

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cuprymina 925 MBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži 925 MBq bakrovog (^{64}Cu) klorida u vrijeme kalibracije (01h00 po srednje europskom vremenu [CET]), što odgovara najmanje 0,25 mikrograma bakra-64. Vrijeme kalibracije je mereno od kraja sinteze do isteka roka upotrebe.

Svaka bočica sadrži aktivnost u rasponu od 925 MBq do 2770 MBq (u vrijeme kalibracije) što odgovara količini od 0,25 do 0,75 mikrograma bakra-64. Volumen varira od 1 do 3 ml.

Minimalna specifična aktivnost je 3700 MBq bakra-64/mikrogram bakra na datum i vrijeme isteka roka upotrebe.

Bakar-64 ima poluživot od 12,7 sati.

Bakar-64 se raspada emisijom β^+ čestica (17,6%), uz maksimalnu energiju od 0,66 MeV, emisijom β^- čestica (38,5%), uz maksimalnu energiju od 0,58 MeV i elektronskim zahvatom (43,9%).

Bakar-64 se raspada u stabilni nikel ^{64}Ni (61%) emisijom β^+ čestica (18%) ili elektronskim zahvatom (43%). Bakar-64 se također emisijom β^- čestica (39%) raspada u stabilni cink (^{64}Zn).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

Bistra, bezbojna otopina, bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cuprymina je radiofarmaceutski prekursor. Nije namijenjen za izravnu primjenu kod bolesnika. Ovaj lijek se smije koristiti samo za radioobilježavanje molekula nosača, koje su posebno razvijene i odobrene za radioobilježavanje s ovim radionuklidom.

4.2 Doziranje i način primjene

Cupryminu smiju primjenjivati samo specijalisti s iskustvom u *in vitro* radioobilježavanju.

Doziranje

Količina Cuprymine potrebne za radioobilježavanje i količina lijeka obilježenog bakrom-64 koji se naknadno primjenjuje će ovisiti o radioobilježenom lijeku i njegovoj namjeravanoj primjeni. Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku za specifični lijek koji treba biti radioobilježen.

Pedijatrijska populacija

Lijekovi obilježeni bakrom-64 ne smiju se koristiti kod djece i adolescenata do 18 godina starosti. Za više informacija u vezi primjene radiofarmaceutskih proizvoda obilježenih bakrom-64 u pedijatriji pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku za radioobilježeni lijek.

Način primjene

Cuprymina je namijenjena za *in vitro* radioobilježavanje lijekova, koji se potom primjenjuju na prethodno odobren način.

Cuprymina se ne smije primijenjivati izravno bolesniku.

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 12.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivosti na aktivnutvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ustanovljena trudnoća ili sumnja na trudnoću ili u slučaju kada se trudnoća ne može isključiti (vidjeti dio 4.6).

Za više informacija o kontraindikacijama za pojedine lijekove obilježene bakrom-64 pripravljene radioobilježavanjem Cupryminom pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o svakom pojedinom lijeku koji treba biti radioobilježen.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opravdanost primjene na osnovi individualne procjene koristi/rizika

Cuprymina se ne smije primijeniti izravno bolesniku, nego se mora koristiti za radioobilježavanje molekula nosača, kao što su monoklonska protutijela, peptidi ili drugi supstrati.

Opća upozorenja

Samo ovlaštene osobe smiju rukovati, koristiti i primjenjivati radiofarmaceutske preparate u određenim kliničkim uvjetima. Njihov prijem, skladištenje, korištenje, prijenos i odlaganje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležne službe..

Način na koji ovlaštena osoba priprema radiofarmaceutski preparat treba zadovoljavati i mjere zaštite od zračenja i zahtjeve u pogledu farmaceutske kvalitete. Potrebno je poduzeti i odgovarajuće mjere kako bi se osigurali aseptički uvjeti.

Za informacije o posebnim upozorenjima i posebnim mjerama opreza pri uporabi lijekova obilježenih bakrom-64 pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o specifičnom lijeku koji će biti radioobilježen. Mora se uzeti u obzir i činjenica da radioobilježeni lijek emitira Augerove elektrone visokog intenziteta.

Što se tiče doze zračenja za osobe u bliskom kontaktu s bolesnikom, ona isključivo ovisi o gama zrakama (Cuprymina emitira 2 gama zrake na 511,0 keV i 1345,77 keV), budući da su β^+ i β^- emisija zbog svog kratkog dometa zanemarive.

Konstanta gama doze bakra-64 je $3,6 \times 10^{-5}$ mSv x MBq⁻¹ x h na udaljenosti od 1 metra. Pod pretpostavkom najgoreg slučaja da se cijela maksimalna aktivnost (2770 MBq) injicira u bolesnika i da bakar-64 obilježiva molekulu s beskonačnim biološkim poluvijekom (bez uklanjanja u organizmu bolesnika) osoba je neprestano izložena na udaljenosti od 2 metra od bolesnika. S tim pretpostavkama procijenjena doza za osobe u bliskom kontaktu s bolesnikom je 0,46 mSv, što je manje od jedne polovine granične doze za osobe neizložene radioaktivnom zračenju (1 mSv/godina).

Posebne mjere opreza za rodbinu, njegovatelje i bolničko osoblje su dane u dijelu 6.6.

Nestanak radioaktivnosti

S obzirom da svaki MBq radioaktivnosti porijeklom od bakra-64 uzrokuje zračenje u dozi od 9 nSv/h (na udaljenosti od 2 metra) i da maksimalna injicirana radioaktivnost iznosi 2770 MBq, početna doza zračenja je 24 930 nSv/h.

Uz pretpostavku da vrijednost pozadinske doze zračenja okoliša iznosi 150 nSv/h, i uz zahtjev da je doza zračenja porijeklom od bakra-64 niža od pozadinske doze zračenja okoliša, u bolesnika se postiže stanje zanemarive radioaktivnosti, u praksi, 4 dana nakon injekcije (doza zračenja od 132 nSv/h), kako je prikazano u tablici 1.

Tablica 1 – Stanje zanemarive radioaktivnosti u bolesnikâ

Dani nakon injekcije (2770 MBq)	0	1	2	3	4	5
Doza zračenja (nSv/h)	24 930	6727	1815	490	132	37

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcije bakrovog-64 klorida s drugim lijekovima. Primjena kelirajuće terapije bi mogla ometati primjenu lijekova obilježenih bakrom-64. Za informacije o interakcijama povezanim s korištenjem lijekova obilježenih bakrom-64 pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o radioobilježenom lijeku.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Kada se namjerava primjeniti radioaktivni lijek u žena u reproduktivnoj dobi, važno je utvrditi da li je riječ o trudnici ili ne. Svaka žena kojoj je izostala mjesečnica treba se smatrati trudnicom dok se ne dokaže suprotno. Ako ste u nedoumici oko moguće trudnoće (ako je bolesnici izostala mjesečnica, ako joj je mjesečnica neredovita, itd.), treba ponuditi alternativne tehnike koje ne koriste ionizirajuće zračenje (naravno ako takve uopće postoje).

Prije korištenja lijekova obilježenih bakrom-64, potrebno je isključiti trudnoću pomoću odgovarajućeg/ validiranog testa.

Trudnoća

Primjena lijekova obilježenih bakrom-64 je kontraindicirana tijekom ustanovljene trudnoće, ili u slučajevima sumnje na trudnoću, odnosno kada trudnoća nije isključena (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika u majke koja doji, nužno je razmotriti mogućnost odgađanja primjene radionuklida sve dok majka ne prestane dojiti, i izabrati najprikladniji radiofarmaceutik, uzimajući u obzir da i majčino mlijeko postaje radioaktivno. Ako se primjena smatra neophodnom, majkama dojiljama mora se savjetovati da prestanu sa dojenjem.

Trajanje prekida dojenja će ovisiti o konkretnom radioobilježenom lijeku.

Dodatne informacije o primjeni lijekova obilježenih bakrom-64 u trudnoći i tijekom dojenja su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka koji će biti radioobilježen.

Plodnost

Prema izvješćima iz literature, može se smatrati da pri dozi radioaktivnosti od 1000 MBq vjerojatno neće doći do spermatogenetskog i genetskog oštećenja u testisima muškarca.

Dodatne informacije o učinku primjene lijekova obilježenih bakrom-64 na plodnost su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka koji će biti radioobilježen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj lijekova obilježenih bakrom-64 na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon terapije je naveden u Sažetku opisa svojstava lijeka/uputu o konkretnom lijeku koji treba biti radioobilježen.

4.8 Nuspojave

Nuspojave nakon intravenske primjene lijekova obilježenih bakrom-64 pripremljenih radioobilježavanjem Cupryminom, ovisit će o konkretnom lijeku koji se koristi. Takve informacije su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka/uputi o lijeku lijeka koji će biti radioobilježen. Za svakog bolesnika, izloženost ionizirajućem zračenju mora biti opravdana na temelju procijenjene vjerojatnosti kliničke koristi. Primijenjena radioaktivnost mora biti takva da rezultira razumno niskom dozom zračenja, već prema potrebnoj dozi zračenja za dobivanje željenog rezultata.

Doza zračenja za bolesnika nastala usljed izloženosti zračenju nakon primjene radiofarmaceutika može rezultirati većom incidencijom raka i mutacijâ. U svim slučajevima, potrebno je osigurati da je rizik od zračenja manji od rizika same bolesti.

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s indukcijom raka i mogućnošću razvoja nasljednih anomalija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prisutnost slobodnog bakrovog (^{64}Cu) klorida u organizmu nakon slučajne primjene Cuprymine će dovesti do povećane hepatotoksičnosti.

Stoga, u slučaju nenamjerne primjene Cuprymine, radiotoksičnost za bolesnika mora se smjestiti smanjiti trenutnom (tj. u roku od jednog sata) intravenskom primjenom pripravaka koji sadrže kelatore poput Ca-DTPA ili Ca-EDTA, kako bi se povećala eliminacija radionuklida iz tijela.

Sljedeći pripravci moraju biti dostupni u zdravstvenim ustanovama koje koriste Cupryminu za obilježavanje molekula nosača:

- Ca-DTPA (Trinatrijev kalcij dietilenetriaminpentaacetat) ili
- Ca-EDTA (Kalcijev dinatrij etilenediamintetraacetat)

Ovi kelirajući agensi pomažu u eliminaciji radiotoksičnosti bakra i to posredstvom razmjene između iona kalcija i bakra zbog njihove sposobnosti formiranja kompleksa s kelirajućim ligandima (DTPA, EDTA) topivih u vodi.

Ovi kompleksi brzo se eliminiraju putem bubrega.

Kelirajuće agense u dozi od 1 g treba primijeniti sporom intravenskom injekcijom tijekom 3–4 minute ili infuzijom (1 g u 100–250 ml otopine glukoze ili otopine 0,9 % natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju).

Djelotvornost kelirajuće terapije je najveća neposredno ili unutar jednog sata od izloženosti kada je radionuklid u cirkulaciji ili je dostupan u tkivnim tekućinama i plazmi. Međutim, izloženost radionuklidu dulje od jednog sata ne isključuje primjenu kelirajuće terapije i njeno učinkovito djelovanje, čak i ako uz smanjenu učinkovitost. Intravensku primjenu ne bi trebalo odlagati više od 2 sata.

U svakom slučaju u takvog bolesnika treba pratiti hematološke parametre i u slučaju postojanja znakova oštećenja odmah poduzeti odgovarajuće mjere.

Toksičnost slobodnog bakra-64 koji se *in vivo* oslobađa iz obilježene biomolekule u organizmu tijekom terapije mogla bi biti smanjena nakon primjene kelirajućih agensa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: razni dijagnostički radiofarmaceutici, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Farmakodinamička svojstva lijekova obilježenih bakrom-64 pripremljenih radioobilježavanjem Cupryminom prije njegove primjene, ovisit će o prirodi lijeka koji će biti radioobilježen. Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku za određeni lijek koji će biti radioobilježen.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cuprymina u svim podskupinama pedijatrijske populacije na temelju nedostatka značajne terapijske koristi nad postojećom terapijom. Ovo se izuzeće međutim ne odnosi na bilo koju dijagnostičku ili terapijsku primjenu lijeka kad je vezan na molekulu koja je nosač.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijekova obilježenih bakrom-64 pripremljenih radioobilježavanjem s Cupryminom prije primjene, ovisit će o prirodi lijeka koji će biti radioobilježen.

Farmakokinetika Cuprymine je ispitivana u miševa. Nakon intravenske primjene, na početku je većina organa sadržavala količinu radioaktivnosti koja je predstavljala količinu bakra-64 u krvi. U jetri, bubrezima i intestinalnom traktu postignuta je maksimalna koncentracija bakra-64 unutar prvih nekoliko sati, a potom se radioaktivnost stalno smanjivala. Dio smanjenja može se pripisati izlučivanju bakra-64 u žuči, mokraći i stolici.

Radioaktivnost krvi smanjila se sa 60,3 % na 3,4 %, nakon 1 sata, a zatim se smanjila za 1 % nakon 6 sati, a potom povećala na 5,6 % i 4,9 % nakon 12-24 sata.

Bakrov klorid ($^{64}\text{CuCl}_2$) distribuira se uglavnom u jetru i bubrege, a uzorak radioaktivnosti u krvi paralelan je uzorku radioaktivnosti u jetri. Gotovo cijela količina $^{64}\text{CuCl}_2$ brzo prelazi iz krvi u jetru i bubrege.

Maksimalni unos u jetru je bio 4 sata nakon injekcije, a iznosio je 57,7 %. Zatim se bakar ponovno pojavljuje u plazmi, i distribuira u druge organe.

Farmakokinetički podaci o Cuprymini u odnosu na slobodni bakar

Kada se prekursor veže za molekulu koja je nosač, sadržaj radioaktivnog slobodnog bakra trebao bi biti manji od navedenih vrijednosti, ovisno o nosaču koji se koristi. Relevantni podaci navedeni su u Sažetku opisa svojstava obilježenih lijekova.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka svojstva lijekova obilježenih bakrom-64 pripremljenih radioobilježavanjem Cupryminom prije njegove primjene ovisit će o prirodi lijeka koji će biti radioobilježen.

Nisu rađena toksikološka ispitivanja na životinjama za Cupryminu.

Toksičnost bakrenih spojeva je opsežno ispitivana i u ljudi i kod životinja. Jetra, gastrointestinalni trakt i bubrezi su ciljni organi za toksičnost bakra nakon primjene jedne i ponovljenih doza. Mnoga međunarodna tijela su procjenjivala genotoksičnost i kancerogenost bakra zaključivši da ne postoji uvjerljiv dokaz da bakar može biti mutagen ili kancerogen. Znanstveni odbor Europske komisije za hranu (2003) preporučuje dopušteni unos bakra prehranom u količini od 0,9 mg/dan za odrasle muškarce i žene, a ustanovljena je podnošljiva gornja razina unosa od 5 mg/dan, dajući široke granice sigurnosti u usporedbi s količinom bakra porijeklom od Cuprymine.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju dostupnih objavljenih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina (0,1 M)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označavanje molekula nosača, kao što su peptidi, monoklonska antitijela ili drugi supstrati, bakrenim (^{64}Cu) kloridom vrlo je osjetljivo na prisutnost onečišćenja u obliku metala u tragovima.

Važno je da se sav stakleni pribor, igle za štrcaljke itd., koji se koristi za pripremu radioaktivno označenog lijeka temeljito očisti kako bi se osiguralo da nema onečišćenja u obliku metala u tragovima. Potrebno je koristiti samo igle za štrcaljke (na primjer, nemetalne) za koje je dokazano da su otporne na razrijeđenu kiselinu kako bi se smanjila razina onečišćenja metalima u tragovima.

6.3 Rok valjanosti

48 sati od datuma i vremena kraja sinteze (engl. *End of Synthesis*, EOS).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju koje pruža zaštitu od zračenja.

Čuvanje radiofarmaceutika treba biti u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivni materijal.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina radiofarmaceutskog prekursora je pakirana u bočice od bezbojnog stakla tipa I, volumena 10 ml, zatvorene bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Volumen jedne bočice je u rasponu od 1 do 3 ml otopine (što odgovara 925 do 2770 MBq u vrijeme kalibracije).

Bočice su pakirane u volframski ili olova spremnik radi zaštite.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu u volframskom ili olovnom spremniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cuprymina nije namijenjena za izravnu primjenu bolesnicima.

Cuprymina je sterilna otopina.

Opće upozorenje

Radiofarmaceutike smiju zaprimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u određenim kliničkim ustanovama. Njihov prijem, čuvanje, uporaba, prijenos i odlaganje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležne službene organizacije.

Radiofarmaceutike treba pripremiti na način koji zadovoljava i sigurnosne mjere od zračenja i zahtjeve farmaceutske kakvoće. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se osigurali aseptički uvjeti.

Za uputu o pripremi lijeka, vidjeti dio 12.

Ako se u bilo kojem trenutku tijekom pripreme ovog lijeka ošteti spremnik, ne smijete ga koristiti.

Postupci primjene trebaju se provoditi na način da se rizik od kontaminacije lijeka i rizik od ozračivanja rukovatelja svede na najmanju moguću razinu. Adekvatna zaštita je obavezna. Površinske doze i akumulirana doza ovise o mnogim čimbenicima. Mjerenja na lokaciji i tijekom rada su od ključne važnosti i treba ih provoditi za preciznije i instruktivno određivanje ukupne doze zračenja osoblja. Medicinskom osoblju se savjetuje da se ograniči vrijeme bliskog kontakta s bolesnicima kojima su ubrizgani radiofarmaceutici s bakrom-64. Preporučuje se korištenje televizijskih sustava za praćenje bolesnika. S obzirom na dugo vrijeme poluraspada bakra-64, to se posebno preporučuje, kako bi se izbjegla interna kontaminacija. Iz tog razloga je obavezno koristiti zaštitne visokokvalitetne (lateks/nitril) rukavice u bilo kojem izravnom kontaktu s radiofarmaceutikom (bočica/štrcaljka), te u kontaktu s bolesnikom. Za smanjenje izloženosti zračenju s ponovljenim izlaganjem nema drugih preporuka osim strogog pridržavanja navedenoga.

Primjena radiofarmaceutika stvara rizik za druge osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije od prolivenog urina, povraćanja, itd. Stoga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/784/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19 srpanj 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Doza zračenja koju primaju različiti organi nakon intravenske primjene lijeka označenog bakrom-64 ovisi o specifičnoj molekuli koja se radioaktivno označava.

Informacija o dozimetriji zračenja za svaki pojedini lijek nakon primjene radioaktivno označenog lijeka dostupna je u Sažetku opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku određenog lijeka koji će biti radioaktivno označen.

Niže navedena dozimetrijska tablica prikazana je kako bi se procijenio doprinos nekonjugiranog bakra-64 dozi zračenja nakon primjene lijeka označenog bakrom-64 ili nakon nehotičnog intravenskog injiciranja Cuprymine.

Dozimetrijske procjene temelje se na ispitivanjima distribucije kod miševa te su izračuni izvršeni pomoću OLINDA procjene - Organ Level Internal Dose Assessment Code (program procjene doze zračenja unutarnjih organa nakon sistemske primjene radionuklida) (vidjeti Tablicu 2). Vremenske točke mjerenja su bile: 2 minute, 30 minuta, 1 sat, 4 sata, 6 sati, 12 sati, 24 sata, 2 dana, 4 dana, 6 dana.

Tablica 2: Apсорbirana doza po jedinici primijenjene radioaktivnosti

apsorbirana doza po jedinici primijenjene radioaktivnosti (mGy/MBq)							
organ	odrasli muškarac (70 kg)	odrasla žena (60 kg)	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina	novorođenče
nadbubrežne žlijezde	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
mozak	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
dojke	0,000596	0,000730	0,000732	0,00133	0,00204	0,00384	0,00776
stijenka žučnog mjehura	0,00192	0,00230	0,00219	0,00278	0,00453	0,00917	0,0158
stijenka donjeg dijela debelog crijeva	0,0149	0,0160	0,0195	0,0340	0,0569	0,112	0,291
tanko crijevo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
stijenka želuca	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
stijenka gornjeg dijela debelog crijeva	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
stijenka srca	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
bubrezi	0,00885	0,00969	0,0107	0,0151	0,0224	0,0401	0,106
jetra	0,0211	0,0282	0,0283	0,0436	0,0649	0,126	0,294
pluća	0,00178	0,00233	0,00245	0,00351	0,00526	0,00999	0,0240
mišić	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
jajnici	0,00	0,00314	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
gušterača	0,00267	0,00310	0,00365	0,00716	0,00955	0,0199	0,0637
crvena koštana srž	0,00581	0,00565	0,00670	0,0118	0,0242	0,0586	0,198
osteogene stanice	0,00202	0,00269	0,00263	0,00426	0,00718	0,0172	0,0549
koža	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
slezena	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
testisi	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
štitnjača	0,000129	0,000156	0,000189	0,000292	0,000593	0,00113	0,00178
stijenka mokraćnog mjehura	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
maternica	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
efektivna doza (primijenjeno Sv/1 GBq)							
	odrasli muškarci	odrasle žene	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina	novorođenče
	0,0962	0,0712	0,168	0,854	1,05	1,56	2,73

Za ovaj lijek, efektivna doza koja proizlazi iz intravenski injicirane radioaktivnosti od 925 MBq je 65,86 mSv za odraslu ženu od 60 kg i 88,99 mSv za odraslog muškarca od 70 kg.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije primjene mora se provjeriti pakiranje i radioaktivnost. Aktivnost se može mjeriti pomoću ionizirajuće komore. Bakar-64 je beta emiter. Mjerenja aktivnosti pomoću ionizirajuće komore su vrlo osjetljiva na geometrijske čimbenike, te ih stoga treba provesti samo pod geometrijskim uvjetima koji su primjereno validirani.

Moraju se poštivati uobičajene mjere opreza u pogledu sterilnosti i radioaktivnosti.

Bočica se nikada ne smije otvarati i mora se čuvati unutar svoje zaštite. Nakon dezinfekcije čepa, lijek se mora aseptički izvući kroz čep koristeći steriliziranu iglu i štrcaljku za jednokratnu uporabu.

Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere aseptičke primjene, kako bi se održala sterilnost Cuprymine i održala sterilnost tijekom postupaka označavanja.

Primjena radiofarmaceutika stvara rizik za druge osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije od prolivenog urina, povraćanja, itd. Stoga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ (I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog (ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VOLFRAM ILI OLOVNI SPREMNIK****1. NAZIV LIJEKA**

Cuprymina 925 MBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki ml otopine sadrži 925 MBq bakrovog (^{64}Cu) klorida u vrijeme kalibracije (01h00 po srednjeeuropskom vremenu [CET]), što odgovara najmanje 0,25 mikrograma (^{64}Cu). Vrijeme kalibracije je postavljeno između kraja sinteze (EOS) i isteka roka valjanosti. Specifična aktivnost ≥ 3700 MBq Cu-64/mikrogram bakra.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kloridna kiselina (0,1 M).
Voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina
Volumen: {Z} ml
Aktivnost: (Y) MBq Vrijeme kalibracije: {DD/MM/GGGG} 01h00 CET

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nije namijenjeno za izravnu primjenu bolesnicima.
Za *in vitro* radioaktivno označavanje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: 48 sati od datuma i vremena kraja sinteze (EOS).
EXP {DD/MM/GGGG} hh:mm CET

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju koje pruža zaštitu od zračenja, u skladu s nacionalnim propisima.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

Zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:
ACOM S.r.l. Italija

SPARKLE S.r.l Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/784/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj
Referentni broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE TIPA 1**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cuprymina 925 MBq / ml radiofarmaceutski prekursor, otopina.
bakrov (⁶⁴Cu) klorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za *in vitro* radioaktivno označavanje.
Nije namijenjen za izravnu primjenu bolesnicima

3. ROK VALJANOSTI

EXP {DD/MM/GGGG} (hh:mm CET)

4. BROJ SERIJE

Serijski broj
Referentni broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Volumen: {Z} mL
Aktivnost: {Y} _____ MBq Kal: {DD/MM/GGGG} 01h00 CET

6. DRUGO



Proizvođač:

ACOM S.r.l.

SPARKLE S.r.l

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cuprymina 925 MBq/mL radiofarmaceutski prekursor, otopina bakrov (⁶⁴Cu) klorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite lijek u kombinaciji s Cupryminom jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je morati ponovno pročitati.
- Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, upitajte svog liječnika, specijalistu nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti svog liječnika, specijalistu nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cuprymina i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego se primijeni lijek radioaktivno označen Cupryminom
3. Kako se primjenjuje lijek radioaktivno označen Cupryminom
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cupryminu
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je Cuprymina i za što se koristi

Cuprymina nije lijek i nije namijenjen da se koristi samostalno.

Cuprymina je vrsta lijek pod nazivom radiofarmaceutski prekursor. Ona sadrži djelatnu tvar bakrov (⁶⁴Cu) klorid. Bakar-64 je radioaktivni oblik kemijskog elementa bakra koji emitira zračenje potrebno za određene postupke koji se mogu provoditi kod Vas.

Cuprymina se koristi za radioobilježavanje, tehniku u kojoj se tvar označava (radioobilježava) s radioaktivnim spojem. Cuprymina se koristi za obilježavanje određenih lijekova koji su posebno razvijeni i odobren za primjenu s djelatnom tvari bakrenim (⁶⁴Cu) kloridom. Ovi lijekovi djeluju kao nosač za radioaktivno djelovanje gdje je to potrebno. To mogu biti tvari koje su dizajnirane da prepoznaju određenu vrstu stanica u tijelu, uključujući i tumorske stanice.

Primjena lijekova obilježenih bakrom-64 podrazumjeva izloženost malim količinama radioaktivnosti. Vaš liječnik i specijalist nuklearne medicine smatraju da klinička korist koju ćete imati od postupka s radiofarmaceutikom nadmašuje rizik od zračenja.

Molimo pogledajte uputu o lijeku za lijek koji će se radioaktivno označiti Cupryminom.

2. Što morate znati prije nego se primijeni lijek radioaktivno označen Cupryminom

Lijek radioaktivno označen Cupryminom ne smije se koristiti:

- Ako ste alergični na bakar ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka navedenog u dijelu 6.
- Ako ste trudni ili sumnjate da biste mogli biti trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine prije nego uzmete lijek koji se radioaktivno označava Cupryminom.

Samo ovlaštene osobe smiju zaprimati, koristiti i primjenjivati Cupryminu u određenim kliničkim uvjetima. Njihov prijem, skladištenje, korištenje, prijenos i odlaganje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležne službene organizacije.

Način na koji ovlaštena osoba pripravlja radiofarmaceutik treba zadovoljavati i mjere zaštite od zračenja i zahtjeve u pogledu farmaceutske kvalitete.

Mora se uzeti u obzir i činjenica da radioobilježeni lijek emitira Augerove elektrone visokog intenziteta. Stanje zanemarive radioaktivnosti u bolesnika se postiže, u praksi, 4 dana nakon injekcije.

Djeca i adolescenti

Lijekovi radioaktivno označeni Cupryminom ne smiju se koristiti kod djece i adolescenata do 18 godina starosti.

Ostali lijekovi i lijekovi radioobilježeni Cupryminom

Obavijestite svog liječnika, specijalistu nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koji drugi lijek, jer oni mogu ometati tumačenje snimki.

Nije poznato da li bakrov (^{64}Cu) klorid može stupiti u interakciju s drugim lijekovima s obzirom da nisu provedena posebna ispitivanja.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se specijalistu nuklearne medicine za savjet prije nego Vam se daju lijekovi radioaktivno označeni Cupryminom.

Morate obavijestiti specijalistu nuklearne medicine prije primjene lijekova radioobilježenih Cupryminom ako postoji mogućnost da biste mogli biti trudni, ako Vam je izostala mjesečnica ili ako dojite.

Kada ste u nedoumici, važno je da konzultirate svog liječnika, specijalistu nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.

Ako ste trudni

Lijekovi radioobilježeni Cupryminom ne smiju se davati ako ste trudni.

Ako dojite

Bit će Vam rečeno da prestanete dojit ako morate primiti lijek radioobilježen Cupryminom.

Molimo pitajte svog liječnika specijalistu nuklearne medicine kada možete nastaviti s dojenjem.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mogući su učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima posredovani lijekom koji je radioaktivno označen Cupryminom. Molimo pažljivo pročitajte uputu o lijeku za taj lijek.

3. Kako se primjenjuje lijek radioaktivno označen Cupryminom

Postoje strogi zakoni o korištenju, rukovanju i odlaganju pripravaka radiofarmaceutika. Lijekovi radioobilježeni Cupryminom će se koristiti samo u posebnim, kontroliranim područjima. Ovim lijekom će rukovati i primjenjivati ga samo djelatnici kvalificirani i obučeni za njegovu sigurnu primjenu. Ove osobe će poduzeti posebne mjere predostrožnosti za sigurnu primjenu ovog lijeka, te će Vas informirati o svojim postupcima.

Specijalist nuklearne medicine koji nadzire sam postupak će odlučiti o količini lijeka radioobilježenog Cupryminom koji će se koristiti u Vašem slučaju. To će biti najmanja količina neophodna za postizanje odgovarajućeg ishoda, ovisno o istodobno primjenjenom lijeku i namjeri njegove primjene.

Primjena lijeka radioobilježenog Cupryminom i provedba postupka

Cuprymina se smije koristiti samo u kombinaciji s drugim lijekom koji je posebno razvijen i odobren za kombinaciju s Cupryminom, a koji će se primijeniti naknadno.

Trajanje postupka

Liječnik specijalist nuklearne medicine obavijestit će Vas o uobičajenom trajanju postupka prije primjene lijeka radioobilježenog Cupryminom.

Nakon primjene lijeka radioobilježenog Cupryminom

Specijalist nuklearne medicine će Vas obavijestiti ako je potrebno poduzeti bilo kakve posebne mjere predostrožnosti nakon primanja lijeka radioobilježenog Cupryminom. Kontaktirajte svog liječnika nuklearne medicine, ako imate bilo kakvih pitanja.

Ako ste dobili više lijeka radioobilježenog Cupryminom nego što ste trebali

Budući da lijekom radioobilježenim Cupryminom rukuje specijalist nuklearne medicine pod strogo kontroliranim uvjetima, postoji vrlo mala šansa za moguće predoziranje. Međutim, u slučaju predoziranja, dobit ćete odgovarajuću terapiju.

Ukoliko imate bilo kakvo pitanje o primjeni Cuprymine, obratite se specijalisti nuklearne medicine koji nadzire postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, i lijekovi radioobilježeni Cupryminom mogu izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svih osoba.

Nakon primjene lijeka radioobilježenog Cupryminom doći će do isporuke određene količine ionizirajućeg zračenja (radioaktivnosti) koje nosi određeni rizik od raka i razvoja nasljednih mana. U svim slučajevima, rizici od zračenja trebaju biti manji od rizika same bolesti.

Za više informacija, pogledajte uputu o lijeku za pojedini lijek koji će biti radioobilježen.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti svog liječnika, specijalistu nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika specijalista nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cupryminu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije namijenjene su samo za specijaliste.

Cuprymina se ne smije koristiti nakon isteka datuma i vremena navedenog na naljepnici nakon kratice EXP za rok valjanosti.

Cuprymina će se čuvati u originalnom pakiranju koje pruža zaštitu od zračenja.

Ovaj lijek nećete morati čuvati Vi. Cuprymina se čuva pod nadležnošću stručnjaka u odgovarajućim prostorijama. Čuvanje radiofarmaceutika će biti u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne materijale.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cuprymina sadrži

- Djelatna tvar je bakrov (^{64}Cu) klorid. Jedan ml otopine sadrži 925 MBq bakrovog (^{64}Cu) klorida u vrijeme kalibracije (01h00 po srednjeeuropskom vremenu (CET)), što odgovara najmanje 0,25 mikrograma bakra-64. Jedna bočica sadrži radioaktivnost u rasponu od 925 MBq do 2770 MBq što odgovara količini od 0,25-0,75 mikrograma bakra-64. (MBq: megaBekerel, Bekerel je mjerna jedinica za radioaktivnost)
- Ostali sastojci su kloridna kiselina (0,1 M) i voda za injekcije.

Kako Cuprymina izgleda i sadržaj pakiranja

Cuprymina je bistra i bezbojna otopina u staklenoj bočici od 10 ml.

Volumen jedne bočice je u rasponu od 1 do 3 ml otopine (što odgovara 925 do 2770 MBq u vrijeme kalibracije).

Ovaj volumen ovisi o količini lijeka kombiniranog s Cupryminom potrebnog za primjenu od strane specijaliste nuklearne medicine.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu u volframskom ili olovnom spremniku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Località Cavallino 39 A/B

62010 Montecosaro (MC) – Italija

Tel: 0039.0733.229739

Fax: 0039.01733.560352

Email: amministrazione@acompet.it

Proizvođač

ACOM S.r.l.

Località Cavallino

62010 Montecosaro (MC) – Italija

SPARKLE S.r.l

Contrada Calò, snc

73042 Casarano (LE) - Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjeloviti Sažetak opisa svojstava za Cupryminu dostupan je kao zaseban dokument u pakiranju lijeka, s ciljem da zdravstvenim radnicima pruži druge dodatne znanstvene i praktične informacije o korištenju ovog lijeka.

Molimo pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka.