

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Artirem, 0,0025 mmol/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 1,397 mg gadoteerzuur (als megluminezout), overeenkomend met 0,0025 mmol gadoteerzuur, meglumine; dit bevat 0,39 mg gadolinium.

20 ml oplossing voor injectie bevat 27,932 mg gadoteerzuur (als megluminezout), overeenkomend met 0,05 mmol gadoteerzuur, meglumine; dit bevat 7,86 mg gadolinium.

Hulpstoffen met een bekend effect:

1 ml oplossing voor injectie bevat 3,54 mg natrium (zie rubriek 4.4)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Artirem is uitsluitend bestemd voor diagnostisch gebruik.

Artirem mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

Artirem is geïndiceerd voor artrografie met behulp van magnetische resonantie (MRI) voor de volgende gewrichten en aandoeningen:

- Schouder: diagnose van partiële dikte-scheuren van de rotator cuff, diagnose van complexe scheuren van het labrum glenoidale en van labrumligamenten.
- Heup: diagnose van scheuren van het labrum, losse fragmenten en chondrale laesies.
- Elleboog: diagnose van scheuren in de ligamenten.
- Knie: opsporing van residuele of recidiverende scheuren van de meniscus, diagnose van losse fragmenten, synoviale plicae en stabiliteit van osteochondrale laesies.
- Pols: beoordeling van de ligamenten en triangulair vezelig kraakbeen.
- Enkel: diagnose van schade van de ligamenten, impingement en losse fragmenten.
- In het algemeen: voor alle gewrichten opsporing van intra-articulaire osteochondrale fragmenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt.

Er dient een volume te worden geïnjecteerd dat een lichte extensie van het gewrichtskapsel teweeg brengt. De aanbevolen dosering hangt af van het te onderzoeken gewricht en de grootte van het gewricht.

Gewricht	Aanbevolen volume
Schouder	5 tot 25 ml
Heup	5 tot 25 ml
Elleboog	4 tot 10 ml
Knie	20 tot 40 ml
Pols	3 tot 9 ml
Enkel	4 tot 19 ml

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Artirem bij kinderen onder de 18 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens staan vermeld in rubriek 4.8 maar er kan geen aanbeveling over een dosering worden gedaan (zie ook rubriek 4.4.).

Wijze van toediening

Artirem dient door middel van een intra-articulaire injectie, onder strikte aseptische omstandigheden, toegediend te worden, soms na injectie van een kleine hoeveelheid jodiumhoudend contrastmiddel om de intra-articulaire holte te visualiseren.

De aanbevelingen voor het gebruik van Artirem worden gedaan in relatie tot een veldsterkte van 0.2 Tesla, 1.0 en 1.5 Tesla.

Optimale beeldvorming: binnen 45 minuten na injectie.

Optimale beeldsequentie: T1-gewogen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor gadoteerzuur, meglumine of andere geneesmiddelen die gadolinium bevatten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Artirem is uitsluitend bestemd voor intra-articulaire injectie. Er dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden om te voorkomen dat een injectie per ongeluk extra-articulair wordt gegeven.

Artirem mag niet subarachnoïdaal (of epiduraal) geïnjecteerd worden.

Intra-articulaire injectie van Artirem in ontstoken gewrichten dient te worden vermeden.

De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor MRI-onderzoek dienen in acht te worden genomen, zoals het uitsluiten van patiënten met pacemakers, ferro-magnetische vaatclips, infusiepompjes, zenuwstimulators, cochleaire implantaten of vermoedde lichaamsvreemde voorwerpen van metaal, met name in het oog.

Er bestaat altijd een risico op het optreden van overgevoeligheidsreacties, ongeacht welke dosis wordt toegediend.

Net als bij andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, kunnen zich overgevoeligheidsreacties voordoen, die levensbedreigend kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Deze overgevoeligheidsreacties kunnen allergisch van aard zijn (wat in ernstige gevallen bekend staat als anafylactische reacties) of niet-allergisch. Ze kunnen onmiddellijk optreden (binnen 60 minuten), of vertraagd (tot maximaal 7 dagen later). Anafylactische reacties treden onmiddellijk op en kunnen fataal zijn. Ze zijn onafhankelijk van de dosis, kunnen optreden na de eerste toediening van het product, en zijn vaak onvoorspelbaar.

Om onmiddellijke noodmaatregelen te kunnen treffen, dienen de juiste geneesmiddelen (d.w.z. epinefrine en antihistaminica), een endotracheaaltube en een beademingsapparaat binnen handbereik aanwezig te zijn.

Patiënten die al eerder een reactie hebben doorgemaakt na toediening van een gadolinium bevattend MRI-contrastmiddel, hebben een verhoogd risico nogmaals een dergelijke reactie te krijgen bij het opnieuw toedienen van hetzelfde of mogelijk een ander product en worden daarom als patiënten met een verhoogd risico beschouwd.

Injectie van Artirem kan symptomen van bestaande astma verergeren. Bij patiënten met astma die niet onder controle is door de behandeling, dient de beslissing om Artirem te gebruiken te worden genomen na de risico's zorgvuldig tegen de voordelen afgewogen te hebben.

Alvorens een contrastmiddel te injecteren dient de patiënt te worden gevraagd of hij/zij een voorgeschiedenis heeft van allergie (bijv. allergie voor zeevruchten, hooikoorts, netelroos), gevoeligheid voor contrastmiddelen en bronchiale astma, daar de gemelde incidentie van bijwerkingen van contrastmiddelen hoger is bij patiënten met deze aandoeningen, en dan kan premedicatie met antihistaminica en/of glucocorticoïden worden overwogen.

Pediatrische patiënten

Aangezien er geen klinische ervaring is met kinderen, dient Artirem niet te worden toegediend aan kinderen en jongeren (< 18 jaar).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3 mmol (70mg) natrium per 20 ml voorgevulde spuit. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen bekend. Er zijn geen formele studies gedaan naar interacties met andere geneesmiddelen.

Aangezien specifiek onderzoek ontbreekt, dient Artirem niet te worden vermengd met andere verbindingen.

Jodiumhoudende contrastmiddelen mogen niet gelijktijdig met Artirem worden toegediend, daar de werkzaamheid van Artirem kan verminderen (zie rubriek 6.6).

Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden

Bèta-blokkers, vaso-actieve stoffen, angiotensine-converterend-enzym (ACE)-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten: deze geneesmiddelen verminderen de effectiviteit van de cardiovasculaire mechanismen die bloeddruk-verstoringen compenseren. De radioloog dient voorafgaand aan injectie van gadolinium-complexen worden geïnformeerd over gebruik van deze middelen en behoort reanimatieapparatuur bij de hand te hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**Zwangerschap**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van gadoteerzuur tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek met hoge intraveneuze doses gadoteerzuur duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de reproductie (zie rubriek 5.3). Artirem dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw het gebruik van Artirem vereist.

Borstvoeding

Gadolinium bevattende contrastmiddelen worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Bij klinische doses worden geen effecten verwacht bij de zuigeling, gezien de kleine hoeveelheid die wordt uitgescheiden in de melk en de beperkte absorptie vanuit het maagdarmkanaal.

Daar de dosis gadoteerzuur die bij een artrografisch onderzoek wordt geïnjecteerd zeer klein is en de toediening lokaal (intra-articulair), is het niet nodig de borstvoeding te onderbreken na een onderzoek met Artirem.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen:

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen zijn niet onderzocht.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wordt niet verwacht. Effusie van vocht in het gewricht kan echter, door een verminderde beweeglijkheid, de rijvaardigheid beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die samenhangen met het gebruik van Artirem zijn over het algemeen licht tot matig in intensiteit, en van voorbijgaande aard.

Sinds Artirem op de markt is gebracht zijn de bijwerkingen die na toediening het meest worden gemeld, lichte pijn of plaatselijk ongemak in het onderzochte gewricht en overgevoelighedsreacties.

De meest waargenomen reactie bij overgevoelighedsreacties is huiduitslag, die lokaal kan zijn, uitgebreid of gegeneraliseerd. Overgevoelighedsreacties treden doorgaans onmiddellijk op (tijdens de injectie of binnen één uur na toediening) of soms vertraagd (één uur tot enkele dagen na de injectie), en verschijnen dan in de vorm huidreacties.

Tot de onmiddellijke reacties behoren één of enkele, na elkaar of gelijktijdig voorkomende reacties, meestal bestaande uit huidreacties, ademhalings- en/of cardiovasculaire aandoeningen, welke de eerste tekenen kunnen zijn van shock, die in zeldzame gevallen fataal kan zijn.

In onderstaande tabel worden de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De gepresenteerde frequenties komen uit een observationeel onderzoek met 463 patiënten.

Systeemorgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Soms: artralgie

Bijwerkingen bij kinderen

Naar verwachting is de aard van de bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van Artirem bij kinderen hetzelfde als bij volwassenen. De frequentie van deze reacties kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tot dusver zijn in de klinische praktijk geen tekenen van intoxicatie waargenomen of gemeld ten gevolge van een overdosis Artirem.

Op basis van de uitkomst van het toxiciteitsonderzoek dat is gedaan met gadoteerzuuroplossingen in hogere concentraties is het hoogst onwaarschijnlijk dat na een injectie met Artirem acute intoxicatie optreedt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: paramagnetisch contrastmiddel.

ATC-code: V08 CA 02 (gadoteerzuur).

Contrastmiddel concentratie:	1,397 mg/ml; 0,0025 mmol/ml
Osmolaliteit bij 37°C	285 mOsm/kg H ₂ O
pH	6,0 - 9,0

Artirem is een paramagnetisch contrastmiddel voor MRI-onderzoek. Het contrastverbeterende effect wordt bewerkstelligd door gadoteerzuur, een ionisch gadoliniumcomplex dat bestaat uit gadoliniumoxide en 1,4,7,10 tetraazacyclododecan- N,N',N'',N''' tetra-azijnzuur (Dota), dat aanwezig is als megluminezout.

Het paramagnetische effect (relaxiviteit) wordt bepaald op basis van de invloed op de spin-lattice relaxatietijd (T₁), circa 3,4 mmol⁻¹.L.sec⁻¹, en op de spin-spin relaxatietijd (T₂), circa 4,27 mmol⁻¹.L.sec⁻¹.

De concentratie gadoteerzuur van 0,0025 mmol/ml is gelijk aan een verdunning van 1/200 van het concentraat dat wordt gebruikt voor intraveneuze toepassing. Deze concentratie is voldoende voor een significante verkorting van de T₁-relaxatietijd, zelfs na verdere verdunning door effusie van vocht in het gewricht. Het gebruik van T₁-gewogen sequenties zal leiden tot een verhoging van de signaalintensiteit in de gewrichtsruimte die dan lichter van kleur wordt (intra-articulaire structuren zoals hyaline en vezelig kraakbeen, ligamenten, pezen en gewrichtskapsel). De normale synoviale vloeistof verschilt op T₁-gewogen foto's niet in signaalgedrag van alle andere anatomische structuren (behalve vezelig kraakbeen). Door de intra-articulaire toepassing van gadoteerzuur 0,0025 mmol/ml is het contrast echter aanzienlijk beter.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacologische eigenschappen van gadoteerzuur zijn uitgebreid onderzocht na intraveneuze toepassing van doseringen die beslist hoger waren dan de intra-articulair geïnjecteerde doses. Na intra-articulaire injectie verspreidt de chemische verbinding zich in de gewrichtsruimte en diffundeert in de naastgelegen weefsels. Een marginale absorptie in het gewrichtskraakbeen is volledig reversibel. Na diffusie in de extracellulaire ruimte wordt gadoteerzuur snel door de nieren door glomerulaire filtratie in onveranderde vorm uitgescheiden (89% na 6 uur, 95% na 24 uur). Uitscheiding via de faeces is te verwaarlozen. Metabolieten zijn niet aangetroffen. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt circa 1,6 uur bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd verhoogd tot circa 5 uur voor een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min en circa 14 uur voor een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min. In dierexperimenten is aangetoond dat gadoteerzuur gedialyseerd kan worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens, gebaseerd op conventioneel onderzoek verkregen na intraveneuze injectie van gadoteerzuur op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit en genotoxiciteit.

Bij onderzoek naar de lokale veiligheid van gadoteerzuur na intra-articulaire injectie bij honden werd geen effect gevonden op botten, kraakbeen of de samenstelling van de synoviale vloeistof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS.

6.1 Lijst van hulpstoffen

Meglumine
Natriumchloride
Natriumhydroxide (E 524) voor het aanpassen van de pH
Zoutzuur 0,1 N (E 507) voor het aanpassen van de pH
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na opening dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloos gesiliconeerde glazen injectiespuit van 20 ml (met een oplossing van 20 ml) met een schaalverdeling per ml, gesloten met een synthetisch polyisopreen/broombutyl afsluitstop en gesiliconeerde chloorbutyl-isopreen rubber zuiger en per stuk verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Instructies voor gebruik door de arts of verpleegkundige:
Schroef de zuigstaaf op de rubber zuiger en injecteer de hoeveelheid die nodig is voor het onderzoek in het gewricht.
Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke niet-gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

De oplossing voor injectie dient voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd te worden. Uitsluitend heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt. De patiënten dienen een half uur na de injectie onder observatie te blijven.

Indien toediening van een radiologisch contrastmiddel noodzakelijk is om te zorgen voor de juiste positie van de naald in het gewricht, dient dit contrastmiddel voorafgaand aan de

toediening van Artirem geïnjecteerd te worden en niet tegelijkertijd omdat de werkzaamheid van Artirem anders kan verminderen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Guerbet Nederland B.V.
Avelingen-West 3A
4202 MS Gorinchem

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 27348

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

29 augustus 2003 (eerste verlening van vergunning)
30 mei 2008 (hernieuwing van de vergunning)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1 en 4.2: 23 november 2017