

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Artirem 0,0025 mmol/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

pH: 6,0 tot 9,0

Osmolaliteit bij 37 °C: 285 mOsm/kg H₂O

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is alleen geschikt voor diagnostisch gebruik.

Artirem mag alleen worden gebruikt indien de gewenste diagnostische informatie niet kan worden verkregen zonder verhoging van de magnetische resonantie (MRI).

Artrografie met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) voor de volgende gewrichten en ziekten:

- Schouder: diagnose van partiële rotatorcuffscheuren, diagnose van scheuren in het glenoid labrum en het labrum-ligamentencomplex
- Heup: diagnose van labrumscheuren, losse lichamen en chondrale letsels
- Elleboog: diagnose van scheuren in ligamenten
- Knie: Opsporing van residuele of recidiverende meniscusscheuren, diagnose van losse lichamen, synoviale plicae, en osteochondrale laesiestabiliteit
- Pols: Evaluatie van de ligamenten en het driehoekige fibrocartilagecomplex
- Enkel: diagnose van ligamentaire schade, impingement, en losse lichamen
- In het algemeen, voor alle gewrichten: opsporing van intra-articulaire osteochondrale lichamen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik de laagst mogelijke dosis om de diagnose te kunnen stellen. Er moet een volume worden ingespoten dat een lichte extensie van het gewrichtskapsel veroorzaakt.

De aanbevolen dosering is afhankelijk van het te onderzoeken gewricht en de grootte ervan.

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Artirem bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen aanbeveling voor een bepaalde dosering worden gedaan (zie ook rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voorzorgsmaatregelen die bij de hantering of toediening van het geneesmiddel in acht moeten worden genomen

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

De aanbevelingen voor het gebruik van Artirem zijn gedaan met betrekking tot een veldsterkte van 0,2 Tesla,

1,0 en 1,5 Tesla.

Het product is voor eenmalig gebruik.

Optimale beeldvorming: binnen 45 minuten na injectie.

Optimale beeldsequentie: T1-gewogen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor gadoteerzuur, voor meglumine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor geneesmiddelen die gadolinium of meglumine bevatten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Artirem moet strikt intra-articulair worden geïnjecteerd. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om accidentele extra-articulaire injectie te voorkomen.

Artirem mag niet worden toegediend via subarachnoïdale (of epidurale) injecties.

Intra-articulaire injectie van Artirem in geïnfecteerde gewrichten moet worden vermeden.

De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor MRI-onderzoek moeten worden genomen, zoals uitsluiting van patiënten met pacemakers, ferromagnetische vasculaire clips, infuuspompen, zenuwstimulators, cochleaire implantaten, of andere vermoedelijke vreemde metalen objecten in het lichaam, met name in het oog.

Er is altijd een risico op overgevoeligheid, ongeacht de geïnjecteerde dosis.

Zoals bij andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden, waaronder reacties die levensbedreigend kunnen zijn (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties kunnen ofwel van allergische aard (beschreven als anafylactische reacties in ernstige gevallen) ofwel van niet-allergische aard zijn. Ze kunnen ofwel onmiddellijk optreden (binnen 60 minuten) ofwel vertraagd (tot 7 dagen na toediening). Anafylactische reacties treden onmiddellijk op en kunnen dodelijk zijn. Deze reacties zijn niet afhankelijk van de dosis, kunnen zich zelfs voordoen na de eerste toegediende dosis van het product en zijn vaak onvoorspelbaar. Om in geval van nood onmiddellijke maatregelen te kunnen nemen moeten de nodige geneesmiddelen (bijv. adrenaline en antihistaminica), een endotracheale buis en een beademingsapparaat binnen handbereik

zijn.

Patiënten die bij eerdere toediening van een gadoliniumhoudend MRI-contrastmiddel al een reactie hebben gehad, lopen een verhoogd risico om bij latere toediening van hetzelfde middel, of mogelijk andere middelen, opnieuw een reactie te krijgen en worden dan ook beschouwd als patiënten met een hoog risico.

Een injectie met Artirem kan de symptomen van bestaand astma verergeren. Bij patiënten met astma die door de behandeling uit balans wordt gebracht, moet de beslissing om Artirem te gebruiken worden genomen na een zorgvuldige evaluatie van de risico's en de baten.

Vóór de injectie van contrastmiddelen moet de patiënt worden ondervraagd over eventuele allergieën (bv. allergie voor vis, schaal- en schelpdieren, hooikoorts, netelroos), gevoeligheid voor contrastmiddelen en bronchiaal astma, aangezien de gerapporteerde incidentie van ongewenste bijwerkingen bij contrastmiddelen hoger is bij patiënten met deze aandoeningen. Premedicatie met antihistaminica en/of glucocorticoïden kan worden overwogen.

Pediatrische patiënten

Aangezien er geen klinische ervaringen met kinderen bekend zijn, mag Artirem niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten (< 18 jaar).

Artirem bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 70 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, wat overeenkomt met 3,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken gevoerd naar interacties. Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen geobserveerd.

Bij gebrek aan specifieke studies mag Artirem niet worden gemengd met andere verbindingen.

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

Concomitante medicatie waarmee rekening moet worden gehouden

Bètablokkers, vasoactieve substanties, angiotensineconverterend-enzymremmers, angiotensine-II-receptorantagonisten: deze medicinale producten verminderen de efficiëntie van cardiovasculaire compensatie voor aandoeningen die te maken hebben met de bloeddruk: de radioloog moet hierover worden geïnformeerd vóór de injectie van gadoliniumcomplexen en er moet reanimatieapparatuur binnen handbereik zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gadoteerzuur bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten qua reproductietoxiciteit bij dieren die hoge intraveneuze doses van gadoteerzuur toegediend krijgen (zie rubriek 5.3). Artirem mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw het gebruik van Artirem vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmiddelen worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Bij klinische doses worden geen effecten op de zuigeling verwacht, gezien de geringe hoeveelheid die in de melk wordt uitgescheiden en de slechte absorptie vanuit de darm. Aangezien de dosis gadoteerzuur die bij een artrografisch onderzoek wordt ingespoten zeer laag is en de toediening plaatselijk is (intra-articulair), is het niet nodig de borstvoeding te onderbreken na een onderzoek waarbij Artirem is toegediend.

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

Er zijn geen studies verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Er worden geen effecten verwacht op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. De rijvaardigheid kan echter worden beïnvloed door een verminderde beweeglijkheid van het gewricht als gevolg van vochtophoping.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen als gevolg van het gebruik van Artirem zijn over het algemeen mild tot matig, en van voorbijgaande aard.

De bijwerkingen die sinds het in de handel brengen van Artirem het vaakst zijn gemeld, zijn milde pijn of lokaal ongemak in het onderzochte gewricht en overgevoeligheidsreacties.

Het effect dat het meest wordt waargenomen bij overgevoeligheidsreacties is huiduitslag, die plaatselijk, uitgebreid of gegeneraliseerd kan zijn. Deze reacties treden meestal onmiddellijk op (tijdens de injectie of binnen een uur na het begin van de injectie) of soms met vertraging (een uur tot enkele dagen na de injectie), en treden dan op in de vorm van huidreacties.

Onmiddellijke reacties omvatten een of meer opeenvolgende of gelijktijdige effecten, gewoonlijk met inbegrip van huidreacties, ademhalings- en/of cardiovasculaire stoornissen, die de eerste tekenen kunnen zijn van een shock, die in zeldzame gevallen fataal kan zijn.

De ongewenste bijwerkingen worden in de onderstaande tabel weergegeven per systeemorgaanklasse en frequentie aan de hand van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De weergegeven frequenties zijn afgeleid van de gegevens van een observationele studie bij 463 patiënten.

Systeemorgaanklasse	Frequentie: bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms: gewrichtspijn

Pediatrische patiënten

De bijwerkingen die van Artirem worden verwacht zijn van dezelfde aard als die van de bijwerkingen die bij volwassenen zijn gemeld. De frequentie van deze reacties kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden geschat (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke ongewenste 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In de klinische praktijk met Artirem zijn tot nu toe geen tekenen van vergiftiging als gevolg van een overdosis waargenomen of gemeld.

Op grond van de resultaten van de toxiciteitsstudies die zijn uitgevoerd met gadoteerzuuroplossingen in hogere concentraties, is een risico van acute intoxicatie zeer onwaarschijnlijk na het gebruik van Artirem via intra-articulaire injectie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: paramagnetisch contrastmiddel
ATC-code: V08 CA 02 (gadoteerzuur).

Artirem is een paramagnetisch contrastmiddel voor magnetische resonantiebeeldvorming. Het contrastverhogende effect wordt bewerkstelligd door gadoteerzuur, een ionisch gadoliniumcomplex dat is samengesteld uit gadoliniumoxide en 1,4,7,10-tetraazacyclododecaan- N,N',N'',N'''-tetraazijnzuur (Dota), dat aanwezig is als megluminezout.

Het paramagnetische effect (relaxiviteit) wordt bepaald aan de hand van het effect op de spin-lattice-relaxatietijd (T₁), ongeveer 3,4 mmol⁻¹Lsec⁻¹, en op de spin-spin relaxatietijd (T₂), ongeveer 4,27 mmol⁻¹Lsec⁻¹.

De concentratie van gadoteerzuur 0,0025 mmol/ml komt overeen met een verdunning van 1/200 van de concentratie die voor intraveneuze toediening wordt gebruikt. Deze concentratie is voldoende voor een aanzienlijke verkorting van de T₁-relaxatietijd, zelfs na verdere verdunning door vochtophoping in het gewricht. Het gebruik van T₁-gewogen sequenties leidt tot een toename van de signaalintensiteit in de articulaire ruimte, die daardoor helderder van kleur wordt (intra-articulaire structuren zoals hyalien en fibreus kraakbeen, ligamenten, pezen en gewrichtskapsel). De normale synoviale vloeistof verschilt niet in zijn signaalgedrag op T₁-gewogen beelden van alle andere anatomische structuren (behalve fibreus kraakbeen). Bij intra-articulaire toepassing van gadoteerzuur 0,0025 mmol/ml is het contrast echter aanmerkelijk beter.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacologische eigenschappen van gadoteerzuur zijn uitvoerig onderzocht na intraveneuze toediening van doses die beduidend hoger waren dan de intra-articulair geïnjecteerde doses. Na intra-articulaire injectie wordt de verbinding verdeeld in de articulaire ruimte en verspreidt zich in de aangrenzende weefsels. Een marginale absorptie in het gewrichtskraakbeen is volledig omkeerbaar. Na diffusie in de extracellulaire ruimte wordt gadoteerzuur snel (89% na 6 uur, 95% na 24 uur) in onveranderde vorm via de nieren geëlimineerd door glomerulaire filtratie. Uitscheiding via de ontlasting is te verwaarlozen. Er zijn geen metabolieten gedetecteerd. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1,6 uur bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de eliminatiehalfwaardetijd verhoogd tot ongeveer 5 uur voor een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min en tot ongeveer 14 uur voor een creatinineklaring tussen 10 en 30 ml/min.

Uit dierproeven is gebleken dat gadoteerzuur door dialyse kan worden verwijderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit na intraveneuze injectie met gadoteerzuur.

Onderzoek naar de lokale veiligheid van gadoteerzuur na intra-articulaire injectie bij honden toonde geen effecten aan op botten, kraakbeen of de samenstelling van de synoviale vloeistof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Meglumine
Natriumchloride
Natriumhydroxide (E 524) voor pH-bijstelling

Zoutzuur 0,1N (E 507) voor pH-bijstelling
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheden

Bij gebrek aan compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I 20 ml heldere en kleurloze glazen injectieflacon, afgesloten met een stop van chloorbutylelastomeerrubber en een aluminium kapje en verpakt in een eenheidsdoos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing voor injectie moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

De patiënten moeten een half uur na de injectie onder observatie blijven.

Indien toediening van radiologisch contrastmiddel nodig is om de juiste naaldpositie in het gewricht te controleren, moet dit contrastmiddel vóór de toediening van Artirem worden ingespoten en niet gelijktijdig, omdat dit de werkzaamheid van Artirem kan verminderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankrijk

Gevestigd:
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 127315

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.