

## 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, bevat 0,39 mg gadolinium.

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

Voor 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

Artrografie met behulp van magnetische resonantie (MRI) voor de volgende gewrichten en aandoeningen:

- Schouder: diagnose van partiële dikte rotator cuff-scheuren, 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

- Algemene informatie

ARTIREM® moet door middel van een intra-articulaire injectie toegediend worden, onder strikte aseptische omstandigheden.

De aanbevelingen voor het gebruik van ARTIREM® worden gedaan met betrekking tot een veldsterkte van 0.2 Tesla, 1.0 en 1.5 Tesla.

Het product is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Optimale beeldvorming: binnen 45 minuten p.i.

Optimale beeldsequentie: T1-gewogen

- Dosering

Er dient een volume te worden toegediend, hetgeen een lichte extensie van de gewrichtscapsule veroorzaakt.

De aanbevolen dosering is afhankelijk 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

### 4.3 Contra-indicaties

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

Jodiumhoudend contrastmiddelen mogen niet tegelijkertijd met ARTIREM® worden toegediend, aangezien de werkzaamheid van ARTIREM® dan kan verminderen (zie 6,6 "Instructies voor gebruik en verwerking").

### 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 per ongeluk een extra-articulaire injectie wordt gegeven. ARTIREM® mag niet worden toegediend door middel van subarachnoïdale (of epidurale) injecties.

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

Aangezien er geen klinische ervaring is met kinderen, mag ARTIREM® alleen bij volwassenen (> boven 18 jaar) worden toegediend.

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

Overgevoeligheid (zie 4.3 "Contra-indicaties")

- Net als bij andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, kunnen zich overgevoeligheidsreacties voordoen (zie 4.8 "Bijwerkingen"). De meeste van deze reacties doen zich ten minste binnen een half uur na injectie van het contrastmiddel voor. Echter, net als bij andere contrastmiddelen uit deze groep kunnen vertraagde reacties tot enkele dagen na toediening niet worden uitgesloten.
  - Patiënten met een overgevoeligheid voor of een eerdere reactie op contrastmiddelen hebben een verhoogd risico op een ernstige reactie. Bij het afnemen van de anamnese moet de patiënt gevraagd worden naar eventuele allergieën (zoals hooikoorts, galbulten, astma, enz.) voordat een contrastmiddel wordt geïnjecteerd. Bij deze patiënten moet de beslissing om ARTIREM® te gebruiken worden genomen na de risico's zorgvuldig tegen de voordelen afwogen te hebben.
  - Zoals bekend uit het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen overgevoeligheidsreacties verergeren bij patiënten die bètablokkers gebruiken, in het bijzonder in de aanwezigheid van asthma bronchiale. Deze patiënten kunnen ongevoelig zijn voor de standaard behandeling van overgevoeligheidsreacties met bèta-antagonisten.
  - Wanneer zich overgevoeligheidsreacties voordoen, moet de toediening van het contrastmiddel onmiddellijk worden gestaakt en dient - indien nodig - een specifieke behandeling te worden ingesteld. Om onmiddellijke noodtegenmaatregelen te kunnen treffen, dienen de juiste geneesmiddelen (d.w.z. epinefrine en antihistaminica), een endotracheaaltube en een beademingsapparaat binnen handbereik aanwezig te zijn.
-

#### 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.

ARTIREM® mag niet vermengd worden met andere verbindingen.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ARTIREM® bij zwangere vrouwen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Passage van ARTIREM® via de placenta vindt plaats. Toediening tijdens de zwangerschap dient te worden vermeden, tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van ARTIREM® in de moedermelk bij mensen. Dierstudies hebben een verwaarloosbare uitscheiding van ARTIREM® in de moedermelk aangetoond. Indien toediening tijdens borstvoeding noodzakelijk is, verdient het aanbeveling om de borstvoeding ten minste 24 uur te staken.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen

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

#### 4.8 Bijwerkingen

Algemene stoornissen en aandoeningen van de plaats van toediening:

- dikwijls gemeld (>1/100, <1/10): lichte pijn in het onderzochte gewricht
- niet dikwijls gemeld (>1/1.000, <1/100): ongemak in het onderzochte gewricht.

Er zijn echter zeldzame anafylactoïde reacties gemeld op megluminegadoteraat die in zeer zeldzame gevallen ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, of een fatale afloop kunnen hebben, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie. Deze allergische reacties kunnen zich voordoen ongeacht de toegediende hoeveelheid en toedieningswijze, en kunnen de vorm aannemen van één of meer van de volgende symptomen: Angio-oedeem, anafylactische shock, hart- en circulatiestilstand, hypotensie, larynxoedeem, bronchospasme, laryngospasme, longoedeem, dyspneu, stridor, hoesten, jeuk, rhinitis, niezen, conjunctivitis, netelroos en uitslag. Enkele van deze symptomen kunnen de eerste verschijnselen zijn van het beginstadium van anafylactische shock. Vertraagde reacties op contrastmiddelen zijn mogelijk (zie 4.4. "Bijzondere waarschuwingen").

#### 4.9 Overdosering

Tot dusver zijn in de klinische praktijk geen tekenen waargenomen of gemeld die secundair zijn aan een overdosis ARTIREM®.

Op basis van de uitkomst van het toxiciteitsonderzoek dat is gedaan met gadoteerzuur-oplossingen 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 <sub>2</sub> 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 (T<sub>1</sub>), circa 3,4 mmol<sup>-1</sup>.L.sec<sup>-1</sup>, en op de spin-spin relaxatietijd (T<sub>2</sub>), circa 4,27 mmol<sup>-1</sup>.L.sec<sup>-1</sup>.

De concentratie gadoteerzuur 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 T<sub>1</sub>-relaxatietijd, zelfs na verdere verdunning door gewrichtseffusie. Het gebruik van T<sub>1</sub>-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 gewrichtscapsule). De normale synoviale vloeistof verschilt op T<sub>1</sub>-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 gegevens

De farmacologische eigenschappen van gadoteerzuur zijn uitgebreid onderzocht na intraveneuze toepassing van doseringen die beslist hoger waren dan de intra-articulaire 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

Uit preklinische gegevens blijkt geen specifiek risico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens over toxiciteit na intraveneuze injecties met gadoteerzuur in herhaalde dosering, op gegevens over reproductietoxiciteit en genotoxiciteitsonderzoek.

Uit onderzoek naar de lokale veiligheid van gadoteerzuur na intra-articulaire injectie bij honden blijkt geen beïnvloeding van de botten, het 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  
Nadat het geneesmiddel de eerste keer is geopend, dient het 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 polyisoprene/bromobutyl afsluitstop en gesiliconeerde chlorobutyl-isoprene rubber zuiger en per stuk verpakt in een kartonnen doos.

### 6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Instructies voor gebruik/manipuleren door de arts of verpleegkundige:  
Schroef de zuigstang van de plunjer op de rubber plunjer en injecteer de hoeveelheid product die voor het onderzoek vereist is in het gewricht.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke niet-gebruikte oplossing dient te worden weggeworpen.  
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 wellicht vermindert.

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

Guerbet Nederland B.V.  
Avelingen-West 28c  
4202 MS Gorinchem  
The Netherlands

---

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

In het register ingeschreven onder RVG 27348

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

08/2003

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

05/2005

---