

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cuprymina, 925 MBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 925 MBq kobber(⁶⁴Cu)-chlorid, kalibreret ved (01h00 CET, centraleuropæ-isk tid), svarende til mindst 0,25 µg kobber-64. Kalibreringstidspunktet er sat mellem tidspunktet for afslutningen af syntesen og udløbstidspunktet.

Hvert hætteglas indeholder en aktivitet, som varierer mellem 925 MBq og 2 770 MBq (på kalibrerings-tidspunktet), svarende til mellem 0,25 og 0,75 µg kobber-64. Volumen er mellem 1 og 3 ml.

Den specifikke aktivitet er mindst 3 700 MBq kobber-64/µg kobber, målt på udløbsdatoen og - klokkeslættet.

Halveringstiden af kobber-64 er 12,7 timer.

Kobber-64 henfalder ved emission af β^+ (17,6 %) med maksimal energi 0,66 MeV, emission af β^- (38,5 %) med maksimal energi 0,58 MeV samt ved elektronindfangning (43,9 %).

Kobber-64 henfalder til stabilt nikkel ⁶⁴Ni (61 %) ved emission af β^+ (18 %) eller ved elektronindfangning (43 %). Kobber-64 henfalder desuden til stabilt Zink (⁶⁴Zn) ved emission af β^- (39 %).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning.

Klar, farveløs opløsning uden partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cuprymina er en radiofarmaceutisk mærkningsopløsning. Det er ikke bestemt til direkte anvendelse hos patienter. Cuprymina må udelukkende anvendes til radioaktiv mærkning af bæremolekyler, der er specielt beregnet til og godkendt til radioaktiv mærkning med dette radioaktive lægemiddel.

4.2 Dosering og administration

Cuprymina må kun anvendes af specialister med erfaring i radioaktiv mærkning *in vitro*.

Dosering

Den mængde Cuprymina, som kræves til radioaktiv mærkning, og den mængde kobber-64-mærket lægemiddel, som efterfølgende indgives, afhænger af det radioaktivt mærkede lægemiddel og den tilsigtede anvendelse.

Der henvises til produktresuméet og indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes.

Pædiatrisk population

kobber-64-mærkede lægemidler bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Vedrørende anvendelsen af kobber-64-mærkede lægemidler hos børn henvises i øvrigt til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende radioaktivt mærkede lægemiddel.

Administration

Cuprymina er bestemt til *in vitro*-mærkning af lægemidler, som efterfølgende indgives ad den godkendte administrationsvej.

Cuprymina må ikke administreres direkte til patienten.

Anvisninger for dispensering af lægemiddel findes i pkt. 12.

4.3 Kontraindikationer

- Ved overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Ved verificeret eller formodet graviditet eller når graviditet ikke er udelukket (se punkt 4.6).

For oplysninger om kontraindikationer for de enkelte lægemidler, der kobber-64-mærkes med Cuprymina, henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Individuel begrundelse af benefit/risk-forholdet

Cuprymina må ikke administreres direkte til patienter, men skal anvendes til radioaktiv mærkning af bæremolekyler såsom monoklonale antistoffer, peptider eller andre substrater.

Generelle advarsler

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente officielle organisation.

Radioaktive lægemidler skal af brugeren dispenseres på en måde, der opfylder såvel strålingssikkerhedskrav som farmaceutiske kvalitetskrav. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

Vedrørende særlige advarsler og forsigtighedsregler for brug af kobber-64-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt. Der skal tages hensyn til, at det radioaktivt mærkede lægemiddel udsender Auger-elektroner med høj intensitet.

Den dosis, der modtages af personer i tæt kontakt med patienten, er udelukkende gammastråling (Cuprymina udsender gammastråling på 511,0 KeV og 1 345,77 KeV), da β^+ og β^- emissioner er uden betydning på grund af deres meget korte rækkevidde.

Gammastrålingen fra kobber-64 har dosishastighedskonstanten $3,6 \times 10^{-5} \text{ mSv} \times \text{MBq}^{-1} \times \text{h}$ i en afstand af 1 meter. Hvis det i det værst tænkelige tilfælde antages, at hele den maksimale aktivitet (2 770 MBq) injiceres i patienten, og at det kobber-64-mærkede molekyle har uendelig stor biologisk halveringstid (ingen ud-skillelse fra patienten), så eksponeres personen kontinuerligt i en afstand af 2 m. Under disse forudsætninger kan dosis for en person i tæt kontakt med patienten beregnes til 0,46 mSv, dvs. under halvdelen af grænseværdien på 1 mSv/år for ueksponerede personer.

Særlige forholdsregler for slægtninge, omsorgsgivere og hospitalspersonale er anført i pkt. 6.6.

Henfald af radioaktivitet

Da 1 MBq kobber-64 medfører en dosishastighed på 9 nSv/h (i en afstand af 2 m), og den maksimale injicerede aktivitet er 2 770 MBq, vil den initiale dosishastighed være 24 930 nSv/h.

Idet den miljøbetingede baggrundsværdi sættes til 150 nSv/h, og det kræves, at dosishastigheden fra kobber-64 er under denne baggrundsværdi, vil radioaktiviteten i patienten i praksis være aftaget til et betydningsløst niveau 4 dage efter injektionen (dosishastighed 132 nSv/h), som det fremgår af tabel 1.

Tabel 1 – opnåelse af tilstand med betydningsløs radioaktivitet i patienter

Dage efter injektion (2 770 MBq)	0	1	2	3	4	5
Dosishastighed (nSv/h)	24 930	6 727	1 815	490	132	37

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med andre lægemidler for kobber-64-chlorid. Eventuel kelerende behandling vil kunne interferere med anvendelsen af kobber-64-mærkede lægemidler.

Vedrørende interaktioner med kobber-64-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende radioaktive mærkede lægemiddel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Hvis det overvejes at anvende et radioaktivt lægemiddel til en kvinde i den fødedygtige alder, er det vigtigt at fastslå, om hun er gravid eller ikke. Har en kvinde sprunget en menstruation over, skal hun betragtes som gravid, indtil det modsatte er bevist. Ved tvivl om kvindens eventuelle graviditet (hvis hun har sprunget en menstruation over, hvis menstruationen er meget uregelmæssig, osv.,) bør den pågældende tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de er tilgængelige). Før anvendelse af kobber-64-mærkede lægemidler bør graviditet udelukkes gennem en fyldestgørende/valideret prøve.

Graviditet

Anvendelse af kobber-64-mærkede lægemidler er kontraindiceret ved verificeret eller formodet graviditet eller når graviditet ikke er udelukket (se punkt 4.3).

Amning

Før indgift af radioaktive lægemidler til en kvinde, som ammer, bør det overvejes at udsætte indgiften af radionuklid, indtil hun er ophørt med at amme, og at vælge de mest velegnede radioaktive lægemidler ud fra hensynet til aktiviteten i modermælk. Anses indgift af lægemidlet for nødvendig, bør hun tilrådes at ophøre med amning.

Varigheden af ophøret med amning baseres på det pågældende radioaktive mærkede lægemiddel.

Vedrørende anvendelse af kobber-64-mærkede lægemidler ved graviditet og amning henvises i øvrigt til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

Fertilitet

Ifølge publicerede data kan det anses for usandsynligt, at en dosis på 1 000 MBq påvirker spermatogenesis eller medfører genetiske skader på testes.

Vedrørende påvirkningen af fertiliteten fra kobber-64-mærkede lægemidler henvises i øvrigt til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Vedrørende kobber-64-mærkede lægemidlers virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

4.8 Bivirkninger

For lægemidler, der er kobber-64-mærket ved hjælp af Cuprymina, vil bivirkningerne efter intravenøs administration afhænge af det pågældende lægemiddel. For oplysninger herom henvises til produktresumé-et/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt. For den enkelte patient skal eksponeringen for ioniserende stråling været berettiget ved den forventede kliniske fordel. Mængden af den indgivne aktivitet skal medføre så lav en resulterende strålingsdosis som rimeligt muligt under hensyn til nødvendigheden af at opnå det tilsigtede resultat.

Strålingsdosis til patienten som følge af eksponeringen efter indgift kan medføre øget forekomst af kræft og mutationer. I alle tilfælde må det sikres, at risiciene ved strålingen er mindre end ved sygdommen i sig selv.

Eksposition for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldende virkning og potentiale for arvelige defekter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilstedeværelsen af frit kobber (^{64}Cu)-chlorid i organismen efter utilsigtet administration af Cuprymina vil medføre øget hepatotoksicitet.

Ved accidentel indgift af Cuprymina skal radiotoksiciteten for den pågældende derfor reduceres gennem øjeblikkelig (dvs. inden for en time) intravenøs indgift af præparater indeholdende kelerende midler som Ca-DTPA eller Ca-EDTA for at øge udskillelsen af radionuklidet.

Følgende præparater skal være til rådighed på medicinske institutioner, der anvender Cuprymina til mærkning af bæremolekyler:

- Ca-DTPA (calciumtrinitrium-diethylentriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (calciumdinatrium-ethylendiamintetraacetat).

Disse kelerende midler fremmer udskillelsen af radioaktiviteten fra kobber ved at udveksle calciumioner med kobberioner gennem dannelse af vandopløselige komplekser med de kelerende ligander (DTPA og EDTA).

Sådanne komplekser udskilles hurtigt gennem nyrerne.

Der indgives 1 g af det kelerende middel ved langsom intravenøs injektion i løbet af 3-4 minutter eller ved infusion (1 g i 100-260 ml dextrose eller natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning).

Den kelerende virkning er størst umiddelbart efter eller inden for en time efter ekspositionen, mens radionuklidet endnu findes i kredsløbet eller er tilgængeligt for vævsvæsker og plasma. Selvom der er gået mere end en time efter ekspositionen, kan indgift af kelerende midler alligevel være indiceret, men vil da være mindre effektiv. Intravenøs administration bør ikke fortsætte i mere end to timer.

Under alle omstændigheder skal patientens blodparametre overvåges, og ved tegn på skader skal der iværksættes passende tiltag.

Toksiciteten af frit kobber-64, der frigives *in vivo* fra det mærkede biomolekyle i kroppen under behandlingen, kan mindskes ved efterfølgende administration af kelerende midler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Forskellige diagnostiske radioaktive lægemidler, ATC kode: **Endnu ikke tildelt.**

For ^{64}Cu -mærkede lægemidler, der er fremstillet ved radioaktiv mærkning med Cuprymina, vil de farmakodynamiske egenskaber afhænge af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt. Der henvises til produktresuméet og indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Cuprymina i alle undergrupper af den pædiatriske population på grund af manglende terapeutisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger. Denne dispensation gælder dog ikke diagnostisk eller terapeutisk anvendelse af lægemiddel efter dets kobling til et bæremolekyle.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

For kobber-64-mærkede lægemidler fremstillet ved mærkning med Cuprymina vil de farmakokinetiske egenskaber afhænge af det mærkede lægemiddel.

Farmakokinetikken af Cuprymina er undersøgt hos mus. Efter intravenøs indgift indeholdt størstedelen af organerne først en mængde radioaktivitet svarende til det optagne kobber-64 i blodet i organerne. I leveren, nyrerne og tarmkanalen nåede indholdet af kobber-64 maksimum efter få timer og faldt derefter jævnt. En del af dette fald kan tilskrives udskillelse af kobber-64 i galde, urin og fæces. Radioaktiviteten i blodet aftog fra 60,3 % til 3,4 % efter 1 time og til 1 % efter 6 timer, hvorefter den steg til 5,6 % og 4,9 % efter 12-24 timer.

Kobberchlorid ($^{64}\text{CuCl}_2$) fordeles hovedsagelig i lever og nyrer, og radioaktiviteten i blodet forløber efter samme mønster som radioaktiviteten i leveren. Næsten alt $^{64}\text{CuCl}_2$ forlader hurtigt blodet og tilføres leveren og nyrerne.

Optagelsen i leveren er maksimal 4 timer efter injektion, hvor den udgør 57,7 %. Derefter dukker kobberet igen op i plasma og fordeles til de øvrige organer.

De farmakokinetiske data for Cuprymina henfører til frit kobber

Når det radioaktive mærkningsstof er bundet til bæremolekylet, må indholdet af radioaktivt frit kobber forventes at være mindre end de angivne mængder, afhængigt af det anvendte bæremolekyle.

Relevante oplysninger herom findes i produktresuméet for det radioaktivt mærkede lægemiddel.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

For kobber-64-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med Cuprymina inden indgift, vil de toksikologiske egenskaber afhænge af det mærkede lægemiddel.

Der er ikke udført reproduktionsundersøgelser i dyr med Cuprymina.

Kobberforbindelsers toksicitet er grundigt undersøgt i både mennesker og dyr. Målorganerne for den toksiske virkning er leveren, mave-tarmkanalen og nyrerne, både efter enkeltindgift og gentagen indgift. Genotoksiciteten og karcinogeniciteten af kobber er undersøgt af mange internationale instanser med den konklusion, at der ikke er afgørende evidens for, at kobber er mutagent eller karcinogent. Europa-Kommissionens videnskabelige komité for fødevarer anbefalede i 2003 en daglig tilførsel af kobber på 0,9 mg til voksne mænd og kvinder og fastsatte et højeste tilladte indtag på 5 mg/dag. Dette giver en meget stor sikkerhedsmargin i forhold til den mængde kobber, der administreres med Cuprymina.

De ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på grundlag af de foreliggende publicerede oplysninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saltsyre (0,1 N)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Radioaktiv mærkning med kobber (^{64}Cu)-chlorid af bæremolekyler såsom peptider, monoklonale antistoffer og andre substrater er meget følsom for tilstedeværelse af spormetalurenheder.

Det er vigtigt med omhyggelig rengøring af alt glasudstyr, kanyler osv., der anvendes til dispensering af det radioaktivt mærkede stof, for at sikre at det er uden spormetalurenheder. De anvendte kanyler skal være verificeret bestandige over for fortyndet syre (f.eks. ikke-metalliske) for at minimere indholdet af spormetalurenheder

6.3 Opbevaringstid

48 timer før datoen og klokkeslættet for afslutningen af syntesen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning, der beskytter mod stråling.

Radioaktive lægemidler skal opbevares i overensstemmelse med nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Den radioaktive mærkningsopløsning er emballeret i 10 ml farveløse hætteglas af glas type I med prop af brombutylgummi og aluminiumkapsel.

Hvert hætteglas indeholder mellem 1 og 3 ml opløsning (svarende til 925-2 770 MBq på kalibreringstidspunktet).

Hætteglassene er anbragt i en skærmende wolfram eller blybeholder.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas i wolfram eller blybeholder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Cuprymina er ikke bestemt til direkte anvendelse hos patienter.

Cuprymina er en steril opløsning.

Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i særlige kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente officielle myndighed.

Radioaktive lægemidler skal dispenseres på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

Anvisninger for dispensering af lægemiddel findes i pkt. 12.

Hvis emballagens integritet på noget tidspunkt brydes under dispensering af lægemiddel, må det ikke anvendes.

Indgift af lægemiddel skal ske på en måde, der minimerer risikoen for kontaminering af lægemidlet og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er påbudt. Dosishastigheden på overfladen og den akkumulerede dosis afhænger af mange faktorer. Målinger på stedet og under arbejdet er ubetinget nødvendig for at få en mere nøjagtig og instruktiv bestemmelse af den samlede strålingsdosis til personalet. Plejepersonalet rådes til at begrænse deres kontakttid sammen med patienter, som har fået injiceret radioaktive lægemidler med kobber-64. Udstyr til videoovervågning af patienterne anbefales. For kobber-64 anbefales særlig omhu med at undgå intern kontaminering på grund af den lange halveringstid. Brug af beskyttelseshandsker af høj kvalitet (latex/nitril) er derfor påbudt ved al direkte

kontakt med det radioaktivt mærkede lægemiddel (hætteglas/sprøjte) og med patienten. For gentagen eksponering gælder ingen andre anbefalinger for minimering af ekspositionen for stråling end streng overholdelse af ovenstående.

Ved indgift af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ekstern bestråling eller kontaminering fra spild af urin, opkast osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

A.C.O.M. -ADVANCED CENTER ONCOLOGY MACERATA -S.R.L.

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC)

Italien

Tlf.: 0039.0733.229739

Fax: 0039.0733.560352

Email: amministrazione@acompet.it

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/12/784/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23 august 2012

Dato for seneste fornyelse: 19 juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Den strålingsdosis, der modtages af de forskellige organer efter intravenøs indgift af et lægemiddel mærket med kobber-64, afhænger af det mærkede molekyle.

Oplysninger om strålingsdosimetri for det enkel-te lægemiddel efter administration af det radioaktivt mærkede præparat findes i produktresumé-et/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes.

Nedenstående dosimetritabel gør det muligt at vurdere bidraget fra ukonjugeret kobber-64 til strålingsdosis efter administration af et kobber-64-mærket lægemiddel eller efter accidentel intravenøs injektion af Cupry-mina.

Dosimetriberegningerne er baseret på fordelingen i mus, og beregningerne er udført ved hjælp af OLINDA - Organ Level Internal Dose Assessment Code (se tabel 2). Målepunkterne var 2 minutter, 30 minutter, 1 time, 4 timer, 6 timer, 12 timer, 24 timer, 2 dage, 4 dage og 6 dage.

Tabel 2: Absorberet dosis pr. enhed indgiven aktivitet

Absorberet dosis pr. enhed indgiven aktivitet (mGy/MBq)							
organ	voksen mand (70 kg)	voksen kvinde (60 kg)	15 år	10 år	5 år	1 år	nyfødt
binyrer	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
hjerne	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
mammæ	0,000596	0,000730	0,000732	0,00133	0,00204	0,00384	0,00776
galdeblærevæg	0,00192	0,00230	0,00219	0,00278	0,00453	0,00917	0,0158
nedre tyktarmsvæg	0,0149	0,0160	0,0195	0,0340	0,0569	0,112	0,291
tyndtarm	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ventrikelvæg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
øvre tyktarmsvæg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
hjertervæg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
nyrer	0,00885	0,00969	0,0107	0,0151	0,0224	0,0401	0,106
lever	0,0211	0,0282	0,0283	0,0436	0,0649	0,126	0,294
lunger	0,00178	0,00233	0,00245	0,00351	0,00526	0,00999	0,0240
muskel	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ovarier	0,00	0,00314	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pancreas	0,00267	0,00310	0,00365	0,00716	0,00955	0,0199	0,0637
rød knoglemarv	0,00581	0,00565	0,00670	0,0118	0,0242	0,0586	0,198
knogledannende celler	0,00202	0,00269	0,00263	0,00426	0,00718	0,0172	0,0549
hud	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
milt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
testes	0,0463	0,00	0,114	0,907	1,05	1,41	2,02
thymus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
thyroidea	0,000129	0,000156	0,000189	0,000292	0,000593	0,00113	0,00178
blærevæg	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
uterus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
effektiv dosis (Sv/1 GBq indgivet)							
	voksen mand	voksen kvinde	15 år	10 år	5 år	1 år	nyfødt
	0,0962	0,0712	0,168	0,854	1,05	1,56	2,73

Efter intravenøs injektion af 925 MBq vil den effektive dosis for dette lægemiddel være 65,86 mSv for en kvinde på 60 kg og 88,99 mSv for en mand på 70 kg.

12. INSTRUKTIONER FOR DISPENSERING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Før brug skal emballage og radioaktivitet kontrolleres. Aktiviteten kan måles ved hjælp af et ioniseringskammer. kobber-64 er en beta-emitter. Aktivitetsmålinger med ioniseringskammer er meget følsomme for geometriske forhold og skal derfor udføres under tilstrækkeligt validerede geometriske betingelser.

Sædvanlige forholdsregler vedrørende sterilitet og radioaktivitet skal overholdes.

Hætteglasset må aldrig åbnes og skal forblive i afskærmet beholder. Lægemiddel trækkes op aseptisk gennem proppen med en steriliseret engangsnål og -sprøjte efter forudgående desinfektion af proppen. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler for at opretholde steriliteten af Cuprymina og opretholde sterilitet under hele mærkningsproceduren.

Ved indgift af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ekstern bestråling eller kontaminering fra spild af urin, opkast osv. Derfor skal der træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Detaljerede oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

ACOM S.r.l. (Advanced Center Oncology Macerata)
Località Cavallino
IT-62010 MONTECOSARO (MC)
Italien

SPARKLE S.r.l.
Contrada Calò, snc
IT-73042 Casarano (LE)
Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**WOLFRAM ELLER BLYBEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cuprymina, 925 MBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 925 MBq kobber(⁶⁴Cu)-chlorid, kalibreret ved (01h00 CET), svarende til mindst 0,25 µg (⁶⁴Cu). Kalibreringstidspunktet er sat mellem tidspunktet for afslutningen af syntesen og udløbstidspunktet.
Specifikke aktivitet $\geq 3\,700$ MBq Cu-64/µg kobber.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saltsyre, (0,1 N).
Vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

Volumen: {Z} ml

Aktivitet: (Y) MBq

Kalibreringstidspunkt: {DD/MM/ÅÅÅÅ} 01h00 CET

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Ikke til direkte indgift til patienter.
Til radioaktiv mærkning *in vitro*.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Opbevaringstid: 48 timer før datoen/klokkeslættet for afslutningen af syntesen.
EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} hh:mm CET

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning, der skærmer mod stråling, i overensstemmelse med lokale bestemmelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaver af markedsføringstilladelsen

A.C.O.M. -ADVANCED CENTER ONCOLOGY MACERATA -S.R.L.
Località Cavallino 39 A/B
62010 Montecosaro (MC) - Italien

Fremstiller
ACOM S.r.l. Italien

SPARKLE S.r.l. Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/784/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch
Ref. N

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET HÆTTEGLAS TYPE I****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Cuprymina, 925 MBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning
Kobber (^{64}Cu)-chlorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til radioaktiv mærkning *in vitro*.
Ikke til direkte indgift til patienter.

3. UDLØBSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} (hh:mm CET)

4. BATCHNUMMER

Batch
Ref. N°

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Volumen: {Z} ml
Aktivitet: {Y} _____ MBq Kal.: {DD/MM/ÅÅÅÅ} 01h00 CET

6. ANDET

Fremstiller:

ACOM S.r.l.

SPARKLE S.r.l.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Cuprymina, 925 MBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning Kobber (⁶⁴Cu)-chlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får det lægemiddel, der er kombineret med Cuprymina, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge med ansvar for undersøgelsesproceduren, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina
3. Sådan skal du bruge det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina.
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cuprymina er ikke et lægemiddel og er ikke bestemt til selvstændig anvendelse.

Cuprymina er en radiofarmaceutisk mærkningsopløsning. Det indeholder det aktive stof kobber (⁶⁴Cu)-chlorid. Kobber-64 er en radioaktiv form af grundstoffet kobber. Det afgiver stråling, som er nødvendig for visse procedurer, der skal udføres på dig.

Cuprymina anvendes til radioaktiv mærkning, dvs. en teknik, hvor et stof mærkes med et radioaktivt stof. Cuprymina anvendes til at mærke særlige lægemidler, der er beregnet til og godkendt til anvendelse med det aktive stof kobber (⁶⁴Cu)-chlorid. Sådanne lægemidler fungerer som bærestoffer, der fører radioaktivitet hen, hvor der er brug for den. Bærestofferne kan være stoffer, der er opbygget, så de genkender en bestemt type celler i kroppen, herunder kræftceller.

Anvendelse af lægemidler mærket med kobber-64 medfører udsættelse for små mængder radioaktivitet. Din egen læge og den nuklearmedicinske læge har vurderet, at den kliniske fordel, du vil få af proceduren med det radioaktive lægemiddel, er større end risikoen for stråling.

Se indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med Cuprymina.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina

Du må ikke få lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Cuprymina:

- Hvis du er allergisk over for kobber eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i afsnit 6).
- Hvis du er gravid eller tror du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt den nuklearmedicinske læge før du bruger lægemidlet, der er mærket med det radioaktive Cuprymina.

Cuprymina må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i kliniske omgivelser beregnet til formålet. Modtgelse, opbevaring, anvendelse, indgift og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med gældende bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra relevant myndighed. Brugeren af radioaktive lægemidler skal forberedes på en måde der opfylder both strålesikkerhedskrav og farmaceutiske krav.

Der skal tages hensyn til at det radioaktivt mærkede lægemiddel udsender Auger-elektroner med høj intensitet.

Radiotivitetten i patienten vil i praksis være aftaget til et betydningslæst niveau 4 dage efter injektionen.

Børn og unge

Lægemidler, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med lægemidler, der er radioaktivt mærket med Cuprymina

Fortæl altid den nuklearmedicinske læge det, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det, da det kan vanskeliggøre fortolkningen af billederne.

Det vides ikke, om kobber (^{64}Cu)-chlorid vekselvirker med andre lægemidler, da der ikke er udført sær-lige undersøgelser heraf.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge den nuklearmedicinske læge til råds, før du får et lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina.

Du skal informere den nuklearmedicinske læge, inden du får et lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, hvis du muligvis er gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvivl, er det vigtigt at du spørger den nuklearmedicinske læge med ansvar for proceduren.

Hvis du er gravid

Hvis du er gravid, må du ikke få lægemidler, der er radioaktivt mærket med Cuprymina.

Hvis du ammer

Du vil blive bedt om at holde op med at amme hvis du har brug for at modtage et lægemiddel radioaktivt mærket med Cuprymina.

Spørg den nuklearmedicinske læge om, hvornår du kan begynde at amme igen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan muligvis blive påvirket af det lægemiddel, der anvendes i kombination med Cuprymina. Læs indlægssedlen for det pågældende lægemiddel omhyggeligt.

3. Sådan skal du bruge lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Cuprymina

Der gælder strenge bestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Lægemidler, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, må kun anvendes i særlige, kontrollerede loka-ler. Lægemiddel må kun håndteres og gives til dig af personer, der er kvalificeret og uddannet til at anvende det på en sikker måde. De pågældende vil drage særlig omsorg for, at lægemiddel anvendes på en sikker måde, og vil holde dig informeret om, hvad de foretager sig.

Den nuklearmedicinske læge, der har ansvaret for proceduren, vil fastsætte den dosis, du skal have af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina. Du vil få den mindste dosis, der er nødvendig for at opnå et tilfredsstillende resultat, afhængigt af den samtidigt indgivne medicin og dens tilsigtede anvendelse.

Indgift af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, og forløbet af proceduren
Cuprymina må kun anvendes i kombination med et andet lægemiddel, der er specielt beregnet til og godkendt til at kombineres med Cuprymina og efterfølgende indgives.

Procedurens varighed

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, hvor lang tid proceduren normalt tager før indgift af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina.

Efter indgift af lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Cuprymina

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, om du skal træffe særlige forholdsregler efter at have fået det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina. Spørg den nuklearmedicinske læge, hvis der er mere du vil vide.

Hvis du har fået for meget af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina

Det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, bliver håndteret af en nuklearmedicinsk læge under strengt kontrollerede forhold. Der er derfor kun meget lille risiko for overdosering. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Spørg den nuklearmedicinske læge med ansvar for proceduren, hvis der er mere du vil vide.

4. Bivirkninger

Medicin, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Efter indgift af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Cuprymina, vil det afgive en vis mængde ioniserende stråling (radioaktivitet), som kan medføre en vis risiko for kræft og udvikling af arvelige defekter. I alle tilfælde skulle risiciene ved strålingen være mindre end ved sygdommen i sig selv.

Se indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Tal med den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Tal med din nuklearmedicinske lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Følgende oplysninger er tiltænkt specialisten (den nuklearmedicinske læge).

Anvend ikke Cuprymina efter den dato og det klokkeslæt, som er trykt på etiketten efter "EXP".

Opbevares i den originale yderpakning, der skærmer mod stråling.

Du skal ikke selv opbevare lægemiddel. Opbevaringen af Cuprymina vil blive varetaget af specialisten i særlige lokaler. Radioaktive lægemidler opbevares efter nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cuprymina indeholder:

- Det aktive stof er kobber (^{64}Cu)-chlorid. Hver ml opløsning indeholder 925 MBq på kalibreringstids-punktet (01h00 CET, centraleuropæisk tid), svarende til mindst 0,25 µg kobber-64. Hvert hætteglas in-deholder 925-2 770 MBq (svarende til 0,25-0,75 µg kobber-64). (MBq: mega-becquerel, becquerel er enheden for radioaktivitet).
- De øvrige indholdsstoffer er saltsyre (0,1 N) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Cuprymina leveres som en klar, farveløs opløsning i et 10 ml hætteglas.

Hvert hætteglas indeholder mellem 1 og 3 ml opløsning (svarende til 925-2 770 MBq på kalibreringstidspunktet).

Dette volumen afhænger af den dosis, som den nuklearmedicinske læge skal anvende af det lægemiddel, der kombineres med Cuprymina.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas i en wolfram eller blybeholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

A.C.O.M. -ADVANCED CENTER ONCOLOGY MACERATA -S.R.L.

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC) - Italien

Tel.: 0039.0733.229739

Fax: 0039.0733.560352

Email: amministrazione@acompet.it

Fremstiller

ACOM S.r.l.

Località Cavallino

62010 Montecosaro (MC) – Italien

SPARKLE S.r.l.

Contrada Calò, snc

73042 Casarano (LE) - Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

<http://www.ema.europa.eu>

Følgende oplysninger er kun til brug for medicinsk personale:

Det fuldstændige produktresumé for Cuprymina er vedlagt produktpakken for at give sundhedspersoner yderligere videnskabelig og praktisk information om lægemidlets anvendelse.

Der henvises til produktresumét.