

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Artirem 0,0025 mmol/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 1 ml :

Acide gadotérique*..... 1,397 mg
correspondant à DOTA..... 1,012 mg
Oxyde de gadolinium..... 0,453 mg

Pour un flacon de 20 ml :

Acide gadotérique*..... 27,932 mg
correspondant à DOTA..... 20,246 mg
Oxyde de gadolinium..... 9,062 mg

* Acide gadotérique : complexe de gadolinium de l'acide 1,4,7,10 tétraazacyclododécane N,N',N'',N''' tétraacétique

Excipient à effet notoire : sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Concentration en produit de contraste : 0,0025 mmol/ml

Osmolalité: 250 à 320 mOsm.kg⁻¹

pH: 5,0 à 9,0

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Arthrographie en imagerie par résonance magnétique (IRM) pour les articulations et affections suivantes :

- Épaule : Diagnostic des ruptures partielles de la coiffe des rotateurs, diagnostic des ruptures du bourrelet glénoïdien et du complexe labro-ligamentaire.
- Hanche : Diagnostic des ruptures labrales, corps étrangers et lésions chondrales
- Coude : Diagnostic des ruptures ligamentaires
- Genou : Détection des ruptures méniscales résiduelles ou récidivantes, diagnostic des corps étrangers, franges synoviales et stabilité des lésions ostéochondrales.
- Poignet : Examen des ligaments et du complexe fibrocartilagineux triangulaire
- Cheville : diagnostic de lésions ligamenteuses, des syndromes d'empiètement et des corps étrangers
- En général pour toutes les articulations : détection des corps ostéochondraux intra-articulaires

Artirem ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée.

Le volume à injecter doit légèrement distendre la capsule articulaire. La dose recommandée dépend du territoire à explorer et de la taille de l'articulation :

Articulation	Volume recommandé
Epaule	5 à 25 ml
Hanche	5 à 25 ml
Coude	4 à 10 ml
Genou	20 à 40 ml
Poignet	3 à 9 ml
Chevilles	4 à 19 ml

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance d'Artirem n'ont pas été établies chez des sujets âgés de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Le produit doit être administré par injection intra-articulaire dans de strictes conditions aseptiques, éventuellement après une injection d'une petite quantité de contraste iodé pour visualiser la cavité intra-articulaire.

Les recommandations d'administration d'Artirem sont données par référence à des champs magnétiques de 0,2 Tesla, 1,0 et 1,5 tesla.

Imagerie optimale : dans les 45 minutes suivant l'injection

Séquence optimale d'imagerie : Pondération T1

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'acide gadotérique, à la méglumine ou à tout produit contenant du gadolinium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Artirem doit être injecté par voie intra-articulaire stricte. Toute précaution doit être prise afin d'éviter une injection extra-articulaire accidentelle.

Artirem ne doit pas être injecté par voie sous-arachnoïdienne (ou épidurale).

Ne pas injecter Artirem dans une articulation infectée.

Les précautions habituelles concernant tout examen IRM doivent être prises : exclusion des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque, d'un clip vasculaire ferromagnétique, d'une pompe à perfusion, d'un stimulateur nerveux ou d'un implant cochléaire, ou chez qui la présence de corps étrangers métalliques intracorporels est suspectée, particulièrement dans les yeux.

Il existe un risque d'hypersensibilité quelle que soit la dose injectée.

Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir et certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques lorsqu'elles sont graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes) ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les

réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.

Afin de permettre une intervention d'urgence, les médicaments appropriés (par exemple adrénaline, antihistaminiques) et une canule intra-trachéale ainsi qu'un respirateur doivent pouvoir être utilisés immédiatement.

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste pour IRM à base de gadolinium sont exposés à un risque accru de nouvelle réaction en cas de ré-administration du même produit, voire d'un autre, et sont donc considérés comme des sujets à haut risque.

L'injection d'Artirem peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients présentant un asthme non contrôlé par le traitement, la décision d'administrer Artirem ne doit être prise qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Avant l'injection de tout produit de contraste, le patient doit être interrogé à la recherche d'antécédents d'allergie (par exemple allergie aux fruits de mer, pollinose, urticaire), de sensibilité aux produits de contraste et d'asthme, car l'incidence rapportée des réactions indésirables aux produits de contraste est plus élevée chez les patients présentant ces affections, et une prémédication par un antihistaminique et/ou un corticoïde peut être envisagée.

Ce médicament contient 70 mg de sodium par dose de 20ml, ce qui équivaut à 3,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été observée. Aucune étude formelle d'interactions n'a été menée.

En l'absence d'étude spécifique, Artirem ne doit pas être mélangé avec d'autres substances.

Un produit de contraste iodé ne doit pas être administré en même temps qu'Artirem, car l'efficacité d'Artirem pourrait être réduite (voir rubrique 6.6).

Médicaments concomitants à prendre en compte

Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le radiologue doit en être informé avant l'injection de complexe de gadolinium et disposer des moyens de réanimation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide gadotérique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal par voie intraveineuse à des doses élevées d'acide gadotérique, n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Artirem ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si la situation clinique de la femme nécessite l'utilisation d'Artirem.

Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (voir rubrique 5.3). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale.

La dose d'acide gadotérique injectée dans le cas d'un examen arthrographique étant très faible et de plus administrée par une voie locale (intra-articulaire), il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement maternel suite à un examen pratiqué avec Artirem.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne sont pas attendus. Un épanchement articulaire peut toutefois altérer l'aptitude à conduire un véhicule en raison d'une réduction de la mobilité articulaire.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation d'Artirem sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors de l'administration d'Artirem depuis sa commercialisation sont des douleurs légères ou une sensation d'inconfort local au niveau de l'articulation imagée et des réactions d'hypersensibilité.

Les réactions d'hypersensibilité les plus souvent observées ont été des éruptions cutanées, localisées, étendues ou généralisées. Ces réactions sont le plus souvent immédiates (pendant l'injection ou au cours de l'heure suivant le début de celle-ci) mais sont parfois retardées (une heure à plusieurs jours après l'injection), se présentant en ce cas sous forme de réactions cutanées indésirables.

Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent être annonciatrices d'un état de choc débutant et entraîner très rarement le décès.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $1 < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences présentées proviennent d'une étude observationnelle chez 463 patients.

Classe de Système d'Organe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent : arthralgie

Population pédiatrique:

La nature attendue des effets indésirables liés à Artirem est identique à celle des effets rapportés chez l'adulte. Leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 Bruxelles

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun signe d'intoxication secondaire à un surdosage n'a été observé à ce jour ou rapporté en pratique clinique avec Artirem.

Sur la base des résultats des études de la toxicité de solutions d'acide gadotérique à forte concentration, un risque d'intoxication aiguë est hautement improbable à la suite d'une injection intra-articulaire d'Artirem.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: PRODUIT DE CONTRASTE POUR IRM, code ATC : VO8CA02

L'acide gadotérique possède des propriétés paramagnétiques qui permettent le rehaussement du contraste en IRM. Il n'a pas d'activité pharmacodynamique spécifique et se révèle d'une grande inertie biologique.

L'effet paramagnétique (relaxivité) est déterminé à partir de l'effet sur le temps de relaxation longitudinale (ou spin-réseau) (T1), environ 3,4 mmol-1.l.sec-1, et sur le temps de relaxation transversale (ou spin-spin) (T2), environ 4,27 mmol-1.l.sec-1.

La concentration en acide gadotérique (0,0025 mmol/ml) est égale à une dilution au 1/200ème de la solution pour injection intraveineuse. Cette concentration est suffisante pour un raccourcissement significatif du temps de relaxation T1, même après une dilution supplémentaire par un épanchement articulaire. L'utilisation de séquences pondérées en T1 aboutit à une augmentation de l'intensité du signal dans l'espace articulaire, dont la couleur devient ainsi plus lumineuse (structures intraarticulaires telles que le cartilage fibreux et hyalin, les ligaments, les tendons et la capsule articulaire). Sur les images acquises en pondération T1, le comportement du signal du liquide synovial normal ne diffère pas de celui de toutes les autres structures anatomiques (à l'exception du cartilage fibreux). En revanche, l'injection intra-articulaire d'acide gadotérique à 0,0025 mmol/ml rehausse fortement le contraste.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'acide gadotérique ont été largement étudiées après injection intraveineuse de doses nettement plus élevées que celles injectées par voie intra-articulaire. Après une injection intra-articulaire, le composé est distribué dans l'espace articulaire et diffuse dans les tissus environnants. Il est absorbé de façon minime dans le cartilage articulaire, avec réversibilité totale. Après sa diffusion dans l'espace extracellulaire, l'acide gadotérique est rapidement éliminé (89% au bout de 6 heures, 95% au bout de 24 heures) par filtration glomérulaire rénale sous forme inchangée. L'excrétion fécale est négligeable. Aucun métabolite n'a été détecté. La demi-vie d'élimination est d'environ 1,6 heures chez les sujets dont la fonction rénale est normale. Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie augmente à environ 5 heures quand la clairance de la créatinine est de 30 à 60 ml/min et à environ 14 heures quand elle est de 10 à 30 ml/min.

Des études menées chez l'animal ont montré que l'acide gadotérique pouvait être éliminé par dialyse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Par voie intraveineuse, la toxicité aiguë de l'acide gadotérique, étudiée chez la souris et le rat, montrent que l'apparition d'effets (signes convulsifs, troubles respiratoires fugaces) survient pour des doses très éloignées de celles prévues en clinique.

L'administration d'acide gadotérique à des doses quotidiennes allant jusqu'à 15 fois la dose envisagée en clinique et pendant 28 jours, ne provoque pas d'effet notable en dehors d'une vacuolisation réversible des cellules tubulaires proximales du rein.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin.

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence sur les systèmes réactifs utilisés.

Par voie intra-articulaire, l'étude de la tolérance locale de l'acide gadotérique chez le chien a montré l'absence d'effet sur l'os, le cartilage et la composition du liquide synovial.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méglumine

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I de 20 ml pour usage unique, obturé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, scellé par un disque d'aluminium et conditionnés dans une boîte en carton unitaire.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Guerbet
B.P. 57400
95943 Roissy CdG Cedex
France

Situé à:
15 Rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Boite contenant 1 flacon de 20 ml : BE661068

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2023