

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cuprymina 925 MBq/ml precursor radiofarmaceutic, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție conține 925 MBq clorură de cupru (^{64}Cu) la data și ora calibrării (ora 01:00 Ora Europei Centrale) ceea ce corespunde la minim 0,25 micrograme de cupru-64. Data și ora calibrării se fixează între finalizarea sintezei și ora expirării.

Fiecare flacon conține o radioactivitate situată în intervalul dintre 925 MBq și 2 770 MBq (în momentul calibrării) care corespunde la o cantitate de 0,25 până la 0,75 micrograme de cupru-64. Volumul variază între 1 și 3 ml.

Radioactivitate specifică minimă este de 3 700 MBq cupru-64/micrograme de cupru la data și ora expirării.

Cuprul-64 are un timp de înjumătățire de 12,7 ore.

Cuprul-64 se descompune emițând radiații β^+ (17,6 %) cu energie maximă de 0,66 MeV, radiații β^- (38,5 %) cu energie maximă de 0,58 MeV și prin captură de electroni (43,9 %).

Cuprul-64 se descompune în nichel stabil, ^{64}Ni (61 %) emițând radiații β^+ (18 %) sau prin captură de electroni (43 %). Cuprul-64 se descompune, de asemenea, în zinc stabil (^{64}Zn) prin emiterea de radiații β^- (39 %).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Precursor radiofarmaceutic, soluție.

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cuprymina este un precursor radiofarmaceutic. Nu este destinat pentru administrarea directă la pacienți. Acest medicament trebuie utilizat numai pentru radiomarcarea moleculelor purtătoare, care au fost concepute și autorizate special pentru radiomarcarea cu acest radionuclid.

4.2 Doze și mod de administrare

Cuprymina se va utiliza numai de către specialiști cu experiență în radiomarcarea in vitro.

Doze

Cantitatea de Cuprymina necesară pentru radiomarcare și cantitatea de medicament marcat cu cupru-64, administrat în consecință, depind de medicamentul radiomarcant și de domeniul de utilizare a acestuia. Consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care trebuie radiomarcant.

Copii și adolescenți

Medicamentele marcate cu cupru-64 nu trebuie utilizate la copii și adolescenți cu vârsta de sub 18 ani. Pentru informații suplimentare privind utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64 la copii și adolescenți, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului radiomarcant.

Mod de administrare

Cuprymina este destinat radiomarcării *in vitro* a medicamentelor care sunt administrate ulterior pe calea de administrare aprobată.

Cuprymina nu trebuie administrat direct la pacienți.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului, vezi pct. 12.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții indicați la pct. 6.1.
- Sarcină cunoscută sau suspectată, ori dacă posibilitatea existenței unei sarcini nu este exclusă (vezi pct. 4.6).

Pentru informații privind contraindicațiile medicamentelor specifice marcate cu cupru-64, preparate prin radiomarcare cu Cuprymina, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul fiecărui medicament specific care trebuie radiomarcate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Justificarea raportului risc-beneficiu individual

Cuprymina nu este destinat administrării directe la pacienți, ci trebuie să se utilizeze pentru radiomarcarea moleculelor purtătoare, de exemplu anticorpi monoclonali, peptide sau alte substraturi.

Atenționări generale

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie primite, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate, în cadrul unor instituții clinice desemnate. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea sunt supuse reglementărilor și/sau autorizațiilor corespunzătoare din partea organizațiilor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie pregătite de către utilizator în așa fel încât să îndeplinească atât normele de siguranță privind radiațiile, cât și cerințele de calitate farmaceutică. Trebuie folosite măsurile aseptice corespunzătoare.

Pentru informații privind atenționările și precauții speciale la utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie radiomarcate. Trebuie avut în vedere că medicamentul radiomarcat emite electroni Auger de mare intensitate.

Referitor la expunerea unei persoane care intră în contact cu pacienții, aceasta se datorează exclusiv radiațiilor gamma (Cuprymina emite 2 frecvențe de radiații gamma la 511,0 keV și 1 345,77 keV), deoarece radiațiile β^+ și β^- nu sunt semnificative datorită razei de acțiune scăzute.

Iradieră cu radiații gamma din cupru-64 se face cu o doză de aproximativ $3,6 \times 10^{-5} \text{ mSv} \times \text{MBq}^{-1} \times \text{h}$ la o distanță de 1 metru. Dacă presupunem cazul cel mai defavorabil, în care radioactivitatea maximă totală (2 770 MBq) este injectată pacientului și cupru-64 este folosit la marcarea unei molecule cu timp de înjumătățire biologic infinit (pacientul nu elimină substanța radioactivă din organism), există expunere continuă la persoanele aflate la o distanță de 2 metri. Pe baza acestor supoziții, doza estimată pentru o persoană care intră în contact cu pacientul este de 0,46 mSv, adică mai puțin de jumătate din limita persoanelor neexpuse (1 mSv/an).

Precauțiile speciale pentru rude, aparținători și personalul medical sunt prezentate la pct. 6.6.

Dispariția radioactivității

Dacă se consideră că fiecare MBq de cupru-64 produce o rată a dozei de 9 nSv/oră (la o distanță de 2 metri) și că activitatea maximă injectată este de 2 770 MBq, rata dozei inițiale este de 24 930 nSv/oră.

Dacă presupunem că valoarea de bază din mediu este de 150 nSv/oră și dacă trebuie să scădem rata dozei datorate cupru-64 la o valoare inferioară valorii bazale din mediu, valoarea radioactivității ajunge la o cotă neglijabilă la pacient după 4 zile de la injectare (rata dozei de 132 nSv/oră), conform datelor din tabelul 1.

Tabelul 1 – Starea radioactivității neglijabile la pacienți

Număr de zile după injecție (2 770 MBq)	0	1	2	3	4	5
Rata dozei (nSv/h)	24 930	6 727	1 815	490	132	37

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile dintre clorura de cupru-64 și alte medicamente. Utilizarea posibilă a terapiilor cu chelatori ar putea să interfereze cu utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64. Pentru informații privind interacțiunile asociate utilizării de medicamente marcate cu cupru-64, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului radiomarcant.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

În cazurile în care trebuie să se administreze medicamente radioactive la femei aflate la vârstă fertilă, este important să se determine dacă sunt sau nu gravide. O femeie care a înregistrat absența unei menstrue trebuie considerată gravidă până când se probează contrariul. În caz de incertitudini legate de posibilitatea existenței sarcinii (dacă s-a înregistrat absența unei menstrue sau menstruele sunt la intervale foarte neregulate), trebuie luate în considerare tehnici alternative, care nu implică utilizarea radiațiilor ionizante (dacă acestea există).

Înainte de utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64, posibilitatea existenței sarcinii trebuie exclusă prin efectuarea unui test adecvat/validat.

Sarcina

Medicamentele marcate cu cupru-64 sunt contraindicate în timpul sarcinii cunoscute sau suspectate, sau dacă posibilitatea existenței unei sarcini nu este exclusă (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Înainte de a administra medicamente radiofarmaceutice unei mame care alăptează, trebuie să se aibă în vedere posibilitatea de a amâna administrarea radionuclizilor până când mama întrerupe alăptarea și posibilitatea de a alege medicamentele radiofarmaceutice cele mai potrivite, ținând cont de eliminarea substanței radioactive în laptele matern. Dacă se consideră că administrarea este necesară, se recomandă ca mama care alăptează să întrerupă alăptarea.

Durata întreruperii depinde de medicamentul radiomarcant.

Informații suplimentare privind utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64 în timpul sarcinii și alăptării sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul care trebuie radiomarcant.

Fertilitatea

Conform rapoartelor din literatura de specialitate, se poate considera că, la bărbați, alterarea spermatogenezei și leziunile genetice sunt puțin probabile la o doză de 1 000 MBq.

Informații suplimentare privind efectul utilizării medicamentelor marcate cu cupru-64 asupra fertilității sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul care trebuie radiomarcant.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje după tratamentul cu medicamente marcate cu cupru-64 sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului specific care trebuie radiomarcate.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea ca urmare a administrării intravenoase a unui medicament marcat cu cupru-64, preparat prin radiomarcare cu Cuprymina, depind de medicamentul în cauză. Informațiile în această privință sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care trebuie radiomarcate.

Expunerea la radiații ionizante trebuie justificată pentru fiecare pacient în funcție de beneficiul clinic probabil. Substanța radioactivă trebuie administrată astfel încât doza de radiații rezultată să fie cât mai mică posibil luând în considerare necesitatea de a obține efectul terapeutic dorit.

Doza de radiații administrată la pacient, care rezultă din expunerea în urma administrării, poate determina o incidență mai mare a neoplaziilor și mutațiilor. În toate cazurile, este necesar să se asigure că riscurile expunerii la radiații sunt mai mici decât riscurile legate de boala în sine.

Expunerea la radiații ionizante este asociată cu inducerea neoplaziilor și cu un potențial de apariție a malformațiilor ereditare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Prezența clorurii de cupru (^{64}Cu) libere în organism în urma administrării inadecvate de Cuprymina va determina hepatotoxicitate crescută.

De aceea, în cazul administrării inadecvate de Cuprymina, radiotoxicitatea pentru pacient trebuie scăzută prin administrarea intravenoasă imediată (adică în decurs de 1 oră) de preparate care conțin chelatori, precum Ca-DTPA sau Ca-EDTA, pentru accelerarea eliminării radionuclidului din organism.

Următoarele medicamente trebuie să fie disponibile în instituțiile medicale care folosesc Cuprymina pentru marcarea moleculelor purtătoare:

- Ca-DTPA (dietilen-triamină-pentaacetat de calciu trisodic) sau
- Ca-EDTA (etilen-diamină-tetraacetat de calciu disodic)

Acești agenți de chelare facilitează eliminarea radiotoxicității cuprului printr-un schimb între ionul de calciu și cupru, datorită capacității lor de a forma substanțe hidrosolubile cu liganții de chelare (DTPA, EDTA).

Aceste substanțe sunt eliminate rapid pe cale renală.

Trebuie să se administreze 1 g de agenți de chelare prin injectare intravenoasă lentă, timp de 3-4 minute sau prin perfuzie (1 g în 100 – 250 ml de glucoză sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile).

Eficacitatea chelării este maximă imediat sau într-un interval de o oră de la expunere, când radionuclidul circulă în lichidele interstițiale și plasmă sau este accesibil acestora. Cu toate acestea, un interval postexpunere mai mare de 1 oră nu trebuie să împiedice administrarea și acțiunea efectivă a unui chelator, chiar dacă eficacitatea acestuia este mai redusă.

Administrarea intravenoasă nu trebuie prelungită pe o perioadă mai mare de 2 ore.

În orice caz, parametrii sanguini ai pacientului trebuie monitorizați și trebuie luate imediat măsuri adecvate dacă apar semne de afectare a stării pacientului.

Toxicitatea cupru-64 liber din cauza eliberării *in vivo* de biomoleculele marcate în timpul tratamentului ar putea fi redusă prin administrarea ulterioară de agenți de chelare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Diferite produse radiofarmaceutice de diagnostic, codul ATC: încă nealocat

Proprietățile farmacodinamice ale medicamentelor marcate cu cupru-64 preparate prin radiomarcare cu Cuprymina, înainte de administrare, depind de natura medicamentului care trebuie radiomarcant. Consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care trebuie radiomarcant.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Cuprymina la toate subgrupele de copii și adolescenți, pe motiv că nu există niciun beneficiu terapeutic semnificativ față de tratamentele existente. Derogarea nu se extinde însă la alte diagnostice sau la alte utilizări terapeutice ale medicamentului atunci când este legat de o moleculă purtătoare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale medicamentelor marcate cu cupru-64 preparate prin radiomarcare cu Cuprymina, înainte de administrare, depind de natura medicamentului care trebuie radiomarcant. Farmacocinetica Cuprymina a fost investigată la șoareci. După administrarea intravenoasă, majoritatea organelor conțineau, la început, o cantitate de substanță radioactivă, echivalentă cu cantitatea prezentă în sângele încărcat cu cupru-64. La nivelul ficatului, rinichilor și tractului intestinal, concentrația maximă de cupru-64 a fost atinsă în primele câteva ore, după care radioactivitatea a scăzut treptat. O parte a acestei scăderi se poate atribui excreției de cupru-64 în bilă, urină și fecale.

Radioactivitatea din sânge a scăzut de la 60,3 % la 3,4 % după o oră, iar apoi a scăzut cu 1 % după 6 ore și a crescut la 5,6 % și la 4,9 % după 12-24 de ore.

Clorura de cupru ($^{64}\text{CuCl}_2$) se distribuie în principal în ficat și rinichi, iar tipul de radioactivitate din sânge este similar cu tipul de radioactivitate din ficat. $^{64}\text{CuCl}_2$ trece aproape complet din sânge în ficat și rinichi.

Absorbția maximă la nivelul ficatului a fost la 4 ore după injectare, de 57,7 %. Cuprul pătrunde din nou în plasmă și se distribuie la alte organe.

Date farmacocinetice pentru Cuprymina în relație cu cuprul liber

Când precursorul este legat de o moleculă purtătoare, conținutul de cupru liber radioactiv ar trebui să fie inferior cantităților stabilite, în funcție de purtătorul utilizat. Datele relevante sunt incluse în rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul marcat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proprietățile toxicologice ale medicamentelor marcate cu cupru-64 preparate prin radiomarcare cu Cuprymina, înainte de administrare, vor depinde de natura medicamentului care trebuie radiomarcant. Nu au fost efectuate studii de toxicitate cu Cuprymina la animale.

Toxicitatea medicamentelor care conțin cupru a fost intens studiată atât la oameni, cât și la animale. Ficatul, tractul intestinal și rinichii sunt organele țintă ale toxicității cuprului după administrarea unei doze unice și a dozelor repetate. Numeroase organizații internaționale au evaluat genotoxicitatea și carcinogenitatea cuprului, și au concluzionat că nu există nicio dovadă clară asupra posibilității mutagenității sau carcinogenității cuprului. Comitetul științific pentru alimentație din cadrul Comisiei Europene (2003) recomandă o doză permisă de 0,9 mg cupru/zi la adulți (bărbați și femei) și a stabilit o

valoare a dozei terapeutice maxim tolerate la 5 mg/zi, permițând o marjă considerabilă de siguranță față de cantitatea de cupru administrată prin intermediul Cuprymina.
Pe baza datelor preclinice disponibile în literatură, nu există riscuri importante la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (0,1 N)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Radiomarcarea moleculelor purtătoare, cum sunt peptidele, anticorpii monoclonali sau alte substraturi cu clorură de cupru (^{64}Cu) este foarte sensibilă la prezența unor reziduuri metalice.
Este important ca întreaga sticlărie, acele de seringă etc., utilizate la prepararea medicamentului radiomarcant să fie curățate foarte bine pentru a se asigura că nu prezintă astfel de reziduuri metalice. Se vor utiliza doar ace de seringă (de exemplu cele nemetalice) cu rezistență demonstrată la acizi diluați, pentru a reduce la minim cantitatea de reziduuri metalice.

6.3 Perioada de valabilitate

48 de ore de la data și ora finalizării sintezei (OFS).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original care oferă protecție împotriva radiațiilor.
Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie efectuată conform reglementărilor naționale pentru substanțele radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluția ce conține precursorul radiofarmaceutic este ambalată în flacoane din sticlă incoloră de tip I a 10 ml, cu dop de cauciuc bromobutilic sigilat cu aluminiu.
Volumul unui flacon variază între 1 și 3 ml de soluție (corespunzând la 925 MBq – 2 770 MBq în momentul calibrării).
Flacoanele sunt ambalate într-un recipient din tungsten sau plumb pentru protecție.
Fiecare ambalaj conține 1 flacon introdus într-un recipient din tungsten sau plumb.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Cuprymina nu este destinat utilizării directe la pacienți.

Cuprymina este o soluție sterilă.

Atenționări generale

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie primite, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate, în cadrul unor instituții clinice desemnate. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea sunt supuse reglementărilor și/sau autorizațiilor corespunzătoare din partea organizațiilor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie pregătite în așa fel încât să îndeplinească atât normele de siguranță a radiațiilor, cât și cerințele de calitate farmaceutică. Trebuie folosite măsurile aseptice corespunzătoare.

Pentru instrucțiunile de preparare a medicamentului, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment de preparare a acestui medicamentului, integritatea acestui recipient este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Pentru informații privind atenționările și precauții speciale la utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie radiomarcant. Trebuie avut în vedere că medicamentul radiomarcant emite electroni Auger de mare intensitate.

Procedurile de administrare trebuie efectuate în așa fel încât să se reducă la minim riscul de contaminare a medicamentului și de iradiere a operatorilor. Purtarea echipamentului de protecție este obligatorie. Ratele dozei de suprafață și doza acumulată depind de mulți factori. Este esențial să se efectueze măsurători la locul respectiv și în timpul perioadei de lucru, iar aceste activități trebuie exersate pentru determinarea mai precisă și instructivă a dozei totale de radiații la care este expus personalul medical. Se recomandă ca personalul medico-sanitar să reducă timpul de contact cu pacienții injectați cu medicamente radiofarmaceutice pe bază de cupru-64. Se recomandă utilizarea sistemelor de supraveghere televizată în vederea monitorizării pacienților. Dat fiind că timpul de înjumătățire a cupru-64 este mare, se recomandă în mod special să se evite contaminarea internă. De aceea, este obligatoriu să se utilizeze mănuși de protecție de bună calitate (latex/nitril) în cazul contactului direct cu medicamentul radiofarmaceutic (flacon/seringă) și cu pacientul. Pentru reducerea la minim a expunerii la radiații în cazul expunerilor repetate, nu este oferită nicio recomandare cu excepția respectării stricte a celor de mai sus.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice supune celelalte persoane la riscuri datorate radiațiilor externe sau contaminării prin stropi de urină, vomă etc. Prin urmare, trebuie luate precauțiile de protecție împotriva radiațiilor, conform reglementărilor naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

A.C.O.M. -ADVANCED CENTER ONCOLOGY MACERATA -S.R.L.
Località Cavallino 39 A/B
62010 Montecosaro (MC)
Italia
Telefon: 0039.0733.229739
Fax: 0039.0733.560352
E-mail: amministrazione@acompet.it

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/784/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Doza de radiații absorbită de diferitele organe în urma administrării intravenoase a unui medicament marcat cu cupru-64 depinde de molecula specifică ce urmează să fie radiomarcată.

Informații privind dozimetria radiațiilor pentru fiecare medicament în parte, în urma administrării preparatului radiomarcant, sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul respectivului medicament care trebuie radiomarcant.

Tabelul de dozimetrie de mai jos este prezentat în scopul evaluării contribuției pe care o are cupru-64 neconjugat la doza de radiații, după administrarea medicamentului marcat cu cupru-64 sau după injectarea intravenoasă accidentală cu Cuprymina.

Estimările dozimetrice se bazează pe un studiu de distribuție la șoareci, iar calculele au fost efectuate prin utilizarea OLINDA - Organ Level Internal Dose Assessment Code (Codul de evaluare al dozei interne la nivel de organe) (vezi Tabelul 2). Măsurătorile au fost efectuate la 2 minute, 30 minute, 1 oră, 6 ore, 12 ore, 24 ore, 2 zile, 4 zile, 6 zile.

Tabelul 2: Doza absorbită pe unitatea de substanță radioactivă administrată

Doza absorbită pe unitatea de substanță radioactivă administrată (mGy/MBq)							
Organ	Bărbați adulți (70 kg)	Femei adulte (60 kg)	15 ani	10 ani	5 ani	1 an	Nou-născuți
glande suprarenale	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
creier	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
sâni	0,000596	0,000730	0,000732	0,00133	0,00204	0,00384	0,00776
peretele vezicii biliare	0,00192	0,00230	0,00219	0,00278	0,00453	0,00917	0,0158
peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,0149	0,0160	0,0195	0,0340	0,0569	0,112	0,291
intestin subțire	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
peretele stomacului	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
peretele cardiac	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
rinichi	0,00885	0,00969	0,0107	0,0151	0,0224	0,0401	0,106
ficat	0,0211	0,0282	0,0283	0,0436	0,0649	0,126	0,294
plămâni	0,00178	0,00233	0,00245	0,00351	0,00526	0,00999	0,0240
mușchi	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ovare	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
măduvă osoasă	0,00581	0,00565	0,00670	0,0118	0,0242	0,0586	0,198
celule osteogene	0,00202	0,00269	0,00263	0,00426	0,00718	0,0172	0,0549
piele	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
splină	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
testicule	0,0463	0,00	0,114	0,907	1,05	1,41	2,02
timus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
tiroidă	0,000129	0,000156	0,000189	0,000292	0,000593	0,00113	0,00178
peretele vezicii urinare	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
uter	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Doza efectivă (Sv/1 GBq administrată)							
	Bărbați adulți	Femei adulte	15 ani	10 ani	5 ani	1 an	Nou-născuți
	0,0962	0,0712	0,168	0,854	1,05	1,56	2,73

Pentru acest medicament, doza efectivă rezultată din administrarea injectabilă intravenoasă a unei radioactivități de 925 MBq este de 65,86 mSv pentru o femeie adultă de 60 kg și de 88,99 mSv pentru un bărbat adult de 70 kg.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Înainte de utilizare, trebuie verificate ambalajul și radioactivitatea. Activitatea se poate măsura utilizând o cameră de ionizare. cupru-64 este un emițător de radiații beta. Utilizarea unei camere de ionizare pentru măsurarea radioactivității este foarte sensibilă la factorii geometrici și, prin urmare, trebuie efectuată numai în condiții geometrice validate corespunzător.

Trebuie respectate măsurile de precauție uzuale privind asepsia și radioactivitatea.

Flaconul nu trebuie niciodată deschis și trebuie păstrat în interiorul ambalajului. Medicamentul trebuie extras în condiții aseptice, prin dop, cu ac și seringă sterile, de unică folosință, după dezinfectarea dopului.

Trebuie luate măsurile aseptice corespunzătoare, în conformitate cu regulile de bună practică de fabricație a medicamentelor farmaceutice, pentru a menține sterilitatea medicamentului Cuprymina și condiții aseptice pe tot parcursul procedurilor de marcare.

Administrarea medicamentelor radioactive supune celelalte persoane la riscuri datorate radiației externe sau contaminării prin stropi de urină, vomă etc. Prin urmare, trebuie luate precauțiile de protecție împotriva radiațiilor, conform reglementărilor naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
RECIPIENT DIN TUNGSTEN SAU PLUMB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cuprymina 925 MBq/ml precursor radiofarmaceutic, soluție

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml soluție conține 925 MBq clorură de cupru (^{64}Cu) la data și ora calibrării (ora 01:00, OEC), corespunzând la minim 0,25 micrograme (^{64}Cu). Data și ora calibrării se setează între finalizarea sintezei și ora expirării.

Radioactivitatea specifică $\geq 3\,700$ MBq cupru-64/micrograme de cupru.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric (0,1 N).

Apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Precursor radiofarmaceutic, soluție

Volum: {Z} ml

Radioactivitate: (Y) MBq
Centrale

Data și ora calibrării: {ZZ/LL/AAAA} ora 01:00 Ora Europei

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Acest medicament nu este destinat administrării directe la pacienți.

Pentru radiomarcare *in vitro*.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)



8. DATA EXPIRĂRII

Perioada de valabilitate: 48 de ore de la data/ora finalizării sintezei.

EXP {ZZ/LL/AAAA} hh:mm CET

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, care asigură protecție împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările locale

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Privind eliminarea în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul APP:

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

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC) - Italia

Fabricantul

ACOM S.r.l. Italia

SPARKLE S.r.l. Italia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/784/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

N. Ref.

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ TIPUL AMBALAJULUI 1 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Cuprymina 925 MBq/ml precursor radiofarmaceutic, soluție
Clorură de cupru (^{64}Cu)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru radiomarcare *in vitro*.
Acest medicament nu este destinat administrării directe la pacienți.

3. DATA EXPIRĂRII

EXP {ZZ/LL/AAAA} (hh:mm CET)

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria
Numărul de referință

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Volum: {Z} ml
Radioactivitate: {Y} _____ MBq Cal: { ZZ/LL/AAAA } ora 01:00 OEC

6. ALTE INFORMAȚII



Fabricant:

ACOM S.r.l.

SPARKLE S.r.l

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacienți

Cuprymina 925 MBq/ml precursor radiofarmaceutic, soluție Clorură de cupru (^{64}Cu)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să vi se administreze acest medicament combinat cu Cuprymina deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă specialistului în medicina nucleară care va urmări procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă specialistului în medicina nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Cuprymina și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați medicamentul radiomarcant cu Cuprymina
3. Cum să utilizați medicamentul radiomarcant cu Cuprymina
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cuprymina
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cuprymina pentru ce se utilizează

Cuprymina nu este un medicament și nu trebuie să fie utilizat singur.

Cuprymina este un tip de medicament denumit precursor radiofarmaceutic. Acesta conține substanța activă clorură de cupru (^{64}Cu). Cuprul -64 este o formă radioactivă a elementului chimic cupru, care emite radiații necesare pentru anumite proceduri care vă pot fi efectuate.

Cuprymina se utilizează pentru radiomarcare, o tehnică prin care o substanță este marcată (radiomarcată) cu un compus radioactiv. Cuprymina se utilizează în marcarea medicamentelor dezvoltate special și aprobat pentru a fi utilizate împreună cu substanța activă clorură de cupru (^{64}Cu). Aceste medicamente acționează ca purtătoare care conduc radioactivitatea acolo unde este necesară. Acestea pot fi substanțe concepute astfel încât să recunoască un anumit tip de celule din organism, de exemplu celulele canceroase.

Utilizarea medicamentelor marcate cu cupru-64 implică expunerea la cantități mici de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și specialistul dumneavoastră în medicina nucleară au considerat că beneficiul clinic pe care îl veți obține prin această procedură de terapie radiofarmaceutică este mai mare decât riscul prezentat de radiații.

Vă rugăm să citiți prospectul medicamentului care urmează să fie radiomarcant cu Cuprymina.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați medicamentul radiomarcant cu Cuprymina

Nu trebuie să utilizați medicamentul radiomarcant cu Cuprymina:

- Dacă sunteți alergic la cupru sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă sunteți gravidă sau dacă există probabilitatea să fiți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați medicamentul radiomarcant cu Cuprymina adresați-vă specialistului dumneavoastră în medicina nucleară.

Cuprymina trebuie primită, utilizată și administrată numai de către persoane autorizate, în cadrul unor instituții clinice desemnate. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea sunt supuse reglementărilor și/sau autorizațiilor corespunzătoare din partea organizațiilor oficiale competente. Medicamentele radiofarmaceutice trebuie pregătite de către utilizator în așa fel încât să îndeplinească atât normele de siguranță privind radiațiile, cât și cerințele de calitate farmaceutică. Trebuie avut în vedere că medicamentul radiomarcant emite electroni Auger de mare intensitate. Valoarea radioactivității ajunge la o cotă neglijabilă la pacient după 4 zile de la injectare.

Copii și adolescenți

Medicamentele radiomarcate cu Cuprymina nu trebuie utilizate la copii și adolescenți cu vârste de până la 18 ani.

Medicamente radiomarcate cu Cuprymina în asociere cu alte medicamente

Spuneți specialistului dumneavoastră în medicina nucleară dacă luați, ați luat recent sau intenționați să luați orice alte medicamente, pentru că pot influența interpretarea datelor din investigațiile imagistice. Nu este cunoscută nicio interacțiune a clorurii de cupru (^{64}Cu) cu alte medicamente, deoarece nu s-au efectuat studii clinice specifice.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă specialistului dumneavoastră în medicina nucleară pentru recomandări înainte de a vă administra medicamente radiomarcate cu Cuprymina.

Trebuie să informați specialistul în medicina nucleară înainte de administrarea medicamentelor radiomarcate cu Cuprymina dacă există posibilitatea să fiți gravidă, dacă nu ați avut o menstruație sau dacă alăptați.

Dacă nu sunteți sigură, este important să vă consultați cu specialistul în medicina nucleară care va supraveghea procedura.

Dacă sunteți gravidă

Dacă sunteți gravidă, nu vi se pot administra medicamente radiomarcate cu Cuprymina.

Dacă alăptați

Vi se va cere să întrerupeți alăptarea, dacă aveți nevoie pentru a primi un medicament marcat radioactiv cu Cuprymina.

Vă rugăm să întrebați specialistul în medicina nucleară când puteți relua alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil ca medicamentul utilizat în asociere cu Cuprymina să aibă efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Vă rugăm să citiți cu atenție prospectul medicamentului respectiv.

3. Cum să utilizați medicamentul radiomarcant cu Cuprymina

Există o legislație strictă care reglementează utilizarea, manipularea și eliminarea medicamentelor radioactive. Medicamentele radiomarcate cu Cuprymina vor fi întotdeauna utilizate în medii speciale controlate. Acest medicament va fi manipulat și va fi administrat numai de către persoane care au instruktajul și calificarea necesare pentru a-l utiliza în condiții de siguranță. Acestea vor avea o grijă deosebită la utilizarea acestui medicament în condiții de siguranță și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

Specialistul în medicina nucleară care supraveghează procedura va decide asupra cantității de medicament radiomarcant cu Cuprymina care se va utiliza în cazul dumneavoastră. Va fi cantitatea minimă necesară pentru obținerea rezultatului corespunzător, în funcție de medicamentul administrat concomitent și de domeniul de utilizare.

Administrarea medicamentului radiomarcant cu Cuprymina și efectuarea procedurii

Cuprymina trebuie utilizat numai în asociere cu un alt medicament dezvoltat special și aprobat pentru a fi combinat cu Cuprymina; acesta va fi administrat ulterior.

Durata procedurii

Specialistul în medicina nucleară vă va informa despre durata uzuală a procedurii înainte de administrarea medicamentului radiomarcant cu Cuprymina.

După administrarea medicamentului radiomarcant cu Cuprymina

Specialistul în medicina nucleară vă va informa dacă este necesar să luați precauții speciale după ce ați primit medicamentul radiomarcant cu Cuprymina. Contactați specialistul în medicina nucleară pentru orice întrebare.

Dacă vi s-a administrat mai mult medicament radiomarcant cu Cuprymina decât trebuie

Deoarece medicamentul radiomarcant cu Cuprymina este manipulat de un specialist în medicina nucleară în condiții strict controlate, este foarte puțin probabil să primiți o supradoză. Cu toate acestea, în cazul unei supradoze, veți primi tratamentul adecvat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Cuprymina, vă rugăm să vă adresați specialistului în medicina nucleară care vă supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, medicamentul radiomarcant cu Cuprymina poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După administrarea medicamentului radiomarcant cu Cuprymina, acesta va furniza anumite cantități de radiații ionizante (radioactivitate), care pot induce un anumit grad de risc de apariție a cancerului sau de defecte ereditare. În toate cazurile, riscurile radiațiilor trebuie să fie mai mici decât riscurile bolii propriu-zise.

Pentru informații suplimentare, consultați prospectul medicamentului respectiv care urmează a fi radiomarcant.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă specialistului în medicina nucleară. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cuprymina

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Următoarele informații sunt destinate doar specialistului.

Cuprymina nu poate fi utilizat după data de expirare și ora de expirare înscrise pe etichetă după EXP. Cuprymina se va depozita în ambalajul original care asigură protecție împotriva radiațiilor.

Nu va trebui să păstrați acest medicament. Păstrarea Cuprymina este responsabilitatea specialistului, care o va depozita în spații corespunzătoare. Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice va fi în conformitate cu reglementările naționale pentru substanțele radioactive.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cuprymina

- Substanța activă este clorura de cupru (^{64}Cu). Fiecare ml de soluție conține 925 MBq în momentul calibrării (ora 01:00, Ora Europei Centrale), care corespunde la minim 0,25 micrograme de cupru-64. Un flacon conține între 925 și 2 770 MBq (corespunzătoare la 0,25 – 0,75 micrograme de cupru-64). (MBq: mega Becquerel, Becquerel este unitatea prin care se măsoară radioactivitatea)
- Restul componentelor sunt acidul clorhidric (0,1 N) și apa pentru preparate injectabile.

Cum arată Cuprymina și conținutul ambalajului

Cuprymina se prezintă ca soluție sterilă, limpede și incoloră, introdusă într-un flacon din sticlă de 10 ml. Volumul unui flacon variază între 1 și 3 ml de soluție (corespunzând la 925 MBq – 2 770 MBq în momentul calibrării).

Acest volum depinde de cantitatea de medicament combinat cu Cuprymina, care trebuie administrat de specialistul în medicina nucleară.

Fiecare cutie conține 1 flacon introdus într-un recipient din tungsten sau din plumb.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC) - Italia

Telefon: 0039.0733.229739

Fax: 0039.0733.560352

E-mail: amministrazione@acompet.it

Fabricantul

ACOM S.r.l.

Località Cavallino

62010 Montecosaro (MC) – Italia

SPARKLE S.r.l

Contrada Calò, snc

73042 Casarano (LE) - Italia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați Deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rezumatul complet al caracteristicilor produsului (RCP) pentru Cuprymina este furnizat ca document separat în cutia medicamentului, în scopul de a oferi specialiștilor medico-sanitari informații științifice și practice suplimentare despre utilizarea acestui medicament.

Vă rugăm să consultați RCP-ul.