-glicuronato di sodio e N-acetil-D-glucosamina, unite per mezzo di legami glicosidici β -1,3 e β -1,4.

1 ml di Jonexa contiene polimeri di ialuronano (modificati e immo-
dificati) $10,5 \pm 1$ mg, cloruro di sodio 8,5 mg, idrogeno fosfato disodico eptaidrato 2,2 mg, diidrogeno fosfato sodicomoidrato 0,26 mg, acqua per preparazioni iniettabili (WFI) q.b.

CARATTERISTICHE

Jonexa è metabolizzato nell'organismo in modo biologicamente simile allo ialuronano. Lo ialuronano è uno dei componenti del liquido sinoviale e ne determina le caratteristiche di viscoelasticità. Le proprietà meccaniche (viscoelastiche) di Jonexa sono simili a quelle del liquido sinoviale e superiori rispetto a quelle delle soluzioni a base di ialuronano immo-
dificato di simile concentrazione. Jonexa ha un'elasticità (storage modulus G') a 5 Hz fra i 20 e i 150 Pascal (Pa) ed una viscosità dinamica (shear viscosity) (η) compresa tra i 30 e i 100 Pascal/secondo (Pas) misurata a 1 s^{-1} . L'elasticità e la viscosità del liquido sinoviale del ginocchio in soggetti di età compresa fra i 18 e i 27 anni, misurate con una tecnica sovrapponibile a 2,5 Hz, sono rispettivamente pari a $G' = 117 \text{ Pa}$ e $G'' = 45 \text{ Pa}$. Le siringhe precaricate con Jonexa sono sterilizzate al termine di ogni processo produttivo mediante calore.

INDICAZIONI E USO

- Jonexa ricostituisce temporaneamente la viscoelasticità del liquido sinoviale;
- Jonexa apporta benefici clinici ai pazienti in tutti gli stadi di artrosi delle articolazioni;
- Jonexa è più efficace nei pazienti che utilizzano attivamente e regolarmente l'articolazione affetta dalla patologia;
- **Jonexa raggiunge il suo effetto terapeutico tramite la viscosupplementazione, un processo attraverso il quale lo stato fisiologico e le caratteristiche reologiche dei tessuti dell'articolazione artrosica vengono ripristinati. Jonexa è indicato per l'uso intra-articolare soltanto da parte di un medico per il trattamento sintomatico del dolore associato all'artrosi del ginocchio. La viscosupplementazione con Jonexa è indicata per alleviare il dolore e le limitazioni funzionali, permettendo un movimento più esteso dell'articolazione.**

CONTROINDICAZIONI

- Non somministrare Jonexa a pazienti con ipersensibilità nota (allergia) alle preparazioni a base di ialuronano (ialuronato di sodio).
- Jonexa non deve essere utilizzato in presenza di infezioni o gravi infiammazioni o di dermatite o infezioni cutanee nell'area sede dell'iniezione.
- Jonexa non deve essere utilizzato se prima dell'iniezione si è verificato un versamento intra-articolare di notevole entità.
- Jonexa non deve essere iniettato nell'articolazione in presenza di stasi venosa o linfatica nell'arto affetto dalla patologia.

AVVERTENZE

- Non usare in concomitanza disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario per la preparazione della cute in quanto in loro presenza lo ialuronano potrebbe precipitare.
- Non iniettare al di fuori dell'articolazione o nei tessuti o nella capsula sinoviale.
- Non iniettare all'interno di un vaso.

PRECAUZIONI

- La sicurezza e l'efficacia di Jonexa per condizioni diverse dall'artrosi del ginocchio non sono state stabilite.
- Come per tutte le procedure invasive relative alle articolazioni, si raccomanda che il paziente eviti qualsiasi attività motoria eccessiva dopo l'iniezione intra-articolare e che riprenda la piena attività entro qualche giorno.
- Jonexa non è stato sperimentato nelle donne in gravidanza o in bambini/ragazzi di età inferiore a 18 anni.
- Deve essere adottata una tecnica di somministrazione rigorosamente asettica.
- Non usare Jonexa se la confezione è aperta o danneggiata. Il contenuto della siringa è sterile e monouso. Il contenuto della siringa deve essere usato immediatamente dopo l'apertura della confezione. Gettare ogni residuo di hyalastan SGL-80 inutilizzato. Non risterilizzare Jonexa.

EFFETTI INDESIDERATI

- In uno studio clinico controllato, gli effetti indesiderati a carico del ginocchio target più frequentemente riportati durante la fase di trattamento iniziale considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura includono artralgia, rigidità e edema articolare.
- "Altri" effetti indesiderati (quelli verificatisi non a carico del ginocchio target) considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura comprendevano contusione, disgeusia (alterazione del senso del gusto), cefalea, irritazione cutanea, nausea e vomito.
- Gli effetti indesiderati riportati nella fase di ripetizione del trattamento per il ginocchio target e gli "altri" effetti indesiderati sono risultati simili per natura e frequenza agli eventi che si sono manifestati durante la fase iniziale del trattamento.
- Il profilo di sicurezza dalla fase iniziale del trattamento dello studio è stato confermato durante la fase di ripetizione del trattamento, indicando nessun aumento di effetti collaterali nei pazienti sottoposti a trattamento ripetuto con Jonexa.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

- Iniettare a temperatura ambiente.
- Attenersi rigorosamente a tecniche asettiche.
- L'uso di anestetici topici e sottocutanei non è necessario; il loro utilizzo è a discrezione del medico.
- Utilizzare solo aghi dal calibro 18 al calibro 20.
- Rimuovere il liquido sinoviale o il versamento prima di ogni iniezione di Jonexa. Aspirare delicatamente l'articolazione.
- Non utilizzare la stessa siringa per aspirare il liquido sinoviale e per iniettare Jonexa, ma usare lo stesso ago da calibro 18 a calibro 20.
- Estrarre la siringa di Jonexa dalla confezione tenendo stretto il corpo della siringa senza toccare lo stelo dello stantuffo.
- Prestare particolare attenzione durante la rimozione del beccuccio della siringa di Jonexa utilizzando procedure strettamente asettiche.
- Per garantire una tenuta perfetta ed evitare la fuoriuscita durante la somministrazione, assicurarsi che l'ago sia saldamente inserito sulla siringa tenendo ben saldo il connettore Luer.
- Non serrare o esercitare un'eccessiva pressione durante l'applicazione dell'ago o la rimozione della protezione dell'ago in quanto si potrebbe rompere la punta della siringa.
- Iniettare Jonexa solo nello spazio sinoviale.

LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO

Il regime di trattamento raccomandato è di un'iniezione intra-articolare secondo lo schema posologico di una iniezione (4 ml) di Jonexa o due iniezioni (4 ml ciascuna) di Jonexa a distanza di due settimane l'una dall'altra.

Il regime di trattamento può essere ripetuto dopo 26 settimane dal trattamento iniziale se giustificato dai sintomi del paziente.

DURATA DELL'EFFETTO

È stata dimostrata una durata massima dell'effetto del Jonexa fino a 26 settimane dopo una singola iniezione o dopo due iniezioni. **È stata anche dimostrata la durata dell'effetto di un ciclo ripetuto di trattamento con Jonexa fino ad ulteriori 26 settimane.** Il trattamento con Jonexa interessa solo l'articolazione sede dell'iniezione e non produce un effetto sistemico generale.

CONTENUTO PER 1ml

Jonexa contiene i componenti elencati nella Tabella 1.
Tabella 1: Componenti di Jonexa

Componente	Contenuto per 1 ml
Polimeri di ialuronano (modificati e immo- dificati)	$10,5 \pm 1$ mg
Cloruro di sodio	8,5 mg
Idrogeno fosfato disodico eptaidrato	2,2 mg
Diidrogeno fosfato sodico monoidrato	0,26 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b.

CONFEZIONE

Il contenuto di ogni siringa di Jonexa è sterile e apirogeno. Jonexa è fornito in una siringa di vetro da 5 ml precaricata con circa 4 ml di Jonexa. Conservare Jonexa a una temperatura fra 2 e 30°C.

Repertorio Ministeriale dei dispositivi medici: 284766/R
Codice CND: P900402
Dispositivo Medico CE0086

1 siringa pre-riempita da 5 ml
contenente 4 ml di Hyalastan

150,00 €

Dispositivo Medico


ABIOTEN
PHARMA

ARTILAGE[®]

Tecnologia in movimento



UNA GAMMA ESCLUSIVA
DI VISCO-SUPPLEMENTI A BASE DI
ACIDO IALURONICO E MANNITOLO,
ANTI-OSSIDANTE NATURALE,
PER IL TRATTAMENTO
DEI DOLORI ARTICOLARI.



UNA SINERGIA INNOVATIVA,
PER UN'EFFICACIA MIRATA E DURATURA.

Distribuito da

EMMECI
Quattro

www.emmeciquattro.com

EMMECI 4 S.r.l.
Via Traversante S. Leonardo, 13/A
43122 Parma (Italia)
Tel. +39 0521 775337
Fax +39 0521 273866
info@emmeciquattro.com

 **VIVACY**[®]
LABORATOIRES

4th

International Symposium Intra Articular Treatment

Budapest

1-3 October 2015

For further information www.isiat.it

MAIN TOPICS

**Biological therapies:
intra-articular
applications**

**Delivery systems:
strengthening
intra-articular drugs**

**Hyaluronic acid: new
evidences**

**Injection techniques:
Knee, Hip, Ankle,
Shoulder, Hand,
Sacro-iliac**

**Inflammatory arthritis:
role of intra-articular
targeting**

**Intra-articular
regenerative therapy**

**Osteoarthritis: new
images, new targets,
new therapies**

**Pharmacoeconomics:
cost-effectiveness
of intra-articular
treatments**

**Ultrasound guidance
for intra-articular
therapy: when and how**

**Practical courses for
intra articular injections
by ultrasound guidance**

ORGANIZING SECRETARIAT

ITALY
dynamicom srl

Valentina Arena - Fiorella Mortara
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
Tel. (+39) 02 89693762
Fax (+39) 02 201176
arena@dynamicomunications.it
mortara@dynamicomunications.it

SPAIN
dynamicom
SALUD

Elena Lagalante
c/ Moia 1, 6° 1° - 08006 Barcelona
Tel.: (+34) 607 260 684
Fax: (+34) 93 212 09 70
lagalante@dynamicomsalud.es

OTHER COUNTRIES

LT3
SUISSE LT3 SUISSE Sagi

Rubina Matoso
Via Bossi, 50 - 6830 Chiasso (CH)
Tel. (+41) 91 682 67 88
Fax. (+41) 91 695 50 85
rubina.matoso@lt3suisse.ch

Donegal HA 2.0

40 mg/2 ml

Acido ialuronico sale sodico 2,0%
2,0% hyaluronic acid sodium salt
Hyaluronsäure Natriumsalz 2,0%

Data revisione: 03/2014

Indicazioni

DONEGAL HA 2.0 è un sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni affette da artropatia degenerativa o meccanica, che causi dolori o mobilità ridotta.

Descrizione

DONEGAL HA 2.0 è un dispositivo medico con marchio CE conforme alla direttiva MDD 93/42/CEE, contenente 20 mg/ml di acido ialuronico ottenuto per fermentazione e non modificato chimicamente. DONEGAL HA 2.0 è una soluzione trasparente, sterile, apirogena e viscoelastica fornita in una siringa da 2 ml. L'acido ialuronico è un polisaccaride naturale presente in molti tessuti umani, in particolare nel liquido sinoviale, ed agisce nelle articolazioni sia come lubrificante di cartilagini e legamenti sia come ammortizzatore. Secondo molti studi le iniezioni di acido ialuronico in articolazioni affette da osteoartrite ripristinano la viscosità e l'elasticità del liquido sinoviale, con una conseguente attenuazione del dolore ed un miglioramento della mobilità dell'articolazione. DONEGAL HA 2.0 agisce solo a livello dell'articolazione in cui viene iniettato, senza esercitare nessuna azione sistemica.

Composizione

Componente principale: acido ialuronico sale sodico 2,0%. Altri componenti: cloruro di sodio, fosfato di sodio e acqua per preparazioni iniettabili (q.b.).

Confezione

DONEGAL HA 2.0 è disponibile in confezioni da 1 e 3 siringhe. Ogni siringa di vetro contiene 40 mg di acido ialuronico in 2 ml di soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio, confezionata in un blister. Il contenuto della siringa è sterilizzato con calore umido.

Istruzioni per l'uso

Rimuovere l'eventuale versamento articolare prima di iniettare DONEGAL HA 2.0, per la rimozione dell'effusione e l'iniezione di DONEGAL HA 2.0 deve essere utilizzato lo stesso ago. Rimuovere il cappuccio protettivo della siringa prestando particolare attenzione per evitare un contatto con l'apertura. Evitare saldamente l'ago di diametro compreso tra i 18 e 22 G al collo di chiusura di tipo Luer per assicurare una tenuta stagna. Prima dell'iniezione trattare il sito con una soluzione antisettica adeguata. Iniettare DONEGAL HA 2.0 adottando una tecnica asettica. Iniettare solamente nella cavità articolare.

Somministrazione

DONEGAL HA 2.0 deve essere somministrato settimanalmente per un totale di 3 settimane o in ogni caso secondo la prescrizione medica.

Avvertenze

- Il contenuto della siringa preriempta è sterile. La siringa è confezionata in un blister sigillato. La superficie esterna della siringa non è sterile.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 se la confezione o la siringa sono aperte o danneggiate.
- Il punto di iniezione deve trovarsi su pelle sana

Applicazioni

DONEGAL HA 2.0 è un sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni affette da artropatia degenerativa o meccanica, che causi dolori o mobilità ridotta.

Descrizione

DONEGAL HA 2.0 è un prodotto medico con marchio CE conforme alla direttiva MDD 93/42/CEE, contenente 20 mg/ml di acido ialuronico ottenuto per fermentazione e non modificato chimicamente. DONEGAL HA 2.0 è una soluzione trasparente, sterile, apirogena e viscoelastica fornita in una siringa da 2 ml. L'acido ialuronico è un polisaccaride naturale presente in molti tessuti umani, in particolare nel liquido sinoviale, ed agisce nelle articolazioni sia come lubrificante di cartilagini e legamenti sia come ammortizzatore. Secondo molti studi le iniezioni di acido ialuronico in articolazioni affette da osteoartrite ripristinano la viscosità e l'elasticità del liquido sinoviale, con una conseguente attenuazione del dolore ed un miglioramento della mobilità dell'articolazione. DONEGAL HA 2.0 agisce solo a livello dell'articolazione in cui viene iniettato, senza esercitare nessuna azione sistemica.

Composizione

Componente principale: acido ialuronico sale sodico 2,0%. Altri componenti: cloruro di sodio, fosfato di sodio e acqua per preparazioni iniettabili (q.b.).

Confezione

DONEGAL HA 2.0 è disponibile in confezioni da 1 e 3 siringhe. Ogni siringa di vetro contiene 40 mg di acido ialuronico in 2 ml di soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio, confezionata in un blister. Il contenuto della siringa è sterilizzato con calore umido.

Istruzioni per l'uso

Rimuovere l'eventuale versamento articolare prima di iniettare DONEGAL HA 2.0, per la rimozione dell'effusione e l'iniezione di DONEGAL HA 2.0 deve essere utilizzato lo stesso ago. Rimuovere il cappuccio protettivo della siringa prestando particolare attenzione per evitare un contatto con l'apertura. Evitare saldamente l'ago di diametro compreso tra i 18 e 22 G al collo di chiusura di tipo Luer per assicurare una tenuta stagna. Prima dell'iniezione trattare il sito con una soluzione antisettica adeguata. Iniettare DONEGAL HA 2.0 adottando una tecnica asettica. Iniettare solamente nella cavità articolare.

Somministrazione

DONEGAL HA 2.0 deve essere somministrato settimanalmente per un totale di 3 settimane o in ogni caso secondo la prescrizione medica.

Avvertenze

- Il contenuto della siringa preriempta è sterile. La siringa è confezionata in un blister sigillato. La superficie esterna della siringa non è sterile.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 se la confezione o la siringa sono aperte o danneggiate.
- Il punto di iniezione deve trovarsi su pelle sana

Indicazioni

DONEGAL HA 2.0 è un sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni affette da artropatia degenerativa o meccanica, che causi dolori o mobilità ridotta.

Descrizione

DONEGAL HA 2.0 è un prodotto medico con marchio CE conforme alla direttiva MDD 93/42/CEE, contenente 20 mg/ml di acido ialuronico ottenuto per fermentazione e non modificato chimicamente. DONEGAL HA 2.0 è una soluzione trasparente, sterile, apirogena e viscoelastica fornita in una siringa da 2 ml. L'acido ialuronico è un polisaccaride naturale presente in molti tessuti umani, in particolare nel liquido sinoviale, ed agisce nelle articolazioni sia come lubrificante di cartilagini e legamenti sia come ammortizzatore. Secondo molti studi le iniezioni di acido ialuronico in articolazioni affette da osteoartrite ripristinano la viscosità e l'elasticità del liquido sinoviale, con una conseguente attenuazione del dolore ed un miglioramento della mobilità dell'articolazione. DONEGAL HA 2.0 agisce solo a livello dell'articolazione in cui viene iniettato, senza esercitare nessuna azione sistemica.

Composizione

Componente principale: acido ialuronico sale sodico 2,0%. Altri componenti: cloruro di sodio, fosfato di sodio e acqua per preparazioni iniettabili (q.b.).

Confezione

DONEGAL HA 2.0 è disponibile in confezioni da 1 e 3 siringhe. Ogni siringa di vetro contiene 40 mg di acido ialuronico in 2 ml di soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio, confezionata in un blister. Il contenuto della siringa è sterilizzato con calore umido.

Istruzioni per l'uso

Rimuovere l'eventuale versamento articolare prima di iniettare DONEGAL HA 2.0, per la rimozione dell'effusione e l'iniezione di DONEGAL HA 2.0 deve essere utilizzato lo stesso ago. Rimuovere il cappuccio protettivo della siringa prestando particolare attenzione per evitare un contatto con l'apertura. Evitare saldamente l'ago di diametro compreso tra i 18 e 22 G al collo di chiusura di tipo Luer per assicurare una tenuta stagna. Prima dell'iniezione trattare il sito con una soluzione antisettica adeguata. Iniettare DONEGAL HA 2.0 adottando una tecnica asettica. Iniettare solamente nella cavità articolare.

Amministrazione

DONEGAL HA 2.0 deve essere somministrato settimanalmente per un totale di 3 settimane o in ogni caso secondo la prescrizione medica.

Avvertenze

- Il contenuto della siringa preriempta è sterile. La siringa è confezionata in un blister sigillato. La superficie esterna della siringa non è sterile.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 se la confezione o la siringa sono aperte o danneggiate.
- Il punto di iniezione deve trovarsi su pelle sana

Applicazioni

DONEGAL HA 2.0 è un sostituto del liquido sinoviale nelle articolazioni affette da artropatia degenerativa o meccanica, che causi dolori o mobilità ridotta.

Descrizione

DONEGAL HA 2.0 è un prodotto medico con marchio CE conforme alla direttiva MDD 93/42/CEE, contenente 20 mg/ml di acido ialuronico ottenuto per fermentazione e non modificato chimicamente. DONEGAL HA 2.0 è una soluzione trasparente, sterile, apirogena e viscoelastica fornita in una siringa da 2 ml. L'acido ialuronico è un polisaccaride naturale presente in molti tessuti umani, in particolare nel liquido sinoviale, ed agisce nelle articolazioni sia come lubrificante di cartilagini e legamenti sia come ammortizzatore. Secondo molti studi le iniezioni di acido ialuronico in articolazioni affette da osteoartrite ripristinano la viscosità e l'elasticità del liquido sinoviale, con una conseguente attenuazione del dolore ed un miglioramento della mobilità dell'articolazione. DONEGAL HA 2.0 agisce solo a livello dell'articolazione in cui viene iniettato, senza esercitare nessuna azione sistemica.

Composizione

Componente principale: acido ialuronico sale sodico 2,0%. Altri componenti: cloruro di sodio, fosfato di sodio e acqua per preparazioni iniettabili (q.b.).

Confezione

DONEGAL HA 2.0 è disponibile in confezioni da 1 e 3 siringhe. Ogni siringa di vetro contiene 40 mg di acido ialuronico in 2 ml di soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio, confezionata in un blister. Il contenuto della siringa è sterilizzato con calore umido.

Istruzioni per l'uso

Rimuovere l'eventuale versamento articolare prima di iniettare DONEGAL HA 2.0, per la rimozione dell'effusione e l'iniezione di DONEGAL HA 2.0 deve essere utilizzato lo stesso ago. Rimuovere il cappuccio protettivo della siringa prestando particolare attenzione per evitare un contatto con l'apertura. Evitare saldamente l'ago di diametro compreso tra i 18 e 22 G al collo di chiusura di tipo Luer per assicurare una tenuta stagna. Prima dell'iniezione trattare il sito con una soluzione antisettica adeguata. Iniettare DONEGAL HA 2.0 adottando una tecnica asettica. Iniettare solamente nella cavità articolare.

Somministrazione

DONEGAL HA 2.0 deve essere somministrato settimanalmente per un totale di 3 settimane o in ogni caso secondo la prescrizione medica.

Avvertenze

- Il contenuto della siringa preriempta è sterile. La siringa è confezionata in un blister sigillato. La superficie esterna della siringa non è sterile.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare DONEGAL HA 2.0 se la confezione o la siringa sono aperte o danneggiate.
- Il punto di iniezione deve trovarsi su pelle sana

0108000298/01

- Non iniettare per via vascolare. Non iniettare al di fuori della cavità articolare, nei tessuti o nelle capsule sinoviali.
- DONEGAL HA 2.0 non è stato testato nelle donne in gravidanza oppure in fase di allattamento.
- DONEGAL HA 2.0 è monouso e non deve essere ristilizzato.
- Evitare la contemporanea somministrazione di DONEGAL HA 2.0 con altri prodotti per uso intraarticolare in modo da prevenire ogni possibile interazione.
- Non somministrare DONEGAL HA 2.0 in presenza di un abbondante versamento intraarticolare.
- Una volta aperta la confezione, DONEGAL HA 2.0 deve essere utilizzato immediatamente ed eliminato dopo l'uso secondo le norme vigenti.
- Tenere lontano dalla portata dei bambini.
- Come per ogni trattamento invasivo dell'articolazione, si raccomanda al paziente di evitare tutte le attività fisiche intense per i primi 2-3 giorni dopo l'iniezione.

Controindicazioni

- DONEGAL HA 2.0 non deve essere somministrato:
- a pazienti con accertata sensibilità all'acido ialuronico ed ai relativi composti
 - in caso di infezione o malattia della pelle nelle vicinanze del sito di iniezione
 - qualora l'articolazione sia infetta o fortemente infiammata.

Effetti collaterali

Possono verificarsi alcune reazioni collaterali transitorie in seguito all'iniezione di DONEGAL HA 2.0, quali dolore, rigidità, sensazione di calore, arrossamento o gonfiore. Tali manifestazioni secondarie possono essere alleviate con l'applicazione di ghiaccio sull'articolazione trattata. Normalmente le stesse scompaiono dopo breve tempo. Qualora i sintomi persistano, rivolgersi ad un medico. Come in qualsiasi trattamento invasivo dell'articolazione, si potrebbe manifestare un'artrite settica qualora non siano osservate le opportune precauzioni durante l'iniezione o il punto dell'iniezione non sia asettico.

Conservazione e scadenza

DONEGAL HA 2.0 deve essere conservato nella confezione originale ad una temperatura compresa tra 0 e 25°C, al riparo dalla luce solare diretta e dal gelo. La data di scadenza è indicata sulla confezione.

L'INIEZIONE INTRAARTICOLARE DEVE ESSERE EFFETTUATA ESCLUSIVAMENTE DA UN MEDICO OPPURE IN CONFORMITÀ ALLA LEGISLAZIONE LOCALE.

Fabbricante

Apharm srl - Via Roma, 26 - 28041 Arona - ITALIA - info@apharm.it

Distributore

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A - Via Palermo 26/A - 43122 Parma (Italia)

- DONEGAL HA 2.0 is single use and must not be re-sterilised.
- Avoid the simultaneous administration of DONEGAL HA 2.0 with other products for intra-articular use, in order to prevent any interaction.
- Do not administer DONEGAL HA 2.0 in the presence of copious intra-articular fluid build-up.
- Once the pack is opened, DONEGAL HA 2.0 must be used immediately and disposed of after use in conformance with applicable laws.
- Keep away from children.
- As with all invasive joint treatments, the patient is advised to avoid all intense physical activity for the first 2-3 days after the injection.

Contraindications

- DONEGAL HA 2.0 must not be administered:
- to patients with known sensitivity to hyaluronic acid and its compounds
 - in the case of skin infection or disease near the injection site
 - if the joint is infected or highly inflamed.

Side effects

Various transitory reactions may follow DONEGAL HA 2.0 injection, such as pain, rigidity, sensation of heat, reddening or swelling. These secondary manifestations may be relieved by the application of ice to the treated joint. They normally disappear after a short time. If these symptoms persist, contact a doctor.

As for any invasive joint treatment, septic arthritis may arise if the necessary precautions are not followed during injection or if the injection site is not aseptic.

Storage and expiry

DONEGAL HA 2.0 must be stored in its original packaging at a temperature between 0 and 25°C, away from direct sunlight and frost. The expiry date is reported on the pack.

INTRA-ARTICULAR INJECTION MUST BE PERFORMED SOLELY BY A DOCTOR OR IN CONFORMANCE WITH LOCAL LEGISLATION.

Manufacturer

Apharm S.r.l. - Via Roma, 26 - 28041 Arona - ITALY - info@apharm.it

Distributor

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A - Via Palermo 26/A - 43122 Parma (Italy)

Hinweise

- Der Inhalt der Fertigspritze ist steril. Die Spritze ist in einer versiegelten Blisterpackung abgepackt. Die äußere Oberfläche der Spritze ist nicht steri.
- Verwenden Sie DONEGAL HA 2.0 nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr.
- Verwenden Sie DONEGAL HA 2.0 nicht, wenn die Packung oder die Spritze geöffnet oder beschädigt ist.
- Nicht intravaskulär injizieren. Nicht außerhalb der Gelenkhöhle, in die Gewebe oder in die Schleimkapseln injizieren.
- DONEGAL HA 2.0 wurde nicht an schwangeren oder an der Brust stillenden Frauen getestet.
- DONEGAL HA 2.0 ist für den Einweggebrauch bestimmt und darf nicht erneut sterilisiert werden.
- Vermeiden Sie die gleichzeitige Verabreichung von DONEGAL HA 2.0 mit anderen Produkten für den intraartikulären Gebrauch, um möglichen Wechselwirkungen vorzubeugen.
- Bei starkem Erguss innerhalb des Gelenkes darf DONEGAL HA 2.0 nicht verabreicht werden.
- Die geöffnete Packung DONEGAL HA 2.0 muss sofort verwendet und nach dem Gebrauch demüthigen Vorschriften entsprechend entsorgt werden.
- Für Kinder unerreichbar aufbewahren.
- Wie bei jeder invasiven Behandlung der Gelenke wird dem Patienten empfohlen, in den ersten 2-3 Tagen nach der Injektion alle intensiven körperlichen Betätigungen zu vermeiden.

Gegenanzeigen

- DONEGAL HA 2.0 darf in den folgenden Fällen nicht verabreicht werden:
- An Patienten mit erwiesener Empfindlichkeit gegenüber Hyaluronsäure und den entsprechenden Verbindungen.
 - bei Hautinfektionen oder -krankheiten in der Nähe der Einstichstelle.
 - falls das Gelenk infiziert oder stark entzündet ist.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Infolge der Injektion von DONEGAL HA 2.0 können einige vorübergehende, unerwünschte Nebenwirkungen wie Schmerzen, Rigidität, Wärmegefühl, Rötung oder Schwellung auftreten. Diese sekundären Reaktionen können durch das Auflegen von Eis auf das behandelte Gelenk gelindert werden. Normalerweise verschwinden diese in kurzer Zeit. Sollten die Symptome anhalten, so ist ein Arzt aufzusuchen. Wie bei jeder invasiven Behandlung der Gelenke könnte eine septische Arthritis auftreten, falls die angemessenen Vorsichtsmaßnahmen während der Injektion nicht eingehalten worden sind, oder die Injektionsstelle nicht keimfrei war.

Lagerung und Verfallsdatum

DONEGAL HA 2.0 in der Originalverpackung bei einer Temperatur zwischen 0 und 25°C geschützt vor direktem Sonnenlicht und Frost aufbewahren. Das Verfallsdatum ist auf der Packung angegeben. DIE INTRAARTIKULÄRE INJEKTION MUSS AUSSCHLIESSLICH DURCH EINEN ARZT ODER DER ÖRTLICHEN GESETZGEBUNG GEMÄSS ERFOLGEN.

Hersteller

Apharm srl - Via Roma, 26 - 28041 Arona - ITALIEN - info@apharm.it

Verteiler

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A - Via Palermo 26/A - 43122 Parma (Italy)



Donegal Plus

Integratore alimentare di
Glucosamina, Condroitin solfato,
estratto di Boswellia serrata,
Vitamina C, Vitamina D e Manganese
Con edulcoranti



per il benessere articolare



CONFEZIONE:
20 bustine da 3,5 g.
Peso netto: 70 g.

Modo e consigli per l'uso

Si consiglia l'assunzione di una bustina al giorno da sciogliere in un bicchiere d'acqua.

Per le avvertenze e per ulteriori informazioni leggere il foglietto illustrativo.

Chiesi
Linea Promedica



Reumaflex

metotrexato 50mg/ml

*L'evoluzione del
Metotrexato*



ALFA WASSERMANN



Reumaflex

metotrexato 50 mg/ml

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Reumaflex 50 mg/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 50 mg di metotrexato (come metotrexato disodico).

1 siringa preriempita da 0,15 ml contiene 7,5 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,20 ml contiene 10 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,30 ml contiene 15 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,40 ml contiene 20 mg di metotrexato.

1 siringa preriempita da 0,50 ml contiene 25 mg di metotrexato.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita.

Soluzione chiara di color giallo-marrone.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Reumaflex è indicato per il trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in pazienti adulti,
- forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile severa in fase attiva, con inadeguata risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS),
- psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave in pazienti adulti;

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Reumaflex deve essere prescritto solo da medici che conoscono perfettamente le varie caratteristiche del medicinale e del suo meccanismo d'azione. La somministrazione deve essere effettuata di routine da operatori sanitari. In determinati casi, se la situazione clinica lo consente, il medico curante può delegare la somministrazione per via sottocutanea al paziente stesso. In questi casi, il medico è tenuto a fornire istruzioni dettagliate per la somministrazione. Reumaflex viene somministrato **una volta alla settimana**.

Il paziente deve essere esplicitamente informato della particolare frequenza di somministrazione pari ad **una volta alla settimana**. È consigliabile stabilire un giorno fisso della settimana come giorno di iniezione.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Dosaggio in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide

La dose iniziale consigliata è 7,5 mg di metotrexato una volta alla settimana, somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. In funzione della gravità della malattia e della tollerabilità al medicinale dimostrata dal paziente, la dose iniziale può essere aumentata gradatamente di 2,5 mg alla settimana. In generale la dose settimanale di 25 mg non deve essere superata anche se, già dosi superiori a 20 mg/settimana sono associate ad un notevole aumento della tossicità; in particolare, si manifesta soppressione dell'attività del midollo osseo. La risposta al trattamento può avvenire dopo 4 - 8 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradatamente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

Dosaggio in bambini ed adolescenti sotto i 16 anni di età affetti da forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 10 - 15 mg/m² di superficie corporea/una volta a settimana. Nei casi di refrattarietà alla terapia la dose settimanale può essere aumentata fino a 20 mg/m² di superficie corporea/una volta a settimana. In caso di aumento della dose, si consiglia di aumentare la frequenza di monitoraggio.

A causa della scarsa disponibilità di dati sulla somministrazione endovenosa in bambini ed adolescenti, la somministrazione parenterale deve essere limitata alle iniezioni sottocutanea e intramuscolare.

Pazienti con artrite idiopatica giovanile devono essere sempre affidati a reumatologi specializzati per il trattamento di bambini/ adolescenti.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Dosaggio in pazienti affetti da psoriasi vulgaris e artrite psoriasica

Si raccomanda di somministrare una dose di prova di 5 - 10 mg per via parenterale una settimana prima della terapia per individuare eventuali reazioni avverse idiosincrasiche. La dose iniziale di metotrexato raccomandata è 7,5 mg una volta alla settimana, somministrata per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa. La dose può essere aumentata gradualmente ma, in genere, non deve mai superare una dose settimanale di 25 mg di metotrexato. **Dosi superiori a 20 mg alla settimana possono già essere associate ad un aumento significativo della tossicità, in particolare alla soppressione dell'attività del midollo osseo.** La risposta al trattamento può avvenire dopo 2 - 6 settimane. Una volta raggiunto il risultato terapeutico desiderato, la dose deve essere ridotta gradualmente fino alla dose minima efficace di mantenimento.

La dose dovrebbe essere aumentata secondo necessità ma, in generale, non dovrebbe superare la dose massima settimanale raccomandata, pari a 25 mg. Solo in casi eccezionali, una dose maggiore potrebbe essere clinicamente giustificata, ma non dovrebbe eccedere la dose massima settimanale di 30 mg di metotrexato, poiché la tossicità aumenta notevolmente.

Pazienti con compromissione renale

Reumaflex deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa. La dose deve essere aggiustata nel modo seguente:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose
> 50	100 %
20 - 50	50 %
< 20	Reumaflex non deve essere utilizzato

Vedere paragrafo 4.3

Pazienti con compromissione epatica

Il metotrexato deve essere somministrato con grande cautela, in particolare in pazienti affetti da gravi malattie del fegato, in atto o pregresse, soprattutto se dovute all'alcool. Il metotrexato è controindicato nei casi in cui la bilirubina è superiore a 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

Per un elenco completo delle controindicazioni, vedere paragrafo 4.3.

Uso in pazienti anziani

Nei pazienti anziani la dose può essere diminuita in ragione della ridotta funzionalità epatica e renale e delle ridotte riserve di folati associate all'età.

Uso in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusioni pleuriche, asciti)

In pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione, il tempo di dimezzamento del metotrexato può aumentare fino a 4 volte, pertanto può essere necessaria una riduzione della dose o, in taluni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato (vedere paragrafi 5.2 e 4.4).

Durata e modo di somministrazione

Il medicinale è solo monouso.

La soluzione iniettabile di Reumaflex può essere somministrata per via intramuscolare, endovenosa o sottocutanea (in bambini e adolescenti, solo per via sottocutanea o intramuscolare).

La durata complessiva del trattamento è decisa dal medico.

Nota:

Il passaggio dal trattamento orale alla somministrazione per via parenterale, può rendere necessaria una riduzione della dose in considerazione della variabilità della biodisponibilità del metotrexato dopo somministrazione orale.

La supplementazione di acido folico può essere presa in considerazione in accordo con le attuali linee guida.

4.3 Controindicazioni

Reumaflex è controindicato in caso di

- ipersensibilità al metotrexato o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1,
- Grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2),
- abuso di alcool,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min., vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- discrasie ematiche preesistenti quali ipoplasia del midollo osseo, leucopenia, trombocitopenia o anemia importante,
- infezioni gravi, acute o croniche quali tubercolosi, HIV o altre sindromi da immunodeficienza,
- ulcere della cavità orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva,
- gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- vaccinazione concomitante con vaccini vivi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti devono essere chiaramente informati che la terapia deve essere effettuata una volta alla settimana e non tutti i giorni.

I pazienti in terapia devono essere sottoposti ad appropriati controlli in modo da individuare e valutare tempestivamente la comparsa di possibili effetti tossici o reazioni avverse. Il metotrexato deve quindi essere somministrato solo da o sotto la supervisione di medici che abbiano conoscenza ed esperienza nell'uso della terapia con antimetaboliti. A causa delle possibili reazioni tossiche gravi, anche fatali, il paziente deve essere adeguatamente informato dal medico sui possibili rischi e sulle misure di sicurezza da adottare.

Si sconsiglia l'uso in bambini di età inferiore ai 3 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Esami e misure di sicurezza consigliati

Prima di iniziare o ricominciare dopo interruzione la terapia con metotrexato:

Conta ematica completa e differenziale, conta delle piastrine, enzimi epatici, bilirubina, sieralbumina, radiografia del torace ed esami di funzionalità renale. Se clinicamente indicate, escludere la tubercolosi e l'epatite.

Durante la terapia (almeno una volta al mese per i primi sei mesi e in seguito ogni tre mesi):

Aumentare la frequenza del monitoraggio in caso di aumento della dose.

1. Esame della bocca e della gola per individuare eventuali cambiamenti della mucosa.

2. Conta ematica completa e differenziale e conta delle piastrine. La soppressione dell'emopoiesi provocata dal metotrexato può manifestarsi improvvisamente e con dosaggi apparentemente sicuri. Una riduzione drastica della conta dei globuli bianchi o delle piastrine comporta la sospensione immediata del medicinale e l'avvio di un'adeguata terapia di supporto. I pazienti devono essere sollecitati a riferire tutti i segni e i sintomi che fanno sospettare un'infezione. Conta ematica e piastrinica devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali mielotossici (ad es. leflunomide).

3. Esami della funzionalità epatica: occorre prestare particolare attenzione alla comparsa di tossicità epatica. Il trattamento non deve essere somministrato o deve essere interrotto nel caso in cui si riscontrino, o si sviluppino durante la terapia, delle anomalie negli esami della funzionalità epatica o nella biopsia epatica. Tali anomalie dovrebbero ritornare alla normalità entro due settimane, dopodiché il trattamento può essere ripreso a discrezione del medico. Non vi sono prove a sostegno dell'uso della biopsia epatica per il monitoraggio della tossicità epatica nelle indicazioni reumatologiche. Per i pazienti affetti da psoriasi, la necessità di ricorrere alla biopsia epatica prima e durante la terapia è controversa. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se gli esami chimici seriali del fegato o del propeptide del collagene di tipo III siano in grado di segnalare tempestivamente ed efficacemente l'epatotossicità. La valutazione deve essere fatta caso per caso e deve differenziarsi tra pazienti senza fattori di rischio e pazienti con fattori di rischio quali pregresso abuso di alcool, persistente innalzamento degli enzimi epatici, storia di patologie epatiche, storia familiare di patologie epatiche ereditarie, diabete mellito, obesità, storia di esposizione significativa a farmaci o prodotti chimici epatotossici, trattamento prolungato con metotrexato o dosi cumulative di 1,5 g o più.

Controllo degli enzimi epatici nel siero: aumenti temporanei delle transaminasi fino a due o tre volte il limite superiore del valore normale sono stati riportati dai pazienti con una frequenza del 13 - 20 %. In caso di aumento costante degli enzimi epatici, occorre prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

A causa dell'effetto potenzialmente tossico sul fegato, non devono essere assunti altri medicinali epatotossici durante il trattamento con metotrexato a meno che non siano chiaramente necessari e il consumo di alcool deve essere evitato o notevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.5). Effettuare un attento monitoraggio degli enzimi epatici in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide). Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide).

4. La funzionalità renale deve essere monitorata mediante esami della funzionalità renale e analisi dell'urina (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Poiché il metotrexato viene eliminato principalmente per via renale, in caso di compromissione renale possono verificarsi aumenti delle concentrazioni nel siero che possono portare a gravi effetti indesiderati.

Laddove la funzionalità renale può essere compromessa (ad es. negli anziani), il monitoraggio deve essere più frequente. Un monitoraggio frequente deve essere applicato in particolare nel caso in cui siano somministrati contemporaneamente medicinali in grado di influenzare l'eliminazione del metotrexato e causare danni renali (ad es. medicinali antiinfiammatori non steroidei), o che potenzialmente possono portare alla compromissione dell'emopoiesi. Anche la disidratazione può aumentare la tossicità del metotrexato.

5. Valutazione dell'apparato respiratorio: vigilanza sui sintomi di compromissione della funzionalità polmonare e, se necessario, test della funzionalità polmonare. L'interessamento polmonare richiede una diagnosi veloce e l'interruzione del metotrexato. I sintomi polmonari (in particolare una tosse secca e non produttiva) o una polmonite non specifica che si manifesta durante la terapia con metotrexato, possono essere indicativi di una lesione potenzialmente pericolosa e richiedono l'interruzione del trattamento e un'attenta indagine. Può insorgere una polmonite interstiziale acuta o cronica, spesso associata a eosinofilia ematica, e sono stati registrati alcuni decessi. Una volta esclusa la presenza di infezioni polmonari, la tipica patologia polmonare indotta da metotrexato nel paziente, sebbene clinica-

mente variabile, si presenta con febbre, tosse, dispnea, ipossiemia e infiltrati alla radiografia del torace. La compromissione polmonare richiede una diagnosi precoce e l'interruzione della terapia con metotrexato. Questa compromissione può insorgere indipendentemente dai dosaggi utilizzati.

6. A causa del suo effetto sul sistema immunitario, il metotrexato può compromettere la risposta ai risultati delle vaccinazioni e influire sul risultato dei test immunologici. Occorre prestare una particolare attenzione anche in presenza di infezioni croniche inattive (ad es. herpes zoster, tubercolosi, epatite B o C) a causa di un'eventuale attivazione. La vaccinazione con vaccini vivi non deve essere eseguita durante la terapia con metotrexato.

Nei pazienti che ricevono metotrexato a basso dosaggio possono comparire linfomi maligni, e in questo caso la terapia deve essere interrotta. Se il linfoma non mostra segni di regressione spontanea, occorre iniziare una terapia citotossica.

In rari casi la somministrazione concomitante di antagonisti dei folati quali trimetoprim-sulfametossazolo ha indotto una pancitopenia megaloblastica acuta.

La dermatite da radiazioni e le scottature solari possono riapparire durante la terapia con metotrexato (reazione da richiamo). Le lesioni psoriasiche possono esacerbarsi a seguito dell'uso concomitante di radiazioni ultraviolette e metotrexato.

L'eliminazione del metotrexato è ridotta in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (asciti, effusioni pleuriche). Questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio della tossicità e richiedono una riduzione del dosaggio o, in alcuni casi, l'interruzione della somministrazione di metotrexato. **Le effusioni pleuriche e le asciti devono essere drenate prima di iniziare il trattamento con metotrexato** (vedere paragrafo 5.2).

La diarrea e la stomatite ulcerosa possono essere effetti tossici e richiedono l'interruzione della terapia, in caso contrario possono verificarsi enteriti emorragiche e decessi per perforazione intestinale.

Le preparazioni vitaminiche o altri medicinali che contengono acido folico, acido folinico o derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

Per il trattamento della psoriasi, il metotrexato deve essere limitato alla psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapie, ma solo quando la diagnosi è confermata da una biopsia e/o da un consulto dermatologico.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ed è da considerarsi in pratica "privo di sodio".

L'assenza di gravidanza deve essere accertata prima di somministrare Reumaflex. Il metotrexato può causare nella donna embriotossicità, aborto e difetti fetali. Il metotrexato influisce sulla spermatogenesi e sull'ovogenesi durante il periodo di somministrazione e può provocare una riduzione della fertilità. Questi effetti sembrano essere reversibili con l'interruzione della terapia. Durante il trattamento e, almeno, nei sei mesi successivi al termine del trattamento, deve essere praticata un'efficace contraccezione maschile e femminile. Le pazienti in età fertile e i loro partner devono essere opportunamente informati sui possibili rischi e sugli effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcool, medicinali epatotossici, medicinali ematotossici

La probabilità che il metotrexato induca effetti epatotossici è aumentata dal regolare consumo di alcool e dall'assunzione concomitante di altri medicinali epatotossici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali epatotossici (ad es. leflunomide) devono essere monitorati con particolare attenzione. Lo stesso vale per la somministrazione concomitante di medicinali ematotossici (ad es. leflunomide, azatioprina, retinoidi, sulfasalazina). La somministrazione concomitante di metotrexato e leflunomide può aumentare l'incidenza di pancitopenia ed epatotossicità.

Il trattamento combinato con metotrexato e retinoidi quali acitretina o etretinato aumenta il rischio di epatotossicità.

Antibiotici orali

Gli antibiotici orali quali tetracicline, cloramfenicolo e antibiotici ad ampio spettro non assorbibili, inibendo la flora batterica intestinale o il metabolismo batterico, possono interferire con la circolazione enteroepatica di metotrexato.

Antibiotici

Gli antibiotici quali penicilline, glicopeptidi, sulfonamidi, ciprofloxacina e cefalotina, possono, in casi individuali, ridurre la clearance renale del metotrexato, provocando aumenti delle concentrazioni di metotrexato nel siero con conseguente comparsa di tossicità ematologica e gastrointestinale.

Medicinali con elevato legame con le proteine plasmatiche

Il metotrexato circolante si lega alle proteine plasmatiche e può essere sostituito da altri farmaci che si legano alle proteine quali salicilati, ipoglicemizzanti, diuretici, sulfonamidi, difenilidantoina, tetracicline, cloramfenicolo, acido p-aminobenzoico e antiinfiammatori acidi, con conseguente potenziale aumento della tossicità quando utilizzati in concomitanza.

Probenecid, acidi organici deboli, pirazoli e agenti antiinfiammatori non steroidei

Probenecid, acidi organici deboli quali diuretici dell'ansa e derivati pirazoloni (fenilbutazone), possono ridurre l'eliminazione del metotrexato con possibili concentrazioni più elevate nel siero e potenziale aumentata tossicità ematologica. La tossicità può aumentare anche quando vengono combinati insieme metotrexato a basso dosaggio e medicinali antiinfiammatori non steroidei o salicilati.

Medicinali con reazioni avverse sul midollo osseo

In caso di trattamento con medicinali che possono essere responsabili di reazioni avverse sul midollo osseo (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo, clo-ranfencicolo, pirimetamina); occorre prestare attenzione alla possibilità di grave compromissione dell'emoipoiesi.

Medicinali che provocano carenza di folati

La somministrazione concomitante di medicinali che provocano carenza di folati (ad es. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametossazolo) può provocare un aumento della tossicità del metotrexato. È quindi consigliata una particolare attenzione alle carenze di acido folico preesistenti.

Prodotti che contengono acido folico o folinico

Le preparazioni vitaminiche o altri prodotti che contengono acido folico, acido folinico o derivati, possono ridurre l'efficacia del metotrexato.

Altri medicinali antireumatici

In generale non è prevedibile un aumento degli effetti tossici del metotrexato quando Reumaflex viene somministrato contemporaneamente ad altri medicinali antireumatici (ad es. sali d'oro, penicillamina, idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina).

Sulfasalazina

Solo in rari casi individuali osservati in studi clinici, l'inibizione della sintesi dell'acido folico indotta da sulfasalazina somministrata in concomitanza con metotrexato ha provocato un aumento dell'efficacia del metotrexato e conseguentemente un maggior numero di effetti indesiderati.

Mercaptopurina

Il metotrexato aumenta i livelli di mercaptopurina nel plasma. La combinazione di metotrexato e mercaptopurina può quindi richiedere un aggiustamento del dosaggio.

Inibitori di pompa protonica

Una somministrazione concomitante di inibitori di pompa protonica quali omeprazolo o pantoprazolo può portare ad interazioni. La somministrazione concomitante di metotrexato e omeprazolo ha portato ad una ritardata eliminazione del metotrexato per via renale. La combinazione con pantoprazolo ha fatto registrare un caso di inibizione dell'eliminazione per via renale del metabolita 7-idrossimetotrexato con mialgia e tremore.

Teofillina

Il metotrexato può ridurre la clearance della teofillina; i livelli di teofillina devono essere monitorati se utilizzata in concomitanza con il metotrexato.

Bevande contenenti caffeina o teofillina

Un consumo eccessivo di bevande contenenti caffeina o teofillina (caffè, bibite contenenti caffeina, tè nero) deve essere evitato durante la terapia con metotrexato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Reumaflex è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In studi sugli animali, il metotrexato ha dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il metotrexato ha dimostrato di essere teratogeno negli esseri umani; sono stati riportati casi di morte fetale e/o anomalie congenite. L'esposizione di un numero limitato di donne in stato di gravidanza (42) ha evidenziato un aumento dell'incidenza (1:14) delle malformazioni (craniche, cardiovascolari e degli arti). Con il metotrexato interrotto prima del concepimento, sono state registrate delle gravidanze normali. Le donne non devono essere in gravidanza durante la terapia con metotrexato. Nel caso si verifici una gravidanza durante la terapia, occorre consultare il medico sul rischio di reazioni avverse per il bambino associate alla terapia con metotrexato. Di conseguenza, i pazienti in età sessualmente matura (uomini e donne) devono praticare un'efficace contraccezione durante il trattamento con Reumaflex estesa almeno ai sei mesi successivi al termine della terapia (vedere paragrafo 4.4). Prima di iniziare la terapia nelle donne in età fertile, deve essere esclusa con sicurezza una gravidanza in atto mediante l'effettuazione di un test di gravidanza. Poiché il metotrexato può essere genotossico, si consiglia a tutte le donne che desiderano iniziare una gravidanza di consultare un centro di consulenza genetica possibilmente prima di iniziare la terapia, e agli uomini di informarsi sulle possibilità di conservare lo sperma prima di iniziare la terapia.

Allattamento: il metotrexato viene secreto nel latte materno in concentrazioni tali da costituire un rischio per il neonato e, di conseguenza, l'allattamento al seno deve essere interrotto prima e durante la somministrazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante il trattamento possono manifestarsi sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali stanchezza e capogiri; Reumaflex ha un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più rilevanti sono la soppressione dell'emoipoiesi e i disturbi gastrointestinali.

Per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza sono utilizzati i seguenti titoli:

Molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100, < 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rari ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non noti (impossibili da stimare sulla base dei dati disponibili)

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito.

Comuni: ulcere orali, diarrea.

Non comuni: faringite, enterite, vomito.

Rari: ulcere gastrointestinali.

Molto rari: ematemesi, emorragia, megacolon tossico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: esantema, eritema, prurito.

Non comuni: fotosensibilizzazione, perdita di capelli, aumento di noduli reumatici, herpes zoster, vasculite, eruzioni erpetiformi della pelle, orticaria.

Rari: maggiore pigmentazione, acne, ecchimosi.

Molto rari: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), cambiamenti della pigmentazione delle unghie, paronichia acuta, **forunculosi**, **telangiectasia**.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rari: reazioni allergiche, shock anafilattico, vasculite allergica, febbre, congiuntivite, infezione, sepsi, ritardo di cicatrizzazione delle ferite, ipogammaglobulinemia.

Molto rari: danni locali (formazione di ascessi sterili, lipodistrofia) al sito di iniezione in seguito alla somministrazione intramuscolare o sottocutanea.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: diabete mellito scompensato.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, stanchezza, sonnolenza.

Non comuni: vertigini, confusione, depressione.

Molto rari: compromissione della vista, dolore, astenia muscolare o parestesia agli arti, cambiamenti del gusto (gusto metallico), convulsioni, meningismo, paralisi.

Patologie dell'occhio

Rari: disturbi visivi.

Molto rari: retinopatia.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comuni: transaminasi elevate.

Non comuni: cirrosi, fibrosi e statosi epatica, riduzione della albumina serica.

Rari: epatite acuta.

Molto rari: insufficienza epatica.

Patologie cardiache

Rari: pericardite, effusione pericardica, tamponamento pericardico.

Patologie vascolari

Rari: ipotensione, eventi tromboembolici.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: **polmonite**, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia. I sintomi che indicano una lesione polmonare potenzialmente grave (polmonite interstiziale) sono: tosse secca e non produttiva, respiro corto e febbre.

Rari: fibrosi polmonari, polmonite da *Pneumocystis carinii*, respiro corto e asma bronchiale, effusione pleurica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comuni: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Non comuni: pancitopenia.

Molto rari: agranulocitosi, gravi depressioni del midollo osseo.

Patologie renali e urinarie

Non comuni: infiammazione e ulcera della vescica urinaria, compromissione renale, disturbi della minzione.

Rari: insufficienza renale, oliguria, anuria, disturbi elettrolitici.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: infiammazione e ulcera della vagina.

Molto rari: perdita della libido, impotenza, ginecomastia, oligospermia, disturbi mestruali, perdite vaginali.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: artralgia, mialgia, osteoporosi.

Tumori benigni, maligni e non specificate (cisti e polipi compresi).

Molto rari: Sono stati riportati numerosi casi individuali di regressione dei linfomi dopo l'interruzione del trattamento con metotrexato. In uno studio recente, non è stato possibile stabilire se la terapia con metotrexato aumenta l'incidenza dei linfomi.

La comparsa e la gravità degli effetti indesiderati dipendono dal dosaggio e dalla frequenza di somministrazione. Tuttavia, poiché effetti indesiderati gravi possono manifestarsi anche a basso dosaggio, è indispensabile che i pazienti siano monitorati dal medico ad intervalli brevi e regolari.

Quando il metotrexato viene somministrato per via intramuscolare, effetti indesiderati locali (sensazione di bruciore) o lesioni (formazione di ascessi sterili, distruzione del tessuto adiposo) nel sito di iniezione sono manifestazioni comuni. La somministrazione sottocutanea di metotrexato è localmente ben tollerata. Sono state osservate solo lievi reazioni cutanee locali regredite nel corso della terapia.

4.9 Sovradosaggio

a) Sintomi di sovradosaggio

La tossicità del metotrexato colpisce principalmente il sistema emopoietico.

b) Misure di intervento in caso di sovradosaggio

Il folinato di calcio è l'antidoto specifico per neutralizzare gli effetti tossici indesiderati del metotrexato.

Nei casi di sovradosaggio accidentale, una dose di folinato di calcio pari o superiore alla dose tossica di metotrexato deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare entro un'ora, seguita da ulteriori dosi fino ad ottenere livelli di metotrexato nel siero inferiori a 10^7 mol/l.

Nei casi di sovradosaggio massiccio, possono essere necessari idratazione e alcalinizzazione urinaria per prevenire la precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti nei tubuli renali. Né l'emodialisi né la dialisi peritoneale hanno dato prova di un miglioramento nell'eliminazione del metotrexato. È stata riportata un'efficace eliminazione del metotrexato con un'emodialisi intermittente acuta utilizzando un dializzatore ad alto flusso.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analoghi dell'acido folico

Codice ATC: L01BA01

Medicinale antireumatico per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile.

Il metotrexato è un antagonista dell'acido folico appartenente alla classe degli agenti citotossici conosciuti come antimetaboliti. Agisce mediante inibizione competitiva dell'enzima diidrotiofolato reductasi e quindi inibisce la sintesi del DNA. Tuttavia, non è ancora stato chiarito se l'efficacia del metotrexato nella cura di psoriasi, artrite psoriasica e poliartrite cronica, sia dovuta ad un effetto antinfiammatorio o immunosoppressore e in che misura un aumento della concentrazione di adenosina extracellulare indotto da metotrexato nei siti di infiammazione contribuisca ad ottenere questi effetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrato per via orale, il metotrexato è assorbito nel tratto gastrointestinale. In caso di somministrazione di basse dosi (dosaggi tra 7,5 mg/m² e 80 mg/m² di superficie corporea), la biodisponibilità media è di circa 70 %, ma sono possibili numerose variazioni inter- e intra-individuali (25 - 100 %). Le concentrazioni massime nel siero sono raggiunte dopo 1 - 2 ore.

La biodisponibilità di metotrexato somministrato per via sottocutanea, endovenosa e intramuscolare è simile e vicina al 100 %.

Circa il 50 % di metotrexato è legato alle proteine del siero. Dopo essere stato distribuito nei vari tessuti corporei, alte concentrazioni sotto forma di poliglutammati si trovano soprattutto in fegato, reni e milza, dove possono rimanere per settimane o mesi. Se somministrato a bassi dosaggi, solo piccole quantità di metotrexato passano nel liquor. L'emivita del prodotto è mediamente di 6 - 7 ore, ma con notevole variabilità (3 - 17 ore). Il tempo di emivita può aumentare fino a 4 volte in pazienti con un "terzo spazio" di distribuzione (effusione pleurica, asciti).

Circa il 10 % della dose di metotrexato somministrato è metabolizzato dal fegato. Il metabolita principale è 7-idrossimetotrexato.

L'escrezione avviene principalmente per via renale come metotrexato immodificato, attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva nel tubulo prossimale.

Circa il 5 - 20 % di metotrexato e l'1 - 5 % di 7-idrossimetotrexato sono eliminati per via biliare. Il circolo enteroepatico è intenso.

L'eliminazione è notevolmente ritardata in caso di insufficienza renale, mentre non è nota in caso di insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sugli animali dimostrano che il metotrexato compromette la fertilità, è embriotossico, fetotossico e teratogeno. Il metotrexato è mutageno in vivo e in vitro. Poiché non sono stati condotti studi formali di carcinogenesi e gli studi sulla tossicità cronica nei roditori non sono adeguati, il metotrexato è considerato non classificabile relativamente alla sua carcinogenicità sugli esseri umani.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio per regolazione pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C. Conservare le siringhe preriempite nell'astuccio di cartone esterno per tenerle al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore:

Siringhe preriempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione fisso. Tappi in gomma clorobutile (tipo I) e aste in polistirene inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa

o

Siringhe preriempite di vetro incolore (tipo I) di 1 ml di capacità con ago per iniezione separato. Tappi in gomma clorobutile (tipo I) e aste in polistirene inserite sul tappo per formare lo stantuffo della siringa.

Confezioni:

Siringhe preriempite contenenti 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml, 0,50 ml, di soluzione, disponibili in confezioni da 1, 4, 6, 12 e 24 siringhe preriempite con ago sottocutaneo fisso e tamponi imbevuti di alcool.

e

Siringhe preriempite contenenti 0,15 ml, 0,20 ml, 0,30 ml, 0,40 ml, 0,50 ml, di soluzione, disponibili in confezioni da 1, 4, 6, 12 e 24 siringhe preriempite con ago sottocutaneo separato e tamponi imbevuti di alcool.

Tutte le confezioni sono disponibili con tacche di graduazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La manipolazione e lo smaltimento devono avvenire come per altre preparazioni citotossiche in conformità alla normativa locale vigente. Il personale sanitario in stato di gravidanza deve astenersi dal manipolare e/o somministrare Reumaflex.

Il metotrexato non deve venire a contatto con la pelle o le mucose. In caso di contaminazione, l'area colpita deve essere immediatamente sciacquata con abbondante acqua.

Solo monouso.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso sottocutaneo

I siti di iniezione più appropriati sono:

- parte superiore della coscia,

- addome, esclusa l'area periombellicale.

Pulire l'area che circonda il sito di iniezione scelto (ad es. con l'uso del tampone imbevuto di alcool).

Togliere il cappuccio di protezione in plastica tenendolo diritto.

Formare una plica della cute pizzicando delicatamente l'area del sito di iniezione.

La plica deve essere mantenuta per tutta la durata dell'iniezione.

Inserire completamente l'ago nella cute con un angolo di 90 gradi.

Spingere lentamente lo stantuffo e iniettare il liquido sottocute. Estrarre la siringa dalla cute mantenendo un'inclinazione dell'ago di 90 gradi.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALFA WASSERMANN S.p.A. Via Enrico Fermi n.1 - 65020 - ALANNO (PE)

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039153022 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso;

039153123 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso;

039153224 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso;

039153325 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso;

039153426 - "50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso;

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29.12.2009/

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 Settembre 2013

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,15 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo € 28,26 Classe A

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,20 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo € 36,55 Classe A

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,30 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo € 53,31 Classe A

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,40 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo € 70,53 Classe A

50 mg/ml soluzione iniettabile, siringhe preriempite" 4 siringhe preriempite da 0,50 ml con ago sottocutaneo fisso: prezzo € 86,55 Classe A

Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.

NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO

SYNVISC ONE[®]
HYLAN G-F 20

**UNA SOLA VOLTA ALL'ANNO
PER "VIVERE" LIBERI DAL DOLORE**



Una singola iniezione di

SYNVISC ONE[®]
HYLAN G-F 20

**RIDUCE
IL DOLORE FINO
A 52 SETTIMANE**

e migliora la rigidità
e la funzionalità articolare
nei pazienti con osteoartrosi
del ginocchio.¹

1. Synvisc-One. Istruzioni per l'uso.

**1 siringa preriempita con
6 ml di Hylan G-F 20**



Synvisc-One è detraibile dalla
dichiarazione dei redditi

SANOFI

Synvisc-One è un prodotto **BIOR SURGERY**

SYNVISC ONE[®]

HYLAN G-F 20

COMPOSIZIONE

Hylan G-F 20 è disponibile come

- **Synvisc**[®], siringa preriempita da 2 ml
- **Synvisc-One**[®], siringa preriempita 6 ml.

Hylan G-F 20 è un liquido viscoelastico sterile, apirogeno, contenente hylan.

Gli hylan sono derivati dello ialuronato (sale sodico dell'acido ialuronico) e sono costituiti da unità ripetitive disaccaridiche di N-acetilglucosamina e glucuronato di sodio. Lo hylan A ha un peso molecolare medio di circa 6.000.000 di dalton e lo hylan B è un idrogel. Hylan G-F 20 contiene hylan A e B (8,0 mg ± 2,0 mg per ml) in soluzione fisiologica tamponata di cloruro di sodio (pH 7,2 ± 0,3).

CARATTERISTICHE

Hylan G-F 20 è biologicamente simile allo ialuronato. Lo ialuronato è uno dei componenti del liquido sinoviale e ne determina le caratteristiche di viscoelasticità. Le proprietà meccaniche (viscoelastiche) di Hylan G-F 20 sono, tuttavia, superiori a quelle del liquido sinoviale e a quelle di soluzioni a base di ialuronato di simile concentrazione. Hylan G-F 20 ha un'elasticità (storage modulus G') a 2,5 Hz pari a 111 ± 13 Pascal (Pa) ed una viscosità (loss modulus G'') di 25 ± 2 Pa. L'elasticità e la viscosità del liquido sinoviale del ginocchio in soggetti di età compresa tra i 18 e i 27 anni, misurate con una tecnica sovrapponibile, a 2,5 Hz sono rispettivamente $G' = 117 \pm 13$ Pa e $G'' = 45 \pm 8$ Pa. Gli hylan vengono metabolizzati fisiologicamente attraverso lo stesso processo degli ialuronati e i prodotti di decomposizione non sono tossici.

INDICAZIONI E USO

Hylan G-F 20:

- ricostituisce temporaneamente la viscoelasticità del liquido sinoviale,
- apporta benefici clinici ai pazienti in tutti gli stadi di artrosi delle articolazioni,
- è più efficace nei pazienti che utilizzano attivamente e regolarmente l'articolazione affetta dalla patologia,
- raggiunge il suo effetto terapeutico tramite la viscosupplementazione, un processo attraverso il quale lo stato fisiologico e le caratteristiche reologiche del fluido sinoviale dell'articolazione artrosica vengono reintegrati.

La viscosupplementazione con Hylan G-F 20 è indicata per alleviare il dolore e le limitazioni funzionali, permettendo un movimento più esteso dell'articolazione. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che Hylan G-F 20 protegge le cellule cartilaginee dal danneggiamento dovuto all'azione di agenti fisici e chimici. **Synvisc** è indicato soltanto per l'uso intra-articolare da parte di un medico per il trattamento sintomatico del dolore associato all'artrosi del ginocchio, dell'anca, della caviglia e della spalla. **Synvisc-One** è indicato solo per l'uso intra-articolare da parte di un medico nel trattamento del dolore associato ad artrosi del ginocchio.

CONTROINDICAZIONI

- Hylan G-F 20 non deve essere iniettato nell'articolazione in presenza di stasi venosa o linfatica nell'arto affetto dalla patologia.
- Hylan G-F 20 non deve essere utilizzato in presenza di infezioni o gravi infiammazioni o di dermatopatie o infezioni cutanee nell'area sede dell'iniezione.

AVVERTENZE

- Non iniettare per via endovascolare.
- Non iniettare per via extra-articolare o nei tessuti o nella capsula sinoviale. In generale le complicazioni nell'area dell'iniezione sono state determinate da una diffusione extra-articolare di **Synvisc**.
- Non usare in concomitanza disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario per la preparazione della cute, in quanto in loro presenza lo ialuronato potrebbe precipitare.

PRECAUZIONI

- Hylan G-F 20 non deve essere utilizzato se prima dell'iniezione si è verificato un versamento intra-articolare di notevole entità.
- Come per tutte le procedure invasive relative alle articolazioni, si raccomanda che il paziente eviti qualsiasi attività motoria eccessiva dopo l'iniezione intra-articolare, e che riprenda la piena attività entro qualche giorno.
- Hylan G-F 20 non è stato sperimentato nelle donne in stato di gravidanza o in bambini/ragazzi di età inferiore a 18 anni.
- Hylan G-F 20 contiene piccole quantità di proteina di origine aviaria e non deve essere utilizzato nei pazienti con ipersensibilità a tale proteina.

EFFETTI INDESIDERATI

- Gli effetti indesiderati che possono interessare l'articolazione nella quale è stata praticata l'iniezione sono i seguenti: dolore transitorio e/o gonfiore e/o versamento nell'articolazione a seguito dell'iniezione intra-articolare di Hylan G-F 20. L'esperienza post-commercializzazione con **Synvisc** ha dimostrato che in alcuni casi il versamento potrebbe essere di notevole entità e potrebbe provocare un dolore pronunciato; è importante rimuovere e analizzare il liquido per escludere infezioni o artropatie da microcristalli. Queste reazioni generalmente diminuiscono dopo qualche giorno. I benefici clinici del trattamento possono essere ancora avvertibili dopo tali reazioni. Durante la sperimentazione clinica su **Synvisc/Synvisc-One** non sono state registrate infezioni intra-articolari e si sono riscontrate raramente durante l'impiego clinico di **Synvisc**.
- Gli effetti sistemici correlati alla somministrazione di **Synvisc** raramente emersi dall'esperienza post-commercializzazione sono stati i seguenti: rash, orticaria, prurito, febbre, nausea, cefalea, vertigini, brividi, crampi muscolari, parestesia, edema periferico, malessere, difficoltà respiratorie, vampate di calore e edema facciale.
- Studi clinici controllati con **Synvisc** non hanno evidenziato differenze statisticamente rilevanti nel numero o nei tipi di effetti indesiderati sistemici tra il gruppo di pazienti trattati con **Synvisc** e il gruppo di pazienti che aveva ricevuto trattamenti di controllo.
- Nello studio clinico controllato con **Synvisc-One**, la frequenza e il tipo di effetti indesiderati sono stati simili tra il gruppo di pazienti trattati con **Synvisc-One** e il gruppo di pazienti che aveva ricevuto trattamenti placebo.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

- Non utilizzare Hylan G-F 20 se la confezione è aperta o danneggiata.
- Il contenuto della siringa deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della confezione.
- Rimuovere il liquido sinoviale o il versamento prima di ogni iniezione di Hylan G-F 20.
- Iniettare a temperatura ambiente.
- Per estrarre la siringa dal blister (o dal contenitore), tenerla stretta per il corpo senza toccare lo stelo dello stantuffo.
- Somministrare utilizzando procedure strettamente asettiche, prestando particolare attenzione nella rimozione del beccuccio.
- Svitare il beccuccio grigio prima di estrarlo, per ridurre al minimo la fuoriuscita di prodotto.
- Utilizzare aghi dalle dimensioni appropriate.

ULTRASOUND GUIDED INTRA-ARTICULAR HIP INJECTION: TECHNIQUE AND CLINICAL APPLICATIONS

Alberto Migliore, Sandro Tormenta

Volume cm 14 x 21 pages 144, full color, with many illustrations and tables

Contents

1. Coxalgia: differential diagnosis
2. Techniques of intra-articular injections for the hip
3. The safety of ultrasound-guided hip injections: report on over 8000 injections
4. The effectiveness of viscosupplementation in the management of hip osteoarthritis
5. Hip viscosupplementation in oa: indications, doses and outcome predictors
6. The potential cost-savings of viscosupplementation in hip OA
7. The ultrasound grading of hip osteoarthritis
8. Inflammatory diseases involving the hip joint
9. Future prospects for the application of intra-articular therapies
10. ANTIAGE – The “national foundation of ultrasound-guided hip intra-articular therapy”: our experience in Italy

We have developed a standardized technique for ultrasound guided intra-articular injection of the hip joint with the view to extending routine intra-articular injection of hyaluronans and steroids to the hip, as commonly used in the knee.

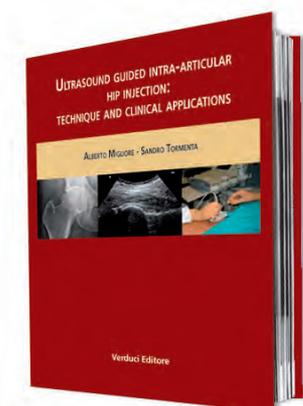
Our experience has shown that in expert hands, US guidance for intra-articular injections is a technique that is simple to carry out, effective, safe and well tolerated.

It can be repeated in the same patient without significant changes in the tolerability and safety and without risks of repeated exposure to radiation for the patient and the operator.

The clinical and scientific data obtained with our technique demonstrate that ultrasound guided therapy of the hip can reduce symptoms and probably slow down structural osteoarthritic damage by decreasing inflammatory flares, furthermore it might reduce both the assistance costs and costs related to total hip replacement.

This book describes the technique of ultrasound-guided injection of the hip, clinical reports and scientific results, and deals with the future prospects of intra-articular therapy.

We hope that this book can be, as well as a complete treatise of the state of the art of ultrasound guided intra-articular injections of the hip, also an incentive for specialists who want to start performing this therapeutic technique.



June 2012

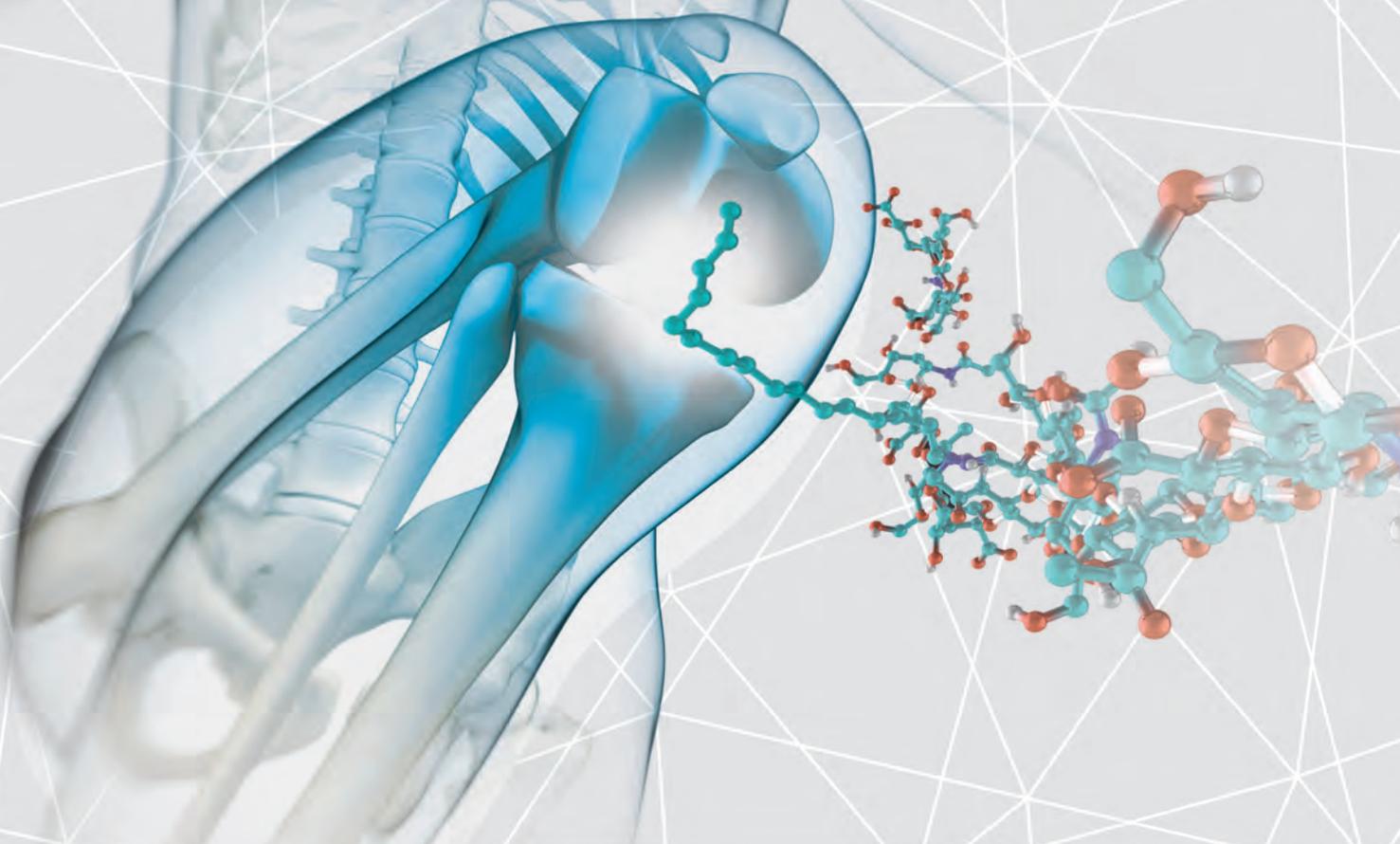
NEW

Verduci Editore

Via Gregorio VII, 186 – 00165 Roma
Tel. 06.393.752.24 – Fax 06.63.85.672
info@verduci.it - www.verduci.it

HYMOVIS[®]
HYADD[®]4

HA next generation





SIFRA s.r.l.
Via Giacometti, 3
51100 Pistoia

Topografia Pistoia - tel 0771 2914

GLUCOVISC*plus*



Distributore esclusivo:
SIFRA s.r.l.
Via Giacometti, 3
51100 Pistoia

Fabbricante:
INNATE s.r.l.
Viale Industria, s.n.
15067 Novi Ligure (AL)

GLUCOVISC*plus*

**N-ACETIL GLUCOSAMINA
E AMINOACIDI**



SAFI MEDICAL CARE

safi swiss
research
CERTIFIED

SAFI MEDICAL CARE

info@safimedicalcare.ch | www.safimedicalcare.ch

Progetto grafico di DBF - DesignBunkerFirenze



Reumatologia,

fra poco ci mettiamo
le mani.



Reumatologia <reu·ma·to·lo·gì·a>

ETIMOLOGIA: Comp. del gr. rheûma - atos 'reuma' e - logia | data 1950

Disciplina medica che studia le artropatie in genere e alcune affezioni dei muscoli scheletrici e dei nervi.

Il Reumatologo è il medico specialista esperto nella diagnosi e nella cura di queste malattie.



ANTIAGE

Associazione Nazionale per la Terapia Intra Articolare dell'Anca
con Guida Ecografica

IL REGISTRO DELLA TERAPIA
INFILTRATIVA ANTIAGE VA

ON-LINE

www.antiagefbf.it

il **REGISTRO
ON-LINE**
di tutte le
iniezioni
intra-articolari
eseguite
dagli associati
ANTIAGE



L'accesso e l'utilizzo
del database è

**GRATUITO
PER I SOCI**

e per tutti gli specialisti
che ne faranno richiesta

**RAPIDO E FACILE
DA GESTIRE**



*Anca
Spalla
Ginocchio
Mano e Polso*



Sei interessato?
Richiedi user-name
e password a:



reumafbf@libero.it

GLUCOVISC^{plus}

Artrosi e Condrotrofezione

L'artrosi è la forma più comune di artrite, una malattia che colpisce la cartilagine delle articolazioni. Si ritiene che ne soffra non meno di 6 milioni di persone, per lo più anziane, con problemi di dolore e disturbi alle articolazioni.

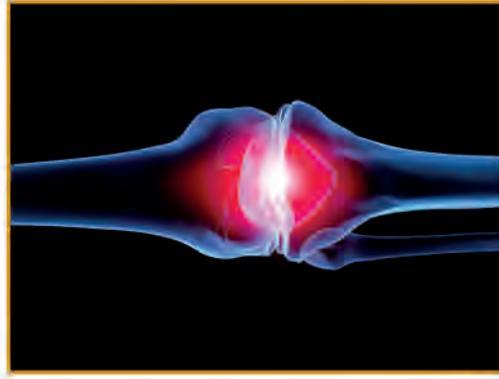
Il trattamento dell'artrosi può essere fatto con steroidi (cortisone e derivati) oppure con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come Ibuprofene, Diclofenac, Naprossene, ecc., oppure con sostanze protettive della cartilagine, detti agenti condrotrofici.

Sotto questo termine vengono raggruppati sia farmaci sia integratori capaci di contrastare i processi artrosici degenerativi, favorendo la normalizzazione del liquido sinoviale in cui è immersa e da cui trae nutrimento e protezione.

Fra questi ultimi la Glucosamina è una molecola endogena, presente quindi nella cartilagine stessa. Il meccanismo d'azione della Glucosamina è quello di stimolare la sintesi di proteoglicani e collagene da condrociti. La somministrazione di glucosamina aumenta la sintesi di matrice cartilaginea e sembra contrastare o addirittura invertire i fenomeni artrosici grazie alla sua moderata attività antinfiammatoria.

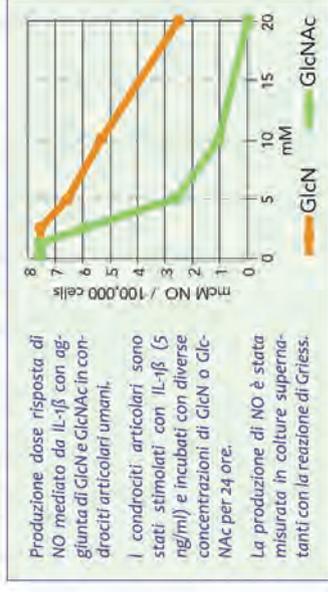
La migliore via di somministrazione è per via iniettiva. Considerando però che le articolazioni sono poco vascolarizzate, anche questa forma di somministrazione risulta poco efficace, quindi la forma migliore risulta essere l'infiltrazione intrarticolare, dove siamo certi che la quantità che infiltriamo è funzionale allo scopo.

Fra tutte le forme di Glucosamina quella che risulta più attiva dal punto di vista farmacologico è l'**N-Acetil Glucosamina (NAG)**, rispetto alla **Glucosamina** solfato e alla Glucosamina cloridrato. Si ricorda che l'**N-Acetil Glucosamina** è un prodotto naturale del nostro organismo, costituisce una parte di acido ialuronico. Quest'ultimo infatti è costituito da sequenze di acido glucuronico che si alternano all'acetilglucosamina.



Inoltre l'**N-Acetil Glucosamina**, paragonata alla Glucosamina, ha un'azione antinfiammatoria più marcata perché previene più efficacemente la produzione della Interleukina IL-1 β , una Citochina proinfiammatoria, mediatore di NO che è causa di infiammazione dei condrociti articolari.

Inoltre l'**N-Acetil Glucosamina**, paragonata alla Glucosamina, ha un'azione antinfiammatoria più marcata perché previene più efficacemente la produzione della Interleukina IL-1 β , una Citochina proinfiammatoria, mediatore di NO che è causa di infiammazione dei condrociti articolari.



L'**N-Acetil Glucosamina** è ben tollerata dall'organismo e non sussistono controindicazioni all'uso come invece ce ne sono per l'uso costante di farmaci steroidei e di Fans.

I 4 aminoacidi presenti nel Glucovisc Plus sono parte del collagene presente nel liquido sinoviale, che costituisce il nutrimento dei fibroblasti che determinano la rigenerazione delle cellule cartilaginee. Nello specifico la Glicina è essenziale per la funzione muscolare: produce "glucogeno" che rende il "glucogeno", fonte di energia immagazzinata nel fegato, disponibile. La Prolina è utile per la salute delle cartilagini, ossa, articolazioni e tendini.

Glucovisc Plus è un'associazione di N-acetil glucosamina e aminoacidi per infiltrazione intrarticolare, utile per bloccare la degenerazione della cartilagine nei casi di artrosi e osteoartriti.

Composizione

N-Acetilglucosamina Solfato	150 mg
Glicina	40 mg
Prolina	25 mg
Idrossiprolina	20 mg
Lisina Hcl	10 mg
Sodio Fosfato Bibasico	7,4 mg
Sodio Fosfato Monobasico	1,35 mg
Acqua Ppi	Qb A 5 ml

Indicazioni terapeutiche

Trattamento di tutte le patologie degenerative e non delle articolazioni, con o senza aggiunta di acido ialuronico. L'abbinamento di glucosamina e aminoacidi genera un effetto protettivo in grado di ridurre i dolori delle articolazioni e al tempo stesso stimola la produzione di cartilagine.

Posologia e modalità d'uso

Secondo necessità e giudizio del Medico Ortopedico.

Fabbricante: INNATE srl - V.le Industria s.n. - 15067 Novi Ligure (AL)

Distributore esclusivo: SIFRA srl - Via Giacometti, 3 - 51100 Pistoia, ITALIA

Data di ultima revisione del testo: Febbraio 2013.