



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARTIREM 0,0025 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 1,397 mg Gadotersäure (als Megluminsalz), entsprechend 0,0025 mmol Gadotersäure, Meglumin mit 0,39 mg Gadolinium.

20 ml Injektionslösung enthalten 27,932 mg Gadotersäure (als Megluminsalz), entsprechend 0,05 mmol Gadotersäure, Meglumin 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 in Fertigspritzen
Klare, farblose bis hellgelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

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

- Schulter: Diagnostik von Teiltrupuren 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 Bänderrupturen
- Knie: Nachweis residueller oder rekurrender Meniskusrupturen, Diagnostik freier Gelenkkörper, Plicae synoviales und der Stabilität osteochondraler Defekte
- Handgelenk: Beurteilung von Bändern und ulnokarpalen Komplexen
- Knöchel: Diagnostik von Bänderschäden, Impingement-Syndrom und freien Gelenkkörpern
- Allgemein bei allen Gelenken: Nachweis intraartikulärer osteochondraler Gelenkkörper

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Gelenk	Empfohlene Dosis
Handgelenk	3 bis 9 ml
Knöchel	4 bis 19 ml

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Das Arzneimittel muss unter streng aseptischen Bedingungen intraartikulär injiziert werden, eventuell nach Injektion einer geringen Menge iodhaltigen Kontrastmittels, um die Gelenkhöhle darzustellen.

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 Pulssequenz: T1-gewichtet

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Gadotersäure, Meglumin oder andere gadoliniumhaltige 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 Gefäßklips, Infusionspumpen, Nervenstimulatoren, Cochlearimplantaten 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 Tage später) 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 Medikamente (z. B. Epinephrin und Antihistaminika), ein Endotrachealtubus und ein Beatmungsgerät griffbereit sein.

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 entgleisen kann, ist die Entscheidung für den Einsatz von Artirem nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen.

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 Jahren) nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3 mmol (70 mg) Natrium pro 20-ml-Fertigspritze. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Solange keine spezifischen Untersuchungen vorliegen, sollte Artirem nicht mit anderen Substanzen gemischt werden.

Iodhaltige Kontrastmittel dürfen nicht gleichzeitig mit Artirem angewendet werden, da die Wirksamkeit von Artirem verringert sein 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 Erfahrungen mit der Anwendung von Gadotersäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Wirkungen bei Tieren, die hohe intravenöse Dosen von Gadotersäure erhielten, in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Artirem darf während der Schwangerschaft

nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadotersäure 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 Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten.

Da die bei arthrographischen Untersuchungen 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 von Artirem 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. Gelenkgüsse können jedoch die Fahrtüchtigkeit aufgrund der eingeschränkten Mobilität des Gelenks beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen 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 unerwünschten Wirkungen sind leichte Schmerzen oder lokale Beschwerden in den untersuchten Gelenken und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen im Rahmen von Überempfindlichkeitsreaktionen waren Hautausschläge, die lokal, ausgedehnt oder generalisiert auftreten können. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen 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 gewöhnlich Hautreaktionen, Atem- und/oder kardiovaskuläre Störungen gehören, die die ersten Zeichen eines Schocks sein können, der selten auch tödlich enden kann.

Die unerwünschten Wirkungen werden in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit präsentiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die dargestellten Häufigkeiten stammen aus den Daten einer Anwendungsbeobachtung mit 463 Patienten.

Systemorganklasse	Häufigkeit: unerwünschte Wirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Gelegentlich: Arthralgie

Unerwünschte Wirkungen bei Kindern

Die erwarteten Eigenschaften der unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Artirem entspricht denjenigen, die bei Erwachsenen berichtet wurden. Die Häufigkeit dieser Reaktionen kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung 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, Webseite: 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).

Kontrastmittelkonzentration	1,397 mg/ml 0,0025 mmol/ml
Osmolalität bei 37 °C	285 mOsm/kg H ₂ O
pH	6,0–9,0

Artirem ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie. Der Kontrastverstärkende Effekt wird durch die Gadotersäure vermittelt. Diese ist ein ionischer Gadoliniumkomplex, bestehend aus Gadoliniumoxid und 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (Dota) und liegt als Megluminsalz vor.

Die paramagnetische Wirksamkeit (Relaxivität) wird ermittelt aus der Beeinflussung der Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1) von etwa $3,4 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$ sowie der Spin-Spin-Relaxationszeit (T2) von etwa $4,27 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$.

Die Konzentration der Gadotersäure 0,0025 mmol/ml entspricht einer Verdünnung von 1 : 200 der für die intravenöse Anwendung verwendeten Konzentration. Diese Konzentration ist selbst nach weiterer Verdünnung durch einen Gelenkguss für eine signifikante Verkürzung der T1-Relaxationszeit ausreichend. Die Verwendung T1-gewichteter Sequenzen führt zur Steigerung der Signalintensität im Gelenkraum, der 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 anderen anatomischen Strukturen (außer Faserknorpel). Durch die intraartikuläre Anwendung der Gadotersäure 0,0025 mmol/ml wird der Kontrast jedoch deutlich besser dargestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologischen Eigenschaften der Gadotersäure nach intravenöser Anwendung von Dosen, die bedeutend höher waren als die intraartikulär injizierten Dosen, wurden umfassend untersucht. Nach intraartikulärer Injektion verteilt sich die Verbindung im Gelenkraum und diffundiert in die anliegenden Gewebe. Eine marginale Absorption in den Gelenknorpel ist vollständig reversibel.

Nach der Diffusion in den Extrazellulärraum 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 sehr gering. Es wurden keine Metaboliten nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ca. 1,6 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit bei einer Kreatinin-Clearance von 30–60 ml/min bis auf 5 Stunden und bei einer Kreatinin-Clearance von 10–30 ml/min bis auf 14 Stunden verlängert.

In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Gadotersäure durch Dialyse entfernt werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit intravenösen Injektionen 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 der Gadotersäure nach intraartikulärer Injektion bei Hunden zeigten keine Auswirkungen auf Knochen, Knorpel oder die Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Meglumin
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (E 524) zur pH-Wert-Einstellung
Salzsäure 0,1 N (E 507) zur pH-Wert-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Fertigspritzen aus farblosem silikonisiertem Glas Typ I (mit 20 ml Lösung) mit einer Milliliter-Skalierung, einem synthetischen Polyisopren-/Bromobutyl-Stopfen und einem silikonisierten Gummikolben aus Chlorobutylisopren, verpackt in Einzelkartons.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung durch den Arzt oder das medizinische Fachpersonal: Den Schaft auf den Gummikolben aufschrauben und die für die Untersuchung erforderliche Arzneimittelmenge intraartikulär injizieren.

Nur zum Einmalgebrauch. Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Vor der Anwendung sollte die Injektionslösung visuell geprüft werden. Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Nach der Injektion sollten die Patienten noch 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 Applikation von Artirem und nicht gleichzeitig injiziert werden, weil bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit von Artirem abgeschwächt sein kann.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
 BP 57400
 95943 Roissy CdG Cedex
 Frankreich

Nationaler Vertreter
 Guerbet GmbH
 Otto-Volger-Straße 11
 65843 Sulzbach/Taunus
 Tel: 06196 762-0
 Fax: 06196 73934

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 59439.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

20. Juni 2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:

02. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt