

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cuprymina 925 MBq/mL, précurseur radiopharmaceutique, solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 925 MBq de chlorure de cuivre (^{64}Cu) à l'heure de référence (1h00, heure d'Europe centrale [HEC]), ce qui correspond à au moins 0,25 microgramme de cuivre-64. L'heure de référence est fixée à un moment qui se situe entre l'heure de la fin de la synthèse et celle de la péremption.

Chaque flacon contient une activité allant de 925 MBq à 2 770 MBq (à l'heure de référence), ce qui correspond à une quantité de 0,25 à 0,75 microgramme de ^{64}Cu . Le volume varie entre 1 et 3 mL.

L'activité spécifique minimale est de 3 700 MBq cuivre-64/microgramme de cuivre à la date et à l'heure de péremption.

Le cuivre-64 a une période de 12,7 heures.

Le cuivre-64 décroît par émission de rayonnement β^+ (17,6 %) d'énergie maximale de 0,66 MeV, une émission de rayonnement β (38,5 %) d'énergie maximale de 0,58 MeV et capture d'électrons (43,9 %).

Le cuivre-64 décroît en nickel ^{64}Ni stable (61 %) par émission de rayonnement β^+ (18 %) ou par capture d'électrons (43 %). Le cuivre-64 décroît également en zinc stable (^{64}Zn) par émission de rayonnement β^- (39 %).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Précurseur radiopharmaceutique, solution
Solution limpide, incolore et sans particules

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cuprymina est un précurseur radiopharmaceutique. Il n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients. Ce médicament doit être utilisé uniquement pour le radiomarquage de molécules vectrices, spécialement développées et autorisées pour le radiomarquage avec ce radionucléide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Cuprymina ne doit être utilisé que par des spécialistes expérimentés dans le radiomarquage in vitro.

Posologie

La quantité de Cuprymina nécessaire au radiomarquage et la quantité de médicament marqué au cuivre-64 qui est ensuite administrée dépendront du médicament radiomarqué et de l'usage auquel il est destiné.

Se reporter au résumé des caractéristiques du produit ou à la notice du médicament particulier à radiomarquer.

Population pédiatrique

Les médicaments marqués au cuivre-64 ne doivent pas être utilisés chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Pour plus d'informations concernant l'usage pédiatrique des médicaments marqués au cuivre-64, se reporter au résumé des caractéristiques du produit ou à la notice du médicament radiomarqué.

Mode d'administration

Cuprymina est destiné au radiomarquage *in vitro* de médicaments, qui sont ensuite administrés selon la voie autorisée.

Cuprymina ne doit pas être administré directement au patient.

Pour les instructions de préparation du médicament, voir rubrique 12.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.;
- grossesse avérée ou présumée ou lorsque la grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.6).

Pour des informations sur les contre-indications de médicaments marqués au cuivre-64 particuliers, préparés par radiomarquage avec Cuprymina, se reporter au résumé des caractéristiques du produit ou à la notice de chaque médicament particulier à radiomarquer.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification du rapport bénéfice/risque individuel

Cuprymina ne doit pas être administré directement au patient, mais doit être utilisé pour le radiomarquage de molécules vectrices, telles que des anticorps monoclonaux, des peptides ou d'autres substrats.

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, leur conservation, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

Les médicaments radioactifs doivent être préparés par l'utilisateur de manière à satisfaire aux exigences à la fois en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de prendre des précautions pour assurer des conditions aseptiques appropriées.

Pour les informations concernant les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi des médicaments marqués au cuivre-64, se reporter au résumé des caractéristiques du produit ou à la notice du médicament à radiomarquer. Il doit être pris en considération que le médicament radiomarqué produit une émission de forte intensité d'électrons Auger.

En ce qui concerne la dose pour une personne en contact étroit avec le patient, elle est entièrement due aux rayons gamma (Cuprymina émet 2 rayons gamma, de 511,0 keV et de 1 345,77 keV), car les émissions de rayonnements β^+ et β^- ne jouent aucun rôle du fait de leur très courte portée.

La constante spécifique des rayons gamma émis par le cuivre-64 est de $3,6 \times 10^{-5}$ mSv x MBq⁻¹ par heure à une distance d'un mètre. Prenons l'hypothèse du cas le plus défavorable d'une injection au patient de l'activité maximale totale (2 770 MBq), d'une molécule marquée au cuivre-64 présentant une demi-vie biologique infinie (aucune élimination par le patient) et d'une exposition de la personne en continu à une distance de 2 mètres. Dans ces hypothèses, la dose estimée pour une personne en contact étroit avec le patient est de 0,46 mSv, ce qui correspond à moins de la moitié de la limite pour les personnes non exposées (1 mSv/an).

Les précautions particulières pour les parents, les personnes soignantes et le personnel hospitalier sont détaillées à la rubrique 6.6.

Disparition de la radioactivité

Compte tenu du fait que chaque MBq de cuivre-64 produit un débit de dose radioactive de 9 nSv/h (à une distance de deux mètres) et que l'activité maximale injectée est de 2 770 MBq, le débit de dose radioactive initial est de 24 930 nSv/h.

En supposant que la valeur du bruit de fond de l'environnement naturel est de 150 nSv/h et en posant comme condition que le débit de dose dû au cuivre-64 soit inférieur au bruit de fond naturel, la condition d'une radioactivité négligeable chez le patient est respectée, en pratique, 4 jours après l'injection (débit de dose de 132 nSv/h), comme le montre le tableau 1.

Tableau 1 – Condition d'une radioactivité négligeable chez les patients

Jours après l'injection (2 770 MBq)	0	1	2	3	4	5
Débit de dose (nSv/h)	24 930	6 727	1 815	490	132	37

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

Aucune étude d'interaction du chlorure de cuivre-64 avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

L'utilisation possible de traitements chélateurs pourrait interférer avec l'utilisation de médicaments marqués au cuivre-64.

Pour des informations relatives aux interactions associées à l'utilisation de médicaments marqués au cuivre-64, se reporter au résumé des caractéristiques du produit ou à la notice du médicament radiomarké.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est envisagé d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si elle est enceinte ou non. Toute femme qui n'a pas eu ses règles doit être considérée comme étant enceinte, jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à sa grossesse potentielle (si la femme n'a pas eu ses règles, si ces dernières sont très irrégulières, etc.), des techniques alternatives n'utilisant pas de rayonnements ionisants (s'il en existe) doivent être proposées à la patiente.

Avant d'utiliser des médicaments marqués au cuivre-64, il convient d'exclure une grossesse à l'aide d'un test approprié ou validé.

Grossesse

L'utilisation de médicaments marqués au cuivre-64 est contre-indiquée prenant la grossesse avérée ou présumée ou lorsqu'une grossesse n'a pas été exclue (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère qui allaite, il convient d'envisager la possibilité de retarder l'administration de radionucléide jusqu'à ce que la mère ait cessé d'allaiter, ainsi qu'un choix de produits radiopharmaceutiques les mieux appropriés, sans oublier la sécrétion d'activité dans le lait maternel. Si l'administration est jugée nécessaire, il doit être conseillé à une mère qui allaite d'interrompre l'allaitement.

La durée de l'interruption dépendra du médicament particulier radiomarké.

Des informations complémentaires relatives à l'utilisation de médicaments marqués au cuivre-64 en cas de grossesse et d'allaitement figurent dans le résumé des caractéristiques du produit du médicament à radiomarké.

Fécondité

Selon des rapports issus de la littérature scientifique, il peut être considéré que des lésions tant spermatogénétiques que génétiques sont peu probables à la dose de 1 000 MBq. Des informations complémentaires relatives à l'effet de l'utilisation de médicaments marqués au cuivre-64 sur la fécondité figurent dans le résumé des caractéristiques du produit du médicament à radiomarquer.

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 après un traitement par des médicaments marqués au cuivre-64 sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit ou la notice du médicament particulier à radiomarquer.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables consécutives à l'administration intraveineuse de médicaments marqués au cuivre-64, préparés par radiomarquage avec Cuprymina, dépendront du médicament particulier utilisé. Ces informations sont fournies dans le résumé des caractéristiques du produit ou la notice du médicament à radiomarquer.

Pour chaque patient, l'exposition à des rayonnements ionisants doit pouvoir se justifier sur la base du bénéfice clinique probable. L'activité administrée doit être telle que la dose de rayonnements qui en résulte soit aussi faible que raisonnablement réalisable, sans oublier la nécessité d'obtenir le résultat visé.

La dose de rayonnements pour le patient résultant de l'exposition après l'administration peut entraîner une incidence plus élevée de cancer et de mutations. Dans tous les cas, il est nécessaire de s'assurer que les risques des rayonnements sont inférieurs à ceux de la maladie elle-même.

L'exposition à des rayonnements ionisants est associée à l'induction de cancers et une possibilité de développement de défauts héréditaires.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La présence de chlorure de cuivre (^{64}Cu) libre dans le corps après une administration par inadvertance de Cuprymina aura pour conséquence une augmentation de l'hépatotoxicité.

Par conséquent, en cas d'administration par inadvertance de Cuprymina, la radiotoxicité pour le patient doit être réduite par une administration intraveineuse immédiate (dans l'heure) de préparations contenant des agents chélateurs comme le Ca-DTPA ou le Ca-EDTA, afin d'amplifier l'élimination du radionucléide du corps.

Les préparations suivantes doivent être disponibles dans les institutions médicales qui utilisent Cuprymina pour le marquage de molécules vectrices:

- Ca-DTPA (diéthylènetriamine pentaacétate de calcium trisodique) ou
- Ca-EDTA (éthylènediamine tétraacétate de calcium disodique).

Ces agents chélateurs aident à éliminer la radiotoxicité du cuivre par un échange entre l'ion calcium et le cuivre, qui s'effectue grâce à leur capacité de former des complexes solubles dans l'eau avec les ligands chélateurs (DTPA, EDTA).

Ces complexes sont rapidement éliminés par les reins.

1 g d'agents chélateurs doit être administré par injection intraveineuse lente de 3 à 4 minutes ou par perfusion (1 g dans 100 à 250 mL de glucose ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)).

L'efficacité de la chélation est maximale immédiatement ou dans l'heure après une exposition, lorsque le radionucléide est en circulation ou disponible dans les liquides interstitiels et le plasma. Cependant, un délai après exposition supérieur à une heure ne doit pas empêcher l'administration et l'action efficace du chélateur, même si son efficacité en sera réduite. L'administration intraveineuse ne doit pas se prolonger au-delà de deux heures.

Dans tous les cas, il convient de surveiller les paramètres hématologiques du patient et de prendre immédiatement des mesures appropriées en cas de signes de lésions.

La toxicité du cuivre-64 libre, dont la présence est due à la libération *in vivo* à partir de la biomolécule marquée dans le corps pendant le traitement, peut être réduite par une administration consécutive d'agents chélateurs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Divers produits radiopharmaceutiques diagnostiques, code ATC: **non encore attribué**

Les propriétés pharmacodynamiques des médicaments marqués au cuivre-64, préparés par radiomarquage avec Cuprymina préalablement à l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer. Se reporter au résumé des caractéristiques du produit ou à la notice du médicament particulier à radiomarquer.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Cuprymina dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, en raison de l'absence d'un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants. Cette dérogation ne s'étend cependant pas à toute utilisation diagnostique ou thérapeutique du médicament, lorsqu'il est lié à une molécule vectrice.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des médicaments marqués au cuivre-64, préparés par radiomarquage avec Cuprymina préalablement à l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

Les propriétés pharmacocinétiques de Cuprymina ont été étudiées chez la souris. Après une administration intraveineuse, au début la plupart des organes contenaient une quantité de radioactivité représentant leur teneur en sang chargé en cuivre-64. La teneur en cuivre-64 dans le foie, les reins et le tractus intestinal était maximale dans les premières heures, puis la radioactivité diminuait progressivement. Une partie de la diminution peut être attribuée à l'excrétion du cuivre-64 dans la bile, l'urine et les fèces.

La radioactivité dans le sang avait diminué de 60,3 % à 3,4 % en une heure, puis baissé de 1 % après 6 heures et augmenté de 5,6 % et 4,9 % après 12 et 24 heures.

Le chlorure de cuivre ($^{64}\text{CuCl}_2$) est distribué principalement dans le foie et les reins et la courbe de radioactivité dans le sang est semblable à celle observée dans le foie. La presque totalité du $^{64}\text{CuCl}_2$ passe rapidement du sang dans le foie et les reins.

L'absorption maximale par le foie se situe à 4 heures après l'injection, avec 57,7 %. Le cuivre réapparaît ensuite dans le plasma et est distribué dans d'autres organes.

Les données pharmacocinétiques sur Cuprymina sont en rapport avec le cuivre libre

Lorsque le précurseur est lié à une molécule vectrice, la teneur en cuivre libre radioactif est censée être inférieure aux quantités annoncées en fonction du vecteur utilisé. Des données importantes figurent dans le résumé des caractéristiques du produit des médicaments marqués.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les propriétés toxicologiques des médicaments marqués au cuivre-64, préparés par radiomarquage avec Cuprymina préalablement à l'administration, dépendront de la nature du médicament à radiomarquer.

Aucune étude animale de toxicité n'a été menée avec Cuprymina.

La toxicité des composés contenant du cuivre a fait l'objet de nombreuses études menées chez l'homme et chez les animaux. Le foie, le tractus gastro-intestinal et les reins sont les organes cibles pour la toxicité du cuivre, après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées. De nombreux organismes internationaux ont évalué la génotoxicité et la carcinogénicité du cuivre et ont estimé qu'il n'y a pas de preuve concluante que le cuivre puisse être mutagène ou cancérigène. Le comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne (2003) a recommandé des apports alimentaires de référence (*RDA, Recommended Dietary Allowances*) de 0,9 mg de cuivre/jour chez les hommes et les femmes adultes et a établi une dose maximale tolérable (*TUU, Tolerable Upper Uptake level*) de 5 mg/jour, laissant une très grande marge de sécurité par comparaison avec la quantité de cuivre administrée avec Cuprymina.

Des données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme, sur la base des données publiées disponibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (0,1 N)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le radiomarquage de molécules vectrices, telles que des peptides, des anticorps monoclonaux et d'autres substrats, avec du chlorure de cuivre (^{64}Cu) est très sensible à la présence de traces d'impuretés métalliques.

Il est important de bien nettoyer toute la verrerie, les aiguilles de seringues, etc., servant à la préparation du composé radiomarké, pour s'assurer qu'il n'y ait pas de traces d'impuretés métalliques. Seules des aiguilles de seringues (par exemple, non métalliques) dont la résistance à l'acide dilué a été prouvée doivent être utilisées, afin de minimiser les traces d'impuretés métalliques.

6.3 Durée de conservation

48 heures à compter de la date et de l'heure de la fin de la synthèse (FDS).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, qui assure une protection contre les rayonnements. La conservation des produits radiopharmaceutiques doit être conforme à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution de précurseur radiopharmaceutique est conditionnée en flacons de verre incolore de type I de 10 mL, munis de bouchons en caoutchouc bromobutyle et scellés par une capsule en aluminium. Le volume par flacon varie de 1 à 3 mL de solution (correspondant à 925 à 2 770 MBq à l'heure de référence).

Les flacons sont placés dans un conteneur en tungstène ou en plomb pour un blindage de protection.

Chaque emballage contient 1 flacon placé dans un conteneur en tungstène ou en plomb.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Cuprymina n'est pas destiné à une utilisation directe chez les patients.

Cuprymina est une solution stérile.

Mise en garde générale

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, leur conservation, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées délivrées par l'organisme compétent officiel.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire aux exigences à la fois en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Il convient de prendre des précautions pour assurer des conditions aseptiques appropriées.

Pour les instructions de préparation du médicament, voir rubrique 12.

Si à un moment quelconque de la préparation de ce médicament, l'intégrité du conteneur est altérée, il ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être appliquées de manière à minimiser le risque de contamination du médicament et l'irradiation des opérateurs. Une protection adéquate est obligatoire.

Les débits de dose surfaciques et la dose accumulée dépendent de nombreux facteurs. Les mesures sur le lieu et pendant la durée du travail sont d'une importance cruciale et doivent être effectuées pour une détermination plus précise et instructive de la dose globale de rayonnement reçue par le personnel. Il est conseillé au personnel soignant de limiter le temps de contact étroit avec les patients ayant reçu une injection de produits radiopharmaceutiques marqués au cuivre-64. Il est recommandé de surveiller les patients à l'aide de systèmes de surveillance par télévision. Étant donné la longue période du cuivre-64, il est particulièrement recommandé d'éviter une contamination interne. De ce fait, il est obligatoire d'utiliser des gants de protection de haute qualité (latex/nitrile) lors de tout contact direct avec le produit radiopharmaceutique (flacon, seringue) et avec le patient. Pour minimiser l'exposition aux rayonnements lors de contacts répétés, il n'y a pas d'autre recommandation que celle d'une stricte observation des recommandations ci-dessus.

L'administration de produits radiopharmaceutiques crée des risques pour d'autres personnes par irradiation externe ou contamination par de l'urine répandue, des vomissements, etc. Par conséquent, il faut appliquer des mesures de radioprotection conformément aux réglementations nationales.

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

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

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

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC)

Italia

Tel.: 0039.0733.229739

Fax: 0039.0733.560352

E-mail: amministrazione@acompet.it

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23 août 2012

Date du dernier renouvellement: 19 juillet 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

La dose de rayonnements reçue par les différents organes suite à l'administration par voie intraveineuse d'un médicament marqué au cuivre-64 dépend de la molécule spécifique radiomarquée.

Des informations relatives à la dosimétrie des rayonnements pour chaque médicament différent suite à l'administration de la préparation radiomarquée figurent dans le résumé des caractéristiques du produit ou la notice du médicament particulier à radiomarquer.

Le tableau de la dosimétrie ci-dessous est présenté afin d'évaluer la contribution du cuivre-64 non conjugué à la dose de rayonnements suite à l'administration du médicament marqué au cuivre-64 ou résultant d'une injection intraveineuse accidentelle de Cuprymina.

Les estimations de dosimétrie étaient fondées sur une étude de la distribution chez la souris et les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel OLINDA (*Organ Level Internal Dose Assessment Code*) (voir Tableau 2). Les temps auxquels les mesures ont été effectuées étaient 2 minutes, 30 minutes, 1 heure, 4 heures, 6 heures, 12 heures, 24 heures, 2 jours, 4 jours, 6 jours.

Tableau 2: Dose absorbée par unité d'activité administrée

Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)							
Organe	Homme adulte (70 kg)	Femme adulte (60 kg)	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	nouveau-né
glandes surrénales	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
cerveau	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
seins	0,000596	0,000730	0,000732	0,00133	0,00204	0,00384	0,00776
paroi de la vésicule biliaire	0,00192	0,00230	0,00219	0,00278	0,00453	0,00917	0,0158
paroi du gros intestin inférieur	0,0149	0,0160	0,0195	0,0340	0,0569	0,112	0,291
intestin grêle	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
paroi de l'estomac	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
paroi du gros intestin supérieur	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
paroi du coeur	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
reins	0,00885	0,00969	0,0107	0,0151	0,0224	0,0401	0,106
foie	0,0211	0,0282	0,0283	0,0436	0,0649	0,126	0,294
poumons	0,00178	0,00233	0,00245	0,00351	0,00526	0,00999	0,0240
muscle	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ovaires	0,00	0,00314	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pancréas	0,00267	0,00310	0,00365	0,00716	0,00955	0,0199	0,0637
moelle osseuse	0,00581	0,00565	0,00670	0,0118	0,0242	0,0586	0,198
cellules ostéogènes	0,00202	0,00269	0,00263	0,00426	0,00718	0,0172	0,0549
peau	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
rate	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
testicules	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
thyroïde	0,000129	0,000156	0,000189	0,000292	0,000593	0,00113	0,00178
paroi de la vessie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
utérus	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dose efficace (Sv/1 GBq administré)							
	Homme adulte	Femme adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an	nouveau-né
	0,0962	0,0712	0,168	0,854	1,05	1,56	2,73

Pour ce médicament, la dose efficace résultant de l'injection d'une activité de 925 MBq est de 65,86 mSv chez une femme adulte de 60 kg et de 88,99 mSv chez un homme adulte de 70 kg.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES

Avant utilisation, l'emballage et la radioactivité doivent être vérifiés. L'activité doit être mesurée à l'aide d'une chambre d'ionisation. Le cuivre-64 est un émetteur bêta. Les mesures d'activité à l'aide d'une chambre d'ionisation sont très sensibles aux facteurs géométriques et doivent par conséquent être réalisées uniquement dans des conditions géométriques validées de façon appropriée.

Les précautions habituelles d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Le flacon ne doit jamais être ouvert et doit rester dans son blindage. Le médicament doit être prélevé de façon aseptique à travers le bouchon en utilisant une seringue et une aiguille à usage unique, après désinfection du bouchon.

Il convient de prendre des précautions appropriées d'asepsie, pour conserver la stérilité de Cuprymina et préserver la stérilité tout au long des procédures de marquage.

L'administration de produits radiopharmaceutiques crée des risques pour d'autres personnes par irradiation externe ou contamination par de l'urine répandue, des vomissements, etc. Par conséquent, il faut appliquer des mesures de radioprotection conformément aux réglementations nationales.

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CONTENEUR EN TUNGSTÈNE OU EN PLOMB****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cuprymina 925 MBq/mL, précurseur radiopharmaceutique, solution

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL de solution contient 925 MBq de chlorure de cuivre (^{64}Cu) à l'heure de référence (1h00 (HEC)), ce qui correspond à au moins 0,25 microgramme de (^{64}Cu). L'heure de référence est fixée à un moment qui se situe entre l'heure de la fin de la synthèse et celle de la péremption.
Activité spécifique $\geq 3\,700$ MBq cuivre-64/microgramme de cuivre.

3. LISTE DES EXCIPIENTS ELENCO

Acide chlorhydrique (0,1 N).
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Précurseur radiopharmaceutique, solution

Volume: {Z} mL

Activité: (Y) MBq H Ref: {JJ/MM/AAAA} à 1h00 HEC

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION MODO

Lire la notice avant utilisation.
Non destiné à une administration directe aux patients.
Pour le radiomarquage in vitro.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

DLC:48 heures à compter de la date/l'heure de FDS.
EXP {JJ/MM/AAAA} hh:mmmn HEC

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, qui assure une protection contre les rayonnements, conforme aux réglementations locales.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉ OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Élimination conformément à la locale réglementation.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TAMM:

A.C.O.M. -ADVANCED CENTER ONCOLOGY MACERATA -S.R.L.
Località Cavallino 39 A/B
62100 Macerata (MC) - Italie

Fabricant
ACOM S.r.l. Italie

SPARKLE S.r.l. Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/784/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot
Ref. N°

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON TYPE I

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cuprymina 925 MBq/mL, précurseur radiopharmaceutique, solution
Chlorure de cuivre (^{64}Cu)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour le radiomarquage *in vitro*.
Non destiné à une administration directe aux patients.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {JJ/MM/AAAA} (hh:mmmn HEC)

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Ref. N°

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Volume: {Z} mL
Activité: {Y} _____ MBq H Ref: {JJ/MM/AAAA} à 1h00 HEC

6. AUTRES



Fabricant:

ACOM S.r.l.

SPARKLE S.r.l

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Cuprymina 925 MBq/mL, précurseur radiopharmaceutique, solution Chlorure de cuivre (^{64}Cu)

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant l'administration du médicament associé à Cuprymina, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera la procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Cuprymina et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'utilisation du médicament radiomarqué avec Cuprymina
3. Comment le médicament radiomarqué avec Cuprymina est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cuprymina
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cuprymina et dans quel cas est-il utilisé?

Cuprymina n'est pas un médicament et n'est pas destiné à être utilisé seul.

Cuprymina est un type de médicament appelé précurseur radiopharmaceutique. Il contient la substance active chlorure de cuivre (^{64}Cu). Le cuivre-64 est une forme radioactive de l'élément chimique cuivre, qui émet le rayonnement nécessaire pour certaines procédures auxquelles vous pouvez être soumis.

Cuprymina est utilisé pour le radiomarquage, une technique au cours de laquelle une substance est marquée (radiomarquée) avec un composé radioactif. Cuprymina est utilisé pour marquer certains médicaments qui ont été développés et autorisés spécialement pour être utilisés avec la substance active chlorure de cuivre (^{64}Cu). Ces médicaments servent de vecteur pour transporter la radioactivité à l'endroit où elle est nécessaire. Il peut s'agir de substances conçues pour reconnaître un type particulier de cellules dans le corps, notamment des cellules tumorales.

L'utilisation de médicaments marqués au cuivre-64 implique une exposition à de faibles quantités de radioactivité. Votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire ont considéré que le bénéfice clinique que vous procurera la procédure utilisant le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque de l'irradiation.

Veuillez vous reporter à la notice du médicament à radiomarquer avec Cuprymina.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser le médicament radiomarqué avec Cuprymina?

N'utiliser jamais le médicament radiomarqué avec Cuprymina:

- si vous êtes allergique au cuivre ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez être enceinte. 21

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin de médecine nucléaire avant d'utiliser le médicament radiomarqué avec Cuprymina.

Cuprymina ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, leur conservation, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

Les médicaments radioactifs doivent être préparés par l'utilisateur de manière à satisfaire aux exigences à la fois en matière de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

Il doit être pris en considération que le médicament radiomarqué produit une émission de forte intensité d'électrons Auger.

La condition d'une radioactivité négligeable chez le patient est respectée, en pratique, 4 jours après l'injection.

Enfants et adolescents

Les médicaments radiomarqués avec Cuprymina ne doivent pas être utilisés chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Autres médicaments et médicaments radiomarqués avec Cuprymina

Informez votre médecin et le spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car il peut interférer avec l'interprétation des images.

On ne sait pas si le chlorure de cuivre (^{64}Cu) peut interagir avec d'autres médicaments, dans la mesure où aucune étude spécifique n'a été menée.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de médicaments radiomarqués avec Cuprymina.

Vous devez informer votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de médicaments radiomarqués avec Cuprymina, s'il y a une possibilité que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez.

En cas de doute, il est important de consulter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera la procédure.

Si vous êtes enceinte

Les médicaments radiomarqués avec Cuprymina ne doivent pas vous être administrés si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez

Il vous sera demandé d'interrompre l'allaitement si vous devez recevoir un médicament radiomarqué avec Cuprymina.

Veuillez demander à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire à quel moment vous pouvez reprendre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il pourrait y avoir des effets sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines, du fait du médicament utilisé en association avec Cuprymina. Veuillez lire attentivement la notice de ce médicament.

3. Comment utiliser le médicament radiomarqué avec Cuprymina

Il existe des lois strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des produits radiopharmaceutiques. Les médicaments radiomarqués avec Cuprymina ne seront utilisés que dans des services spécialisés contrôlés. Ce médicament sera manipulé et vous sera administré uniquement par des personnes ayant reçu une formation et qui sont qualifiées pour l'utiliser sans risque. Ces personnes

veilleront tout particulièrement à une utilisation sûre de ce médicament et vous tiendront informé de leurs actions.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure décidera de la quantité de médicament radiomarqué avec Cuprymina à utiliser dans votre cas. Ce sera la quantité minimale nécessaire pour obtenir le résultat approprié, en fonction du médicament co-administré et de l'utilisation à laquelle il est destiné.

Administration du médicament radiomarqué avec Cuprymina et déroulement de la procédure

Cuprymina ne doit être utilisé qu'en association avec un autre médicament, spécialement développé et autorisé pour être associé avec Cuprymina et qui sera ensuite administré.

Durée de la procédure

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de la procédure avant l'administration du médicament radiomarqué avec Cuprymina.

Après que l'administration du médicament radiomarqué avec Cuprymina aura été effectuée

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous indiquera si vous devez prendre des précautions spéciales après avoir reçu le médicament radiomarqué avec Cuprymina. Veuillez contacter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous vous posez des questions.

Si vous avez reçu plus de médicament radiomarqué avec Cuprymina que vous n'auriez dû

Le médicament radiomarqué avec Cuprymina étant manipulé par un médecin spécialiste en médecine nucléaire dans des conditions strictement contrôlées, il n'y a qu'une très faible probabilité d'un éventuel surdosage. Cependant, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Cuprymina, demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise la procédure.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, le médicament radiomarqué avec Cuprymina peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Après son administration, le médicament radiomarqué avec Cuprymina libérera certaines quantités de rayonnements ionisants (radioactivité), susceptibles d'induire un certain risque de cancer et de développement de défauts héréditaires. Dans tous les cas, les risques des rayonnements doivent être inférieurs à ceux de la maladie elle-même.

Pour plus d'informations, veuillez vous reporter à la notice du médicament particulier à radiomarquer.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cuprymina

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement au spécialiste
Cuprymina ne doit pas être utilisé après la date et l'heure de péremption mentionnées sur l'étiquette après EXP.

Cuprymina sera conservé dans son emballage d'origine, qui assure une protection contre les rayonnements.

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Cuprymina est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. Les produits radiopharmaceutiques seront conservés conformément à la réglementation nationale relative aux matières radioactives.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Cuprymina

- la substance active est le chlorure de cuivre (^{64}Cu). Chaque mL de solution contient 925 MBq à l'heure de référence (1h00 HEC, heure d'Europe centrale), ce qui correspond à au moins 23 0,25 microgramme de cuivre-64. Un flacon contient entre 925 et 2 770 MBq (soit 0,25 à 0,75 microgramme de cuivre-64). (MBq: méga Becquerel; le Becquerel est l'unité de mesure de la radioactivité);
- les autres composants sont l'acide chlorhydrique (0,1 N) et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Cuprymina et contenu de l'emballage extérieur

Cuprymina se présente comme une solution limpide et incolore, contenue dans un flacon en verre de 10 mL.

Le volume d'un flacon varie entre 1 et 3 mL de solution (ce qui correspond à 925 à 2 770 MBq à l'heure de référence).

Ce volume dépend de la quantité de médicament associé avec Cuprymina que le médecin spécialiste en médecine nucléaire doit administrer.

Chaque emballage contient 1 flacon dans un conteneur en tungstène ou en plomb.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC) - Italie

Tel.: 0039.0733.229739

Fax: 0039.0733.560352

E-mail: amministrazione@acompet.it

Fabricant

ACOM S.r.l.

Località Cavallino

62010 Montecosaro (MC) – Italie

SPARKLE S.r.l

Contrada Calò, snc

73042 Casarano (LE) - Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Cuprymina figure sous la forme d'un document séparé dans l'emballage du médicament, visant à fournir aux professionnels de la santé des informations scientifiques supplémentaires et des informations pratiques sur l'utilisation de ce médicament.

Veuillez vous reporter au RCP.