

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cuprymina 925 MBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 925 MBq di cloruro di rame (^{64}Cu) al tempo di calibrazione (01:00 CET, *Central European Time*), corrispondente ad almeno 0,25 microgrammi di Rame-64. Il tempo di calibrazione è fissato tra l'ora di fine sintesi e l'ora della scadenza.

Ciascun flaconcino contiene un'attività che va da 925 MBq a 2.770 MBq (al tempo di calibrazione) corrispondente a un quantitativo di Rame-64 compreso tra 0,25 e 0,75 microgrammi. Il volume varia da 1 a 3 mL.

L'attività specifica minima è 3.700 MBq Rame-64/microgrammi di rame alla data e ora di scadenza. Il Rame-64 ha una emivita di 12,7 ore.

Il Rame-64 decade con un'emissione di β^+ (17,6 %) con un'energia massima di 0,66 MeV, un'emissione di β^- (38,5 %) con un'energia massima di 0,58 MeV e cattura elettronica (43,9 %). Il Rame-64 decade a nickel ^{64}Ni stabile (61 %) con un'emissione di β^+ (18 %) o con una cattura elettronica (43 %). Il Rame-64 decade anche a zinco (^{64}Zn) stabile con emissione di β^- (39 %).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.
Soluzione limpida, incolore, priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cuprymina è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinata all'uso diretto nei pazienti. Questo medicinale deve essere utilizzato esclusivamente per la marcatura radioattiva di molecole carrier che siano state appositamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con questo radionuclide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cuprymina deve essere utilizzata esclusivamente da specialisti con esperienza nella marcatura radioattiva *in vitro*.

Posologia

La quantità di Cuprymina necessaria per la marcatura radioattiva e la quantità di medicinale marcato con Rame-64 successivamente somministrato dipendono dal medicinale radiomarcato e dalla sua destinazione d'uso.

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da radiomarcare.

Popolazione pediatrica

I medicinali marcati con Rame-64 non devono essere usati in bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età.

Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico di medicinali marcati con Rame-64 fare riferimento al

riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale radiomarcato.

Modo di somministrazione

Cuprymina è destinata alla marcatura radioattiva *in vitro* di medicinali, che sono successivamente somministrati attraverso la via approvata.

Cuprymina non deve essere somministrata direttamente al paziente.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- gravidanza conclamata o sospetta o quando non sia possibile escludere la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni di particolari medicinali marcati con Rame-64 preparati attraverso la marcatura radioattiva con Cuprymina fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo di ciascun medicinale da radiomarcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Giustificazione del rapporto rischio/beneficio individuale

Cuprymina non deve essere somministrata direttamente al paziente ma deve essere utilizzata per la marcatura radioattiva di molecole carrier, come anticorpi monoclonali, peptidi o altri substrati.

Avvertenze generali

I prodotti radiofarmaceutici devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati soltanto da personale autorizzato in ambienti clinici designati. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti.

I prodotti radiofarmaceutici devono essere preparati secondo modalità che soddisfino i requisiti sia in materia di sicurezza radiologica sia di qualità farmaceutica. Devono essere adottate precauzioni asettiche appropriate.

Per informazioni riguardanti avvertenze speciali e precauzioni speciali per l'utilizzo di medicinali marcati con Rame-64 vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto radiomarcato. Deve essere tenuto presente che il medicinale radiomarcato emette elettroni Auger ad alta intensità.

Per quanto attiene alla dose per una persona a stretto contatto con il paziente, essa è interamente dovuta ai raggi gamma (Cuprymina emette 2 raggi gamma a 511,0 Kev e 1.345,77 Kev), perché le emissioni β^+ e β^- non hanno alcun ruolo dato il loro raggio molto corto.

La costante di dose gamma di Rame-64 è $3,6 \times 10^{-5}$ mSv x MBq⁻¹ x h a una distanza di 1 metro.

Ipotizzando il caso peggiore in cui sia iniettata al paziente l'intera attività massima (2.770 MBq) e

Rame-64 sia legato a una molecola con emivita biologica infinita (nessuna eliminazione da parte del paziente), la persona è continuamente esposta a una distanza di 2 metri. Sulla base di queste ipotesi, la

dose stimata per una persona a stretto contatto con il paziente è 0,46 mSv, che corrisponde a meno della metà del limite per persone non esposte (1 mSv/anno).

Precauzioni speciali per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

Scomparsa della radioattività

Tenendo presente che ciascun MBq di Rame-64 provoca un rateo di dose di 9 nSv/h (a una distanza di 2 metri) e che l'attività massima iniettata è di 2.770 MBq, il rateo di dose iniziale è 24.930 nSv/h.

Ipotizzando che il valore ambientale di fondo sia di 150 nSv/h e richiedendo che il rateo di dose dovuto

a Rame-64 sia inferiore a quello ambientale di fondo, la condizione di radioattività trascurabile nel paziente viene raggiunta, in pratica, 4 giorni dopo l'iniezione (rateo di dose 132 nSv/h) come mostra la tabella 1.

Tabella 1 – Condizioni di radioattività trascurabile nei pazienti

| Giorni dopo l'iniezione (2.770 MBq) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-------------------------------------|--------|-------|-------|-----|-----|----|
| Rateo di dose (nSv/h) | 24.930 | 6.727 | 1.815 | 490 | 132 | 37 |

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione del cloruro di Rame-64 con altri medicinali. Il possibile ricorso a terapie chelanti potrebbe interferire con l'uso di medicinali marcati con Rame-64. Per informazioni riguardanti le interazioni associate con l'uso di medicinali marcati con Rame-64 vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto radiomarcato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando si intende somministrare un radiofarmaco a una donna in età fertile, è importante stabilire se è in gravidanza o meno. Ogni donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbi riguardo a una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo è molto irregolare, ecc.) devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non comportino l'uso di radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Prima di utilizzare medicinali marcati con ⁶⁴Cu, la gravidanza deve essere esclusa utilizzando un test adeguato/convalidato.

Gravidanza

L'utilizzo di medicinali marcati con Rame-64 è controindicato in caso di gravidanza accertata o sospetta o quando la gravidanza non è stata esclusa (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che allatta al seno, si deve valutare se la somministrazione del radionuclide possa essere rinviata fino al termine dell'allattamento, nonché verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato, tenendo conto della secrezione di radioattività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, si deve avvisare la madre che sta allattando di sospendere l'allattamento.

La durata dell'interruzione dipenderà dallo specifico medicinale radiomarcato.

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di medicinali marcati con Rame-64 durante la gravidanza e l'allattamento sono presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da radiomarcare.

Fertilità

Secondo quanto riportato in letteratura si può ritenere che sia i danni alla spermatogenesi sia quelli genetici nei testicoli sono improbabili alla dose di 1.000 MBq.

Ulteriori informazioni riguardanti gli effetti sulla fertilità dell'uso di medicinali marcati con Rame-64 durante la gravidanza e l'allattamento sono presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da radiomarcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con Rame-64 sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale specifico da radiomarcare.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse conseguenti alla somministrazione endovenosa di medicinali marcati con Rame-64 preparati attraverso la marcatura radioattiva con Cuprymina dipendono dallo specifico medicinale in uso. Le informazioni sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio clinico. L'attività somministrata deve essere tale che la dose di radiazioni risultante sia la più bassa ragionevolmente raggiungibile considerando la necessità di ottenere il risultato desiderato.

La dose di radiazioni per il paziente che risulta dall'esposizione dopo la somministrazione può indurre una maggiore incidenza di cancro e mutazioni. In ogni caso è necessario accertare che i rischi connessi alle radiazioni siano inferiori a quelli associati alla malattia stessa.

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'insorgenza del cancro e a un potenziale sviluppo di difetti ereditari.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La presenza di cloruro di rame (^{64}Cu) libero nel corpo dopo una somministrazione non intenzionale di Cuprymina induce una maggiore epatotossicità.

Pertanto, in caso di somministrazione non intenzionale di Cuprymina la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (cioè entro 1 ora) somministrazione endovenosa di preparati contenenti chelanti come Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di accelerare l'eliminazione del radionuclide dal corpo.

Negli istituti clinici che fanno uso di Cuprymina per la marcatura di molecole carrier devono essere disponibili i seguenti preparati:

- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilentriamminopentaacetato) oppure
- Ca-EDTA (calcio disodio etilendiamminotetraacetato)

Questi agenti chelanti aiutano a eliminare la radiotossicità da rame mediante lo scambio tra lo ione di calcio e il rame dovuto alla loro capacità di formare complessi solubili in acqua con i leganti chelanti (DTPA, EDTA).

Questi complessi vengono eliminati rapidamente dai reni.

Si deve somministrare 1 g di agente chelante tramite iniezione endovenosa lenta per 3-4 minuti o per infusione (1 g in 100-250 mL di glucosio o 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro soluzione iniettabile). L'efficacia chelante è massima immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide circola o è disponibile nei fluidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-esposizione >1 ora non preclude la somministrazione e l'efficacia del chelante, anche se l'efficacia è ridotta. La somministrazione endovenosa non deve essere protratta oltre le 2 ore.

In ogni caso, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e, qualora si evidenziassero danni, devono essere immediatamente adottate misure adeguate.

La tossicità del Rame-64 libero dovuta al rilascio in vivo dalla biomolecola marcata presente nel corpo durante la terapia può essere ridotta con una successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vari radiofarmaci diagnostici , codice ATC: **Non ancora assegnato**

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con Rame-64 preparati attraverso la marcatura radioattiva con Cuprymina, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da radiomarcare. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da radiomarcare.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cuprymina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica sulla base della mancanza di significativi benefici terapeutici rispetto ai trattamenti esistenti. L'esonero, tuttavia, non si estende a usi diagnostici o terapeutici del medicinale quando legato a una molecola carrier.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con Rame-64 preparati attraverso la marcatura radioattiva con Cuprymina, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da radiomarcare.

La farmacocinetica di Cuprymina è stata studiata nei topi. Dopo la somministrazione endovenosa, all'inizio la maggior parte degli organi conteneva un livello di radioattività che rappresentava il loro contenuto di sangue carico di Rame-64. Fegato, reni e tratto intestinale raggiungevano il contenuto massimo di Rame-64 entro le primissime ore, dopo di che la radioattività diminuiva costantemente. Parte della diminuzione può essere attribuita alla escrezione di Rame-64 in bile, urina e feci.

La radioattività nel sangue passava dal 60,3 % al 3,4 % dopo 1 ora e poi diminuiva dell'1 % dopo 6 ore e aumentava al 5,6 % e al 4,9 % dopo 12-24 ore.

Il cloruro di rame ($^{64}\text{CuCl}_2$) è distribuito principalmente in fegato e reni e il pattern di radioattività nel sangue corrisponde a quello della radioattività nel fegato. Quasi tutto $^{64}\text{CuCl}_2$ lascia rapidamente il sangue ed entra nel fegato e nei reni.

La massima captazione nel fegato è avvenuta 4 ore dopo l'iniezione con il 57,7 %. Poi il rame riemerge nel plasma ed è distribuito agli altri organi.

I dati farmacocinetici su Cuprymina si riferiscono a rame libero

Quando il precursore si lega a una molecola carrier, si suppone che il contenuto di rame radioattivo libero sia inferiore ai quantitativi dichiarati a seconda del carrier utilizzato. I relativi dati sono presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali marcati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con Rame-64 preparati mediante la marcatura radioattiva con Cuprymina, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da radiomarcare.

Non sono stati effettuati studi di tossicità su animali con Cuprymina.

La tossicità dei composti di rame è stata ampiamente studiata sia nell'uomo sia negli animali. Fegato, tratto gastro-intestinale e reni sono gli organi target della tossicità del rame dopo somministrazione di dosi singole e ripetute. Molti organismi internazionali hanno valutato la genotossicità e il potenziale carcinogenico, giungendo alla conclusione che non c'è alcuna evidenza definitiva che il rame possa essere mutagenico o carcinogenico. Il comitato scientifico dell'alimentazione umana della Commissione europea (*Scientific Committee on Food of the European Commission*) (2003) ha raccomandato una quantità alimentare di 0,9 mg rame/giorno in adulti maschi e femmine e ha fissato un livello di apporto massimo tollerabile di 5 mg/giorno, lasciando un enorme margine di sicurezza in

confronto al quantitativo di rame somministrato con Cuprymina.
I dati non clinici non rivelano alcun pericolo specifico per l'uomo sulla base dei dati pubblicati disponibili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico (0,1 N)
Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La marcatura radioattiva di molecole carrier, come peptidi, anticorpi monoclonali o altri substrati, con il cloruro di rame (^{64}Cu) è molto sensibile alla presenza di tracce di impurezze metalliche.

È importante che tutti i recipienti di vetro, gli aghi per siringhe, ecc., utilizzati per la preparazione del composto radiomarcato, siano accuratamente puliti, al fine di assicurare la completa assenza di tali tracce di impurezze metalliche. Per ridurre al minimo i livelli delle tracce di impurezze metalliche, si devono utilizzare soltanto aghi per siringhe (per esempio non metallici) con una provata resistenza all'acido diluito.

6.3 Periodo di validità

48 ore dalla data e dall'ora della fine della sintesi (EOS, *End of Synthesis*).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel confezionamento originario che assicura protezione dalle radiazioni.
La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione del precursore radiofarmaceutico è confezionata in un flaconcino di vetro da 10 mL di tipo I, chiuso con tappo di gomma in bromobutile e capsula in alluminio.

Il volume di un flaconcino varia da 1 a 3 mL di soluzione (corrispondente a 925 – 2.770 MBq al tempo di calibrazione).

I flaconcini sono confezionati in un contenitore di tungsteno o piombo per la schermatura di protezione. Ciascuna confezione contiene 1 flaconcino in un contenitore di tungsteno o piombo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cuprymina non è destinata all'uso diretto nei pazienti.

Cuprymina è una soluzione sterile.

Avvertenze generali

I prodotti radiofarmaceutici devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati soltanto da personale autorizzato in ambienti clinici designati. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti. I prodotti radiofarmaceutici devono essere preparati secondo modalità che soddisfino i requisiti sia in materia di sicurezza radiologica sia di qualità farmaceutica. Devono essere adottate precauzioni asettiche appropriate.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale, vedere paragrafo 12.

Se, in qualsiasi fase della preparazione di questo medicinale, l'integrità del contenitore è compromessa,

il prodotto non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione degli operatori. È obbligatoria una schermatura adeguata. La quantità di dose assorbita superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Durante le manipolazioni è importante effettuare una misura delle radiazioni nelle aree dove si svolgono le attività. Tali misure devono essere effettuate allo scopo di determinare in modo più preciso la dose complessiva di radiazioni a cui è esposto il personale. Al personale sanitario si raccomanda di limitare il tempo di stretto contatto con i pazienti a cui sono stati iniettati radiofarmaci marcati con Rame-64. Si raccomanda l'uso di sistemi televisivi per monitorare i pazienti. Data la lunga emivita di Rame-64 si raccomanda in modo particolare di evitare contaminazione interna. Per questo motivo è obbligatorio l'uso di guanti di protezione di alta qualità (latex/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni con esposizioni ripetute non vi è alcuna raccomandazione se non la stretta osservanza delle suddette raccomandazioni.

La somministrazione di prodotti radiofarmaceutici comporta rischi per le altre persone dovuti all'irradiazione esterna o alla contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono pertanto essere adottate le dovute precauzioni di radioprotezione conformemente alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/784/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 agosto 2012
Data del rinnovo più recente: 19 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazioni ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con Rame-64 dipende dalla specifica molecola radiomarcata. Le informazioni relative alla dosimetria delle radiazioni di ciascun medicinale in seguito alla

somministrazione della preparazione radiomarcata sono disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

La seguente tabella di dosimetria è presentata ai fini di una valutazione del contributo di Rame-64 non coniugato alla dose di radiazioni derivanti dalla somministrazione di prodotti medicinali marcati con Rame-64 o dalla iniezione endovenosa accidentale di Cuprymina.

Le stime della dosimetria si basano su uno studio della distribuzione nel topo e i calcoli sono stati effettuati utilizzando OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment Code) (vedere tabella 2). I punti temporali per le misurazioni sono stati 2 minuti, 30 minuti, 1 ora, 4 ore, 6 ore, 12 ore, 24 ore, 2 giorni, 4 giorni, 6 giorni.

Tabella 2: Dose assorbita per attività unitaria somministrata

| Dose assorbita per attività unitaria somministrata (mGy/MBq) | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| Organo | Adulto maschio (70 kg) | Adulto femmina (60 kg) | 15 anni | 10 anni | 5 anni | 1 anno | neonato |
| Ghiandole surrenali | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Cervello | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Seno | 0,000596 | 0,000730 | 0,000732 | 0,00133 | 0,00204 | 0,00384 | 0,00776 |
| Parete della cistifellea | 0,00192 | 0,00230 | 0,00219 | 0,00278 | 0,00453 | 0,00917 | 0,0158 |
| Parete dell'intestino crasso inferiore | 0,0149 | 0,0160 | 0,0195 | 0,0340 | 0,0569 | 0,112 | 0,291 |
| Intestino tenue | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Parete dello stomaco | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Parete dell'intestino crasso superiore | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Parete cardiaca | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Reni | 0,00885 | 0,00969 | 0,0107 | 0,0151 | 0,0224 | 0,0401 | 0,106 |
| Fegato | 0,0211 | 0,0282 | 0,0283 | 0,0436 | 0,0649 | 0,126 | 0,294 |
| Polmoni | 0,00178 | 0,00233 | 0,00245 | 0,00351 | 0,00526 | 0,00999 | 0,0240 |
| Muscoli | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Ovaie | 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 |
| Midollo osseo rosso | 0,00581 | 0,00565 | 0,00670 | 0,0118 | 0,0242 | 0,0586 | 0,198 |
| Cellule osteogeniche | 0,00202 | 0,00269 | 0,00263 | 0,00426 | 0,00718 | 0,0172 | 0,0549 |
| Cute | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Milza | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Testicoli | 0,0463 | 0,00 | 0,114 | 0,907 | 1,05 | 1,41 | 2,02 |
| Timo | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Tiroide | 0,000129 | 0,000156 | 0,000189 | 0,000292 | 0,000593 | 0,00113 | 0,00178 |
| Parete della vescica | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Utero | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Dose efficace (Sv/1 GBq somministrati) | | | | | | | |
| | Adulto maschio | Adulto femmina | 15 anni | 10 anni | 5 anni | 1 anno | neonato |
| | 0,0962 | 0,0712 | 0,168 | 0,854 | 1,05 | 1,56 | 2,73 |

Per questo medicinale la dose efficace, risultante dalla somministrazione endovenosa di un'attività di 925 MBq, è 65,86 mSv per una donna adulta di 60 kg e 88,99 mSv per un uomo adulto di 70 kg.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllati la confezione e la radioattività. L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione. Rame-64 è un beta emittente. Le misurazioni dell'attività con l'utilizzo di una camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e, pertanto, devono essere eseguite solo in condizioni geometriche che siano state appropriatamente convalidate.

Devono essere rispettate le usuali precauzioni relative a sterilità e radioattività.

Il flaconcino non deve mai essere aperto e deve essere tenuto all'interno della schermatura. Il medicinale deve essere prelevato in modo asettico attraverso il tappo, utilizzando siringa e ago monouso sterili, dopo avere disinfettato il tappo.

Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi per preservare la sterilità di Cuprymina e preservare la sterilità durante tutte le procedure di marcatura.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le altre persone dovuti all'irradiazione esterna o alla contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono pertanto essere adottate le dovute precauzioni di radioprotezione conformemente alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti Periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE ESTERNO IN TUNGSTENO O PIOMBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cuprymina 925 MBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni mL di soluzione contiene 925 MBq di cloruro di rame (^{64}Cu) al tempo di calibrazione (01:00 CET) corrispondente ad almeno 0,25 microgrammi (^{64}Cu). Il tempo di calibrazione è fissato tra l'ora di fine sintesi e l'ora della scadenza.

Attività specifica ≥ 3.700 MBq Cu-64/microgrammi di rame.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico (0,1 N).

Acqua per soluzioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione

Volume: {Z} mL

Attività: (Y) MBq

Tempo di calibrazione: {GG/MM/AAAA} 01:00 CET

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non destinato alla somministrazione diretta ai pazienti.

Per marcatura radioattiva *in vitro*

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO



8. DATA DI SCADENZA

Scadenza: 48 ore dalla data/ora di fine sintesi
Scad {GG/MM/AAAA} hh:mm CET

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel confezionamento originario che assicura protezione dalle radiazioni, in conformità alla normativa locale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltimento in conformità alla normativa locale.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC:

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

Produttore
ACOM S.r.l. Italia

SPARKLE S.r.l. Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/784/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto
Ref. N°

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO TIPO I

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Cuprymina 925 MBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione.
Cloruro di rame (⁶⁴Cu)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per marcatura radioattiva *in vitro*
Non destinato alla somministrazione diretta ai pazienti

3. DATA DI SCADENZA

Scad {GG/MM/AAAA} (hh:mm CET)

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto
Ref. N°

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Volume: {Z} mL
Attività: {Y} _____ MBq Cal.: {GG/MM/AAAA} 01:00 CET

6. ALTRO



Produttore:

ACOM S.r.l.

SPARKLE S.r.l

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Cuprymina 925 MBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione Cloruro di rame (^{64}Cu)

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato il medicinale combinato con Cuprymina perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico di medicina nucleare che sovrintende alla procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di medicina nucleare. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Cuprymina e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare il medicinale marcato con Cuprymina
3. Come usare il medicinale marcato con Cuprymina
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cuprymina
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cuprymina e a che cosa serve

Cuprymina non è un medicinale e non è destinato a essere usato da solo.

Cuprymina è un tipo di medicinale denominato precursore radiofarmaceutico. Contiene il principio attivo cloruro di rame (^{64}Cu). Rame-64 è una forma radioattiva della sostanza chimica rame, che emette le radiazioni necessarie per alcune procedure che potrebbero essere eseguite su di lei.

Cuprymina si usa per la marcatura radioattiva, una tecnica in cui una sostanza è marcata (radiomarcata) con un composto radioattivo. Cuprymina si utilizza per marcare alcuni medicinali che sono stati specificamente sviluppati e autorizzati per essere usati col principio attivo cloruro di rame (^{64}Cu). Questi medicinali agiscono trasportando la radioattività dove è necessaria. Si può trattare di sostanze che sono state concepite per riconoscere un particolare tipo di cellule dell'organismo, comprese cellule tumorali.

L'uso di medicinali marcati con Rame-64 comporta l'esposizione a piccole dosi di radioattività. Il suo medico e il medico di medicina nucleare hanno ritenuto che i benefici clinici che avrà dalla procedura con il radiofarmaco sono superiori ai rischi derivanti dalle radiazioni.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale che deve essere sottoposto a marcatura con Cuprymina.

2. Cosa deve sapere prima di usare il medicinale marcato con Cuprymina

Il medicinale marcato con Cuprymina non deve essere usato

- Se è allergico al rame o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- Se è in stato di gravidanza o pensa di esserlo.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico di medicina nucleare prima di usare il medicinale marcato con Cuprymina.

Cuprymina deve essere ricevuta, utilizzata e somministrata soltanto da personale autorizzato in ambienti clinici designati. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni delle autorità competenti.

I prodotti radiofarmaceutici devono essere preparati in modo da soddisfare sia i criteri di sicurezza dalle

radiazioni che i requisiti di qualità farmaceutica.

Deve essere tenuto presente che il medicinale radiomarcato emette elettroni Auger ad alta intensità. La condizione di radioattività trascurabile nel paziente viene raggiunta, in pratica, 4 giorni dopo l'iniezione.

Bambini e adolescenti

I medicinali marcati con Cuprymina non devono essere usati in bambini e adolescenti fino ai 18 anni di età.

Altri medicinali e medicinali marcati con Cuprymina

Informi il medico di medicina nucleare se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualunque altro medicinale che potrebbe interferire con l'interpretazione delle immagini.

Non si sa se il cloruro di rame (^{64}Cu) interagisca con altri medicinali perché non sono stati condotti studi specifici.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico di medicina nucleare prima che le vengano somministrati medicinali marcati con Cuprymina.

Prima della somministrazione dei medicinali marcati con Cuprymina deve informare il medico di medicina nucleare se c'è possibilità che possa essere in stato di gravidanza, se ha saltato un ciclo mestruale o se allatta al seno.

In caso di dubbi, è importante consultare il medico di medicina nucleare che sovrintende alla procedura.

Se è in stato di gravidanza

I medicinali marcati con Cuprymina non devono essere somministrati se è in stato di gravidanza.

Se allatta al seno

Le verrà chiesto di sospendere l'allattamento al seno se ha bisogno di usare un medicinale marcato con Cuprymina.

Chieda al medico di medicina nucleare quando può riprendere l'allattamento al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Vi potrebbero essere effetti sulla sua capacità di guidare e utilizzare macchinari a causa del medicinale usato in combinazione con Cuprymina. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

3. Come usare il medicinale marcato con Cuprymina

Vi sono norme rigide su come usare, manipolare e smaltire prodotti radiofarmaceutici. I medicinali marcati con Cuprymina saranno utilizzati solo in aree speciali e controllate. Questo medicinale sarà manipolato e le sarà somministrato solo da persone addestrate e qualificate a usarlo in sicurezza. Queste persone presteranno particolare attenzione all'uso sicuro del medicinale e la terranno informata delle loro azioni.

Il medico di medicina nucleare che sovrintende alla procedura deciderà il quantitativo di medicinale marcato con Cuprymina da usare nel suo caso. Sarà il quantitativo minimo necessario a raggiungere il risultato appropriato, a seconda del medicinale somministrato con Cuprymina e dello scopo per cui viene utilizzato.

Somministrazione del medicinale marcato con Cuprymina e svolgimento della procedura

Cuprymina deve essere usata solo in combinazione con un altro medicinale che è stato specificamente sviluppato e autorizzato per essere combinato con Cuprymina, e sarà somministrata solo a seguito di tale procedura.

Durata della procedura

Il medico di medicina nucleare la informerà della durata usuale della procedura prima della somministrazione del medicinale marcato con Cuprymina.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Cuprymina

Il medico di medicina nucleare le comunicherà se deve prendere precauzioni speciali dopo avere ricevuto il medicinale marcato con Cuprymina. Per qualsiasi domanda contatti il medico di medicina nucleare.

Se le è stato somministrato più medicinale marcato con Cuprymina di quanto dovuto

Dal momento che il medicinale marcato con Cuprymina è manipolato da un medico di medicina nucleare e in condizioni rigorosamente controllate, il rischio di dosaggio eccessivo è molto limitato. Tuttavia, nel caso di sovradosaggio, riceverà il trattamento appropriato.

Nel caso di ulteriori domande sull'uso di Cuprymina, si rivolga al medico di medicina nucleare che sovrintende alla procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, il medicinale marcato con Cuprymina può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Cuprymina, verrà rilasciata una certa quantità di radiazione ionizzante (radioattività) che può indurre un certo rischio di cancro e di sviluppo di difetti ereditari. In tutti i casi, i rischi della radiazione devono essere inferiori a quelli derivanti dalla malattia stessa.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale specifico da radiomarcare.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di medicina nucleare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico di medicina nucleare. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cuprymina

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni che seguono sono destinate solo allo specialista.

Cuprymina non deve essere utilizzata dopo la data e l'ora di scadenza riportati sull'etichetta dopo SCAD.

Cuprymina sarà conservata nel confezionamento originario che assicura protezione dalle radiazioni.

Lei non dovrà conservare questo medicinale. Cuprymina è conservata sotto la responsabilità dello specialista in locali appropriati. La conservazione dei radiofarmaci avverrà in conformità alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cuprymina

- Il principio attivo è cloruro di rame (^{64}Cu). Ogni mL di soluzione contiene 925 MBq al tempo di

calibrazione (01:00 CET, *Central European Time*), corrispondente ad almeno 0,25 microgrammi di Rame-64. Un flaconcino contiene da 925 a 2.770 MBq (corrispondenti a 0,25 – 0,75 microgrammi di Rame-64). (MBq: mega Becquerel, Becquerel è l'unità in cui viene misurata la radioattività)

- Gli altri ingredienti sono acido cloridrico (0,1 N) e acqua per soluzioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Cuprymina e contenuto della confezione

Cuprymina si presenta come soluzione limpida e incolore in un flaconcino di vetro da 10 mL.

Il volume di un flaconcino va da 1 a 3 mL di soluzione (corrispondente a 925 – 2.770 MBq al tempo di calibrazione).

Questo volume dipende dalla quantità del medicinale combinato con Cuprymina necessario per la somministrazione da parte del medico di medicina nucleare.

Ciascuna confezione contiene 1 flaconcino in un contenitore di tungsteno o di piombo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

ACOM S.r.l.

Località Cavallino

62010 Montecosaro (MC) – Italia

SPARKLE S.r.l

Contrada Calò, snc

73042 Casarano (LE) - Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari:

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto completo di Cuprymina è fornito come documento a parte nella confezione del medicinale con lo scopo di dare agli operatori sanitari ulteriori informazioni scientifiche e pratiche sull'uso di questo medicinale.

Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto.