

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Artirem 0,0025 mmol/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält als Wirkstoff 1,885 mg Gadoterat-Meglumin (entsprechend 0,05 mmol Gadotersäure 1,397 mg) mit 0,39 mg Gadolinium.

20 ml Injektionslösung enthalten 37,7 mg Gadoterat-Meglumin (entsprechend 0,05 mmol Gadotersäure 27,932 mg) mit 7,86 mg Gadolinium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektionslösung enthält 3,54 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung.

pH-Wert: 6,0 bis 9,0

Osmolarität bei 37 °C: 285 mOsm/kg H₂O

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Artirem sollte nur dann angewendet werden, wenn eine diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Arthrographie mit Magnetresonanztomographie (MRT) für folgende Gelenke und Erkrankungen:

Schulter: Diagnostik von Teilrupturen der Rotatorenmanschette, Diagnostik von Abrißen des Labrum glenoidale und Verletzungen des Labrum-Bizepssehnen-Komplexes

Hüfte: Diagnostik von Labrumrupturen, freien Gelenkkörpern und Knorpelläsionen

Ellbogen: Diagnostik von Bänderupturen

Knie: Nachweis residueller oder rekurrender Meniskusrupturen, Diagnostik freier Gelenkkörper, Plicae synoviales und der Stabilität osteochondraler Defekte

Handgelenk: Beurteilung der Bänder und des triangulären fibrocartilaginären Komplexes

Knöchel: Diagnostik von Bänderschäden, Impingement-Syndrom und freien Gelenkkörpern

Allgemein bei allen Gelenken: Nachweis intraartikulärer osteochondraler Gelenkkörper.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es ist die geringstmögliche Dosis zu verwenden, mit der eine ausreichende Kontrastverstärkung für diagnostische Zwecke erreicht wird. Die injizierte Dosis ist so zu wählen, dass sie eine leichte Extension der Gelenkkapsel bewirkt.

Die empfohlene Dosierung ist abhängig von dem zu untersuchenden Gelenk und dessen Größe.

Gelenk	Empfohlene Dosis
Schulter	5 bis 25 ml
Hüfte	5 bis 25 ml
Ellbogen	4 bis 10 ml
Knie	20 bis 40 ml
Handgelenk	3 bis 9 ml
Knöchel	4 bis 19 ml

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Artirem bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Darreichung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Darreichung des Arzneimittels

Das Arzneimittel ist unter streng aseptischen Bedingungen intraartikulär zu injizieren, wobei in manchen Fällen vorher eine geringe Menge eines jodhaltigen Kontrastmittels injiziert wird, um die Gelenkhöhle zu visualisieren.

Die Empfehlungen für die Anwendung von Artirem gelten für eine Feldstärke von 0,2 Tesla, 1,0 und 1,5 Tesla.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Optimale Bildgebung: innerhalb von 45 Minuten nach der Injektion.

Optimale Bildsequenz: T1-gewichtet.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gadotersäure, Meglumin oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile oder gegen Gadolinium oder Meglumin enthaltende Arzneimittel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Artirem ist ausschließlich zur intraartikulären Injektion bestimmt. Es ist darauf zu achten, dass keine versehentliche extraartikuläre Injektion erfolgt.

Artirem darf nicht subarachnoidal (oder epidural) injiziert werden.

Die intraartikuläre Injektion von Artirem in infizierte Gelenke ist zu vermeiden.

Die für MRT-Untersuchungen üblichen Sicherheitsvorkehrungen sind zu beachten, wie z. B. der Ausschluss von Patienten mit Herzschrittmachern, ferromagnetischen Gefäßclips, Infusionspumpen, Nervenstimulatoren, Cochlea-Implantaten oder mit Verdacht auf metallische Fremdkörper im Körper, insbesondere im Auge.

Unabhängig von der injizierten Dosis besteht stets ein Risiko für Überempfindlichkeit.

Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, einschließlich lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen können entweder allergisch (schwerwiegende Formen werden als anaphylaktische Reaktionen bezeichnet) oder nicht allergisch sein. Sie können entweder sofort (innerhalb von 60 Minuten) oder verzögert (bis zu 7 Tagen danach) eintreten.

Anaphylaktische Reaktionen treten sofort auf und können tödlich sein. Sie sind dosisunabhängig, können gleich nach der ersten Gabe des Arzneimittels auftreten und sind häufig unvorhersehbar. Um im Notfall unverzüglich Gegenmaßnahmen treffen zu können, sollten entsprechende Arzneimittel (z. B. Epinephrin und Antihistaminika), ein Endotrachealtubus und ein Beatmungsgerät bereitgehalten werden.

Patienten mit anamnestisch bekannten Reaktionen auf gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel haben ein erhöhtes Risiko für eine weitere Reaktion bei nachfolgender Gabe desselben Arzneimittels oder möglicherweise auch anderer Arzneimittel und werden daher als gefährdet angesehen.

Die Injektion von Artirem kann die Symptome eines bestehenden Asthmas verstärken. Bei Patienten, deren Asthma durch die Behandlung nicht ausgeglichen wird, darf Artirem nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung gegeben werden.

Bevor ein Kontrastmittel injiziert wird, sollten die Patienten nach bekannten Allergien (z. B. Meeresfrüchteallergie, Heuschnupfen, Nesselsucht), Empfindlichkeit gegenüber Kontrastmitteln und Bronchialasthma befragt werden, da die berichtete Inzidenz unerwünschter Wirkungen auf Kontrastmittel bei Patienten mit diesen Erkrankungen höher ist und eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden in Betracht zu ziehen ist.

Kinder und Jugendliche

Da keine klinischen Erfahrungen mit Kindern vorliegen, darf Artirem bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht angewendet werden.

Artirem enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 70 mg Natrium pro 20 ml Durchstechflasche, entsprechend 3,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es wurden keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet.

Da keine spezifischen Studien vorliegen, sollte Artirem nicht mit anderen Substanzen gemischt werden.

Jodhaltige Kontrastmittel dürfen nicht gleichzeitig mit Artirem angewendet werden, da die Wirksamkeit von Artirem verringert werden kann (siehe Abschnitt 6.6).

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die zu berücksichtigen sind

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptorenblocker: Diese Arzneimittel setzen die Wirksamkeit des Mechanismus der kardiovaskulären Kompensation von Blutdruckstörungen herab. Der Radiologe muss vor der Injektion von Gadoliniumkomplexen darüber informiert werden, und es muss eine

Reanimationsausrüstung bereitgehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Gadotersäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität bei Tieren hin, die hohe intravenöse Dosen von Gadotersäure erhielten (siehe Abschnitt 5.2). Artirem darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Artirem aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Muttermilch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darm keine Auswirkungen auf das Kind zu erwarten. Da die bei einer arthrographischen Untersuchung injizierte Gadotersäure-Dosis sehr gering ist und die Gabe lokal erfolgt (intraartikulär), ist es nicht notwendig, das Stillen nach einer mit Artirem durchgeführten Untersuchung zu unterbrechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht zu erwarten. Gelenkergüsse können jedoch die Verkehrstüchtigkeit infolge der eingeschränkten Mobilität des Gelenks beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Artirem sind im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und vorübergehend.

Die am häufigsten bei der Verabreichung von Artirem seit der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind leichte Schmerzen oder lokale Beschwerden in den untersuchten Gelenken und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die am häufigsten beobachteten Wirkungen im Rahmen von Überempfindlichkeitsreaktionen sind Hautausschläge, die lokal, ausgedehnt oder generalisiert auftreten können. Diese Reaktionen treten in der Regel sofort (während der Injektion oder innerhalb von einer Stunde nach Beginn der Injektion) oder manchmal verzögert (eine Stunde bis mehrere Tage nach der Injektion) in Form von unerwünschten Hautreaktionen auf.

Sofortreaktionen können mit einem oder mehreren aufeinanderfolgenden oder gleichzeitigen Symptomen einhergehen, wozu im Allgemeinen Hautreaktionen, Atem- und/oder kardiovaskuläre Störungen gehören,

die erste Anzeichen eines Schocks sein können, der in seltenen Fällen auch tödlich enden kann.

Die Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die dargestellten Häufigkeiten stammen aus den Daten einer Beobachtungsstudie an 463 Patienten.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Die erwartete Art der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Artirem entspricht der, die bei Erwachsenen berichtet wurden. Die Häufigkeit dieser Reaktionen kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurden keine Anzeichen einer Intoxikation infolge einer Überdosierung von Artirem beobachtet oder aus der klinischen Praxis berichtet.

Auf Basis der Ergebnisse der mit Gadotersäure-Lösungen in höheren Konzentrationen durchgeführten Toxizitätsstudien ist das Risiko einer akuten Intoxikation nach Anwendung von Artirem als intraartikuläre Injektion äußerst unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetisches Kontrastmittel ATC-Code: V08CA02 (Gadotersäure).

Artirem ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie. Die kontrastverstärkende Wirkung wird durch die Gadotersäure vermittelt, einem ionischen Gadoliniumkomplex, der aus Gadoliniumoxid und 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (Dota) besteht und als Megluminsalz vorliegt.

Die paramagnetische Wirkung (Relaxivität) wird ermittelt anhand der Wirkung auf die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1) von etwa 3,4 mmol-1.l.s-1 und auf die Spin-Spin-Relaxationszeit (T2) von etwa 4,27 mmol-1.l.s-1.

Die Gadotersäurekonzentration 0,0025 mmol/ml entspricht einer Verdünnung von 1:200 der zur intravenösen Anwendung verwendeten Konzentration. Diese Konzentration ist selbst nach einer weiteren Verdünnung durch einen Gelenkerguss für eine signifikante Verkürzung der T1-Relaxationszeit ausreichend. Die Verwendung T1-gewichteter Sequenzen führt zu einer Steigerung der Signalintensität im Gelenkraum, die dadurch eine hellere Farbe annimmt (intraartikuläre Strukturen wie Hyalin und Faserknorpel, Bänder, Sehnen und Gelenkkapsel). Die normale Synovialflüssigkeit unterscheidet sich in ihrem Signalverhalten auf T1-gewichteten Bildern nicht von allen anderen anatomischen Strukturen (ausgenommen Faserknorpel). Durch die intraartikuläre Anwendung von Gadotersäure 0,0025 mmol/ml ist der Kontrast jedoch deutlich besser.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologischen Eigenschaften der Gadotersäure wurden nach intravenöser Anwendung von Dosen, die bedeutend höher waren als die intraartikulär injizierten Dosen, umfassend untersucht. Nach intraartikulärer Injektion verteilt sich das Präparat im Gelenkraum und diffundiert in die benachbarten Gewebe. Eine marginale Absorption in den Gelenkknorpel ist vollständig reversibel. Nach der Diffusion in den Extrazellularraum wird die Gadotersäure schnell (89 % nach 6 Stunden, 95 % nach 24 Stunden) in unveränderter Form durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Die über den Stuhl ausgeschiedene Dosis ist vernachlässigbar. Es wurden keine Metaboliten nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 1,6 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min auf etwa 5 Stunden und bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min auf etwa 14 Stunden verlängert. Tierversuche haben gezeigt, dass Gadotersäure durch Dialyse entfernt werden kann.

– Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit intravenöser Injektion der Gadotersäure zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur lokalen Sicherheit von Gadotersäure nach intraartikulärer Injektion bei Hunden zeigten keine Auswirkungen auf Knochen, Knorpel oder die Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit.

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich: Arthralgie

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Meglumin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung
Salzsäure 0,1 N zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel gelten keine besonderen Bedingungen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus klarem farblosen Glas, Glasart I, mit einem Chlorbutyl-Elastomer-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe, verpackt in Einzelkartons.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht gebrauchte Lösung ist zu verwerfen.
Die Injektionslösung sollte vor der Anwendung visuell überprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.

Die Patienten sollten nach der Injektion eine halbe Stunde überwacht werden.
Wenn die Verabreichung eines Röntgenkontrastmittels erforderlich ist, um die richtige Nadelposition im Gelenk zu kontrollieren, sollte dieses Kontrastmittel vor der Verabreichung von Artirem und nicht gleichzeitig injiziert werden, weil bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit von Artirem verringert sein kann.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

Örtlicher Vertreter
Guerbet GmbH
Otto-Volger-Straße 11
65843 Sulzbach/Taunus
Tel: + 49 (0) 6196 7620

8. ZULASSUNGSNUMMER

7001364.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt