

FLORBETABENO (18F)

União Brasileira de Educação e Assistência

Solução injetável

Cada frasco-ampola pode conter até 12mL de:

Florbetabeno (18F) 300 MBq (8,1 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 600 MBq (16,2 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 900 MBq (24,3 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 1200 MBq (32,4 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 1500 MBq (40,5 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 1800 MBq (48,6 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 2100 MBq (56,7 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 2400 MBq (64,8 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 2700 MBq (72,9 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 3000 MBq (81,0 mCi) na data e horário de calibração
Florbetabeno (18F) 3300 MBq (89,1 mCi) na data e horário de calibração

FLORBETABENO (18F)

Bula para o profissional da saúde

Solução injetável

APRESENTAÇÕES

Forma farmacêutica: Solução injetável.

Cada blindagem contém 01 frasco-ampola.

O Florbetabeno (18F) é fornecido em um frasco de vidro de 14 mL contendo até 12 mL de uma solução de:

300 MBq (8,1 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

600 MBq (16,2 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

900 MBq (24,3 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

1200 MBq (32,4 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

1500 MBq (40,5 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

1800 MBq (48,6 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

2100 MBq (56,7 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

2400 MBq (64,8 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

2700 MBq (72,9 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

3000 MBq (81,0 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

3300 MBq (89,1 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

Frasco multidose armazenado em um recipiente blindado para minimizar a exposição à radiação externa.

No momento da administração, 300 MBq (8,1 mCi) estão contidos em até 10 mL de solução injetável.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola pode conter até 12mL de:

300 MBq (8,1 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

600 MBq (16,2 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

900 MBq (24,3 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

1200 MBq (32,4 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

1500 MBq (40,5 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

1800 MBq (48,6 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

2100 MBq (56,7 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

2400 MBq (64,8 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

2700 MBq (72,9 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

3000 MBq (81,0 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

3300 MBq (89,1 mCi) de Florbetabeno (18F) na data e horário de calibração;

Excipientes: ácido ascórbico, etanol, macrogol 400, e ascorbato de sódio (para ajuste de pH).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O Florbetabeno (18F) é indicado para realização de imagens por tomografia por emissão de pósitrons (PET) do encéfalo para estimar a densidade das placas neuríticas β -amilóide em pacientes adultos com deficiência cognitiva que estão sendo avaliados para a doença de Alzheimer (DA) e outras causas de declínio cognitivo.

Um *scan* negativo para Florbetabeno (18F) indica ausência ou placas neuríticas amiloide esparsas e é inconsistente com uma avaliação neuropatológica diagnóstica de DA no momento da aquisição da imagem; um *scan* negativo reduz a probabilidade de que o declínio da capacidade cognitiva de um paciente é devido à DA. Um *scan* positivo indica placas neuríticas amiloides moderadas a frequentes; exames neuropatológicos demonstraram que esta quantidade de placa neurítica amiloide está presente em pacientes com DA, mas pode também estar presente em pacientes com outros tipos de doenças neurológicas, bem como em pessoas idosas com cognição normal. Florbetabeno (18F) é um complemento para outras avaliações diagnósticas.

Limitações de uso

- Um *scan* positivo não estabelece o diagnóstico de DA ou de qualquer outro distúrbio cognitivo.
- A segurança e eficácia do Florbetabeno (18F) não foram estabelecidas para:
 - o Prever o desenvolvimento de demência ou outras condições neurológicas;
 - o Monitorar respostas às terapias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O Florbetabeno (18F) foi avaliado em três estudos clínicos de braço único (Estudo A-C) que examinaram imagens de adultos com diferentes graus de função cognitiva, incluindo alguns pacientes em fim de vida que concordaram em participar de um programa de doação de cérebro *post mortem*. Os indivíduos foram submetidos à injeção e *scan* de Florbetabeno (18F) e, em seguida, tiveram as imagens interpretadas por profissionais independentes cegados para todas as informações clínicas.

O Padrão da Verdade (*Standard of Truth* - SoT) foi baseado no exame histopatológico usando coloração com prata de Bielschowsky (BSS) de seis regiões do cérebro, avaliadas por um painel de consenso de patologia cegados para todas as informações clínicas (incluindo resultados do *scan* PET). Os resultados de imagem por PET de Florbetabeno (18F) (negativos ou positivos) corresponderam a uma pontuação de placas derivada da histopatologia com base nos critérios do Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* - CERAD) usando contagens de placas neuríticas (Tabela 1). No SoT, o sujeito foi classificado como positivo se em qualquer uma das seis regiões avaliadas as placas neuríticas β -amilóide

foram mais do que esparsas; se em nenhuma das regiões as placas neuríticas β -amilóide foram avaliadas como sendo mais do que esparsas, o sujeito foi classificado como negativo.

Tabela 1. Correlação de contagens de placa neurítica β -amilóide com resultados de imagem.

Contagem de placas	CERAD Score	Resultado PET Florbetabeno (18F)
<1	Nenhum	Negativo
1 - 5	Esparso	
6 - 19	Moderado	Positivo
> 20	Frequentes	

O Estudo A avaliou imagens de PET com Florbetabeno (18F) de 205 indivíduos e comparou os resultados com avaliações *post mortem* da densidade da placa neurítica β -amilóide cerebral em indivíduos que morreram durante o estudo. A idade média foi de 79 anos (variação de 48 a 98 anos) e 52% dos indivíduos eram do sexo masculino. Pela história médica, 137 participantes do estudo tinham DA, 31 tinham outra demência não-DA, 5 tinham demência com corpos de Lewy (DLB), e 32 não tinham evidência clínica de demência. A interpretação de imagens de 82 indivíduos autopsiados foi comparada ao SoT de nível histopatológico dos indivíduos. Três profissionais, depois de passar por treinamento presencial, interpretaram as imagens usando uma metodologia de interpretação de imagens clinicamente aplicável [ver Modo de Usar]. Na autópsia, a categoria de densidade de placa neurítica β -amilóide cerebral dos sujeitos foi: frequente (n = 31); moderada (n = 21); esparsa (n = 17); ou nenhuma (n = 13). Os resultados do Estudo A são apresentados nas Tabelas 2 e 3.

No Estudo B, cinco profissionais independentes cegados foram submetidos ao Treinamento em Mídia Eletrônica na metodologia de interpretação de imagem clinicamente aplicável, e avaliaram imagens dos mesmos 82 sujeitos em final de vida que se inscreveram no Estudo A. O intervalo de tempo entre o *scan* com Florbetabeno (18F) e a morte foi inferior a um ano para 45 pacientes, entre um e dois anos para 23 pacientes, e mais de dois anos para 14 pacientes. Os resultados do Estudo B também podem ser encontrados na Tabela 2 e na Tabela 3.

Tabela 2. Resultados do PET Florbetabeno (18F) pelo Método de Treinamento do Profissional usando BSS como SoT.

Resultado	Treinamento Presencial (Estudo A)		Treinamento mídia eletrônica (Estudo B)	
	n = 82		n = 82	
Sensibilidade (%)	Mediana	98		96
	Faixa de variação	96-98		90 -100
Especificidade (%)	Mediana	80		77
	Faixa de variação	77-83		47-80

Tabela 3. Resultados de leitura corretos e errôneos de Florbetabeno (18F) pelo método de treinamento do profissional.

Resultado	Treinamento Presencial (Estudo A)			Treinamento de mídia eletrônica (Estudo B)				
	Profissional			Profissional				
	1	2	3	4	5	6	7	8
Correto	75	74	75	73	65	71	73	69
Falso negativo	2	1	1	3	1	5	2	0
Falso positivo	5	7	6	6	16	6	7	13

BSS foi o padrão histopatológico da verdade.

O Estudo C avaliou a confiabilidade e reprodutibilidade da metodologia de interpretação de imagem, utilizando o Treinamento em Mídia Eletrônica; 461 imagens de estudos clínicos anteriores, de indivíduos com uma variedade de diagnósticos, foram incluídas. Cinco novos profissionais avaliaram imagens fornecidas aleatoriamente dos sujeitos com SoT (54 indivíduos que foram submetidos a uma autópsia) e sem um SoT (51 indivíduos com comprometimento cognitivo leve, 182 sujeitos com DA, 35 sujeitos com outras demências, 5 sujeitos com doença de Parkinson e 188 voluntários saudáveis). Entre os 461 indivíduos, a idade média foi de 72 anos (variação de 22 a 98), 197 eram mulheres e 359 eram caucasianos. Os dados de reprodutibilidade da imagem para vários grupos de indivíduos no Estudo C são apresentados na Tabela 4. A concordância entre todos os 5 leitores teve um coeficiente *kappa* de 0,79 (IC 95% 0,77, 0,83). As características de desempenho em 54 indivíduos com SoT foram semelhantes aos medidos nos Estudos A e B. Além disso, a reprodutibilidade intra-leitor foi avaliada a partir de 46 imagens (10%); a porcentagem de concordância intra-leitor para os 5 leitores variou de 91% a 98%.

Tabela 4. Reprodutibilidade dos resultados da varredura entre profissionais em vários grupos de indivíduos.^a

Grupo de Sujeitos por Status Cognitivo e padrão de Verdade (SoT)	Scan Positivo n ^b	Kappa (IC 95%)	Porcentagem de <i>scans</i> com acordo entre leitores		
			3 de 5 profissionais concordaram	4 de 5 profissionais concordaram	5 de 5 profissionais concordaram
Todos os sujeitos (n = 454)	212	0,80 (0,77, 0,83)	6	15	78
Sujeitos sem SoT (n = 394)	175	0,80 (0,77, 0,83)	6	15	79
Sujeitos com SoT (n = 60)	37	0,75 (0,67, 0,83)	10	15	75
DA (n = 176)	139	0,77 (0,72, 0,81)	7	10	83
HV (n = 188)	26	0,55 (0,49, 0,58)	7	15	77
MCI (n = 50, todos sem SoT)	28	0,84 (0,75, 0,92)	0	20	80
Outras demências (n = 40)	18	0,65 (0,55, 0,74)	8	33	60

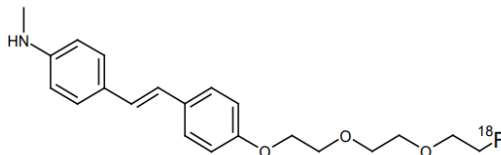
^aOs indivíduos com falta de interpretação do *scan* (2 a 6% por grupo) foram excluídos das análises. ^bÉ mostrado o número médio de *scans* interpretados como positivas entre os 5 profissionais para cada grupo de assuntos listados na primeira coluna. Doença de Alzheimer (DA), comprometimento cognitivo leve (MCI), voluntário saudável (HV). Outras demências incluem DLB, demência do lobo fronto-temporal, demência vascular e demência associada à DP.

Referências bibliográficas

- Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, Hiemeyer F, Wittemer-Rump SM, Seibyl J, Reiningger C, Sabri O; Florbetaben Study Group. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):424-35. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70077-1. Epub 2011 Apr 8.
- Bullich S, Roe-Vellve N, Marquie M, Landau SM, Barthel H, Villemagne VL, Sanabria A, Tartari JP, Sotolongo-Grau O, Dore V, Koglin N, Muller A, Perrotin A, Jovalekic A, De Santi S, Tarraga L, Stephens AW, Rowe CC, Sabri O, Seibyl JP, Boada M. Early detection of amyloid load using 18F-florbetaben PET. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Mar 27;13(1):67. doi: 10.1186/s13195-021-00807-6.
- Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, Shields T, Perrotin A, Gismondi R, Bullich S, Jovalekic A, Raffa N, Pasquier F, Semah F, Dubois B, Habert MO, Wallon D, Chastan M, Payoux P; NEUUS in AD study group; Stephens A, Guedj E. Added value of 18F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*. 2018 Mar;14(3):293-305. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.009. Epub 2017 Nov 4.
- Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, Senda K, Murayama S, Ishii K, Takao M, Beach TG, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B, Ironside JW, Catafau AM, Stephens AW, Mueller A, Koglin N, Hoffmann A, Roth K, Reiningger C, Schulz-Schaeffer WJ; Florbetaben Phase 3 Study Group. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015 Aug;11(8):964-74. doi: 10.1016/j.jalz.2015.02.004. Epub 2015 Mar 28.
- Ong KT, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, Lamb F, Langdon N, Catafau AM, Stephens AW, Seibyl J, Dinkelborg LM, Reiningger CB, Putz B, Rohde B, Masters CL, Rowe CC. Abeta imaging with 18F-florbetaben in prodromal Alzheimer's disease: a prospective outcome study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):431-6. doi: 10.1136/jnnp-2014-308094. Epub 2014 Jun 26.
- Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, Ishii K, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B, Ironside JW, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Bullich S, Mueller A, Koglin N, Schulz-Schaeffer WJ, Hoffmann A, Sabbagh MN, Stephens AW, Sabri O. Impact of Training Method on the Robustness of the Visual Assessment of 18F-Florbetaben PET Scans: Results from a Phase-3 Study. *J Nucl Med*. 2016 Jun;57(6):900-6. doi: 10.2967/jnumed.115.161927. Epub 2016 Jan 28.
- Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, O'Keefe G, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Chan JG, Reiningger CB, Fels L, Putz B, Rohde B, Masters CL, Rowe CC. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*. 2011 Aug;52(8):1210-7. doi: 10.2967/jnumed.111.089730. Epub 2011 Jul 15. PMID: 21764791.
- Villemagne VL, Mulligan RS, Pejoska S, Ong K, Jones G, O'Keefe G, Chan JG, Young K, Tochon-Danguy H, Masters CL, Rowe CC. Comparison of 11C-PiB and 18F-florbetaben for Aβ imaging in ageing and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun;39(6):983-9. doi: 10.1007/s00259-012-2088-x. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22398958.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O Florbetabeno (18F) é um agente de imagem molecular que se liga a placas β-amilóides no cérebro, e é destinado ao uso com imagens PET. Quimicamente, o Florbetabeno (18F) é descrito como 4 - [(E) -2- (4- {2- [2- (2- [18F] fluoroetoxi) etoxi} fenil) vinil] -N-metilalanina. O peso molecular é 358,45 e a fórmula estrutural é:



O Florbetabeno (18F) é um agente diagnóstico radioativo estéril, apirogênico, para injeção intravenosa. A solução é fornecida pronta para uso. Cada mL contém até 3 microgramas e 50 a 5000 MBq / mL (1,4 a 135 mCi / mL) de Florbetabeno (18F), 4,4 mg de ácido ascórbico, 118 mg de etanol, 200 mg de macrogol 400, 28,8 mg de ascorbato de sódio. O pH da solução é entre 4,5 e 7.

O Florbetabeno (18F) é radiomarcado com Flúor-18 (F18) que decai por emissão de pósitron (B+) para Oxigênio-18 e tem meia-vida de 109,8 minutos. Os principais fótons úteis para diagnóstico por imagem são o par coincidente de fótons gama com 511 keV resultante da interação do pósitron emitido com um elétron.

Mecanismo de Ação

O Florbetabeno (18F) é um derivado de estilbeno marcado com F18, que se liga a placas β-amilóides no cérebro. O isótopo F18 produz um sinal de pósitron que é detectado por um scanner PET. Experimentos de ligação *in vitro* do 3H-Florbetabeno revelam dois sítios de ligação (*K_d* de 16 nM e 135 nM) em homogeneizados de córtex frontal de pacientes com DA. A ligação do Florbetabeno (18F) às placas β-amilóide em seções cerebrais post-mortem de pacientes com DA usando autorradiografia se correlaciona tanto com métodos imunistoquímicos quanto com impregnação por prata de Bielschowsky. O Florbetabeno (18F) não se liga à tau ou α-sinucleína no tecido de pacientes com DA. Nem o Florbetabeno (18F) nem o não radioativo Florbetabeno (19F) se ligam aos depósitos AT8 positivos de tau no tecido cerebral de pacientes com demência frontotemporal (DFT), usando autorradiografia e imunohistoquímica, respectivamente.

Farmacodinâmica

Após administração intravenosa, o Florbetabeno (18F) atravessa a barreira hematoencefálica e mostra retenção diferencial em regiões do cérebro que contêm depósitos β-amilóide. As diferenças na intensidade do sinal entre as regiões cerebrais mostram captação de Florbetabeno (18F) específica e inespecífica e são a base para a interpretação de imagens.

Farmacocinética

Dez minutos após a injeção intravenosa de 300 MBq de Florbetabeno (18F) em voluntários humanos, aproximadamente 6% da radioatividade injetada foi distribuída para o cérebro. As concentrações plasmáticas de Florbetabeno (18F) diminuíram em aproximadamente 75% após 20 minutos da injeção e cerca de 90% após 50 minutos. O 18F em circulação durante a janela de imagem de 45 a 130 minutos foi associado principalmente aos metabólitos polares de Florbetabeno. O Florbetabeno (18F) ligou-se às proteínas plasmáticas em 98,5% e foi eliminado do plasma principalmente por via hepatobiliar, com uma meia-vida biológica média de aproximadamente 1 hora. Estudos *in vitro* mostram que o metabolismo do Florbetabeno é predominantemente catalisado por CYP2J2 e CYP4F2. Em 12 horas após a administração, aproximadamente 30% da radioatividade injetada foi excretada na urina. Quase toda a

radioatividade do ¹⁸F foi excretada na urina como metabólitos polares de Florbetabeno (¹⁸F), e apenas vestígios de Florbetabeno (¹⁸F) foram detectados. Em estudos *in vitro* usando microssomas de fígado humano, o Florbetabeno não inibiu as enzimas do citocromo P450 em concentrações presentes *in vivo*.

Toxicologia não clínica

Não foram realizados estudos em animais para avaliar o potencial carcinogênico do Florbetabeno.

O Florbetabeno não demonstrou potencial mutagênico em um ensaio de mutação bacteriana *in vitro* (teste de Ames) usando cinco cepas de *Salmonella typhimurium* e uma cepa de *Escherichia coli*, ou em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica usando linfócitos periféricos humanos na ausência e presença de um ativador metabólico.

Nenhum estudo sobre o comprometimento da fertilidade masculina ou feminina e desempenho reprodutivo foi conduzido em animais.

Dosimetria

As doses estimadas de radiação absorvida para adultos com a injeção intravenosa de Florbetabeno (¹⁸F) são mostradas na Tabela 5.

Tabela 5. Doses estimadas de radiação absorvida da injeção intravenosa de Florbetabeno (¹⁸F).

Órgão/tecido	Dose média de radiação absorvida por unidade de atividade administrada [mcGy / MBq]
Adrenais	13
Cérebro	13
Mamas	7
Parede da vesícula biliar	14
Parede cardíaca	14
Rins	24
Fígado	39
Cólon inferior	35
Pulmões	15
Músculos	10
Células osteogênicas	15
Ovários	16
Pâncreas	14
Medula	12
Pele	7
Intestino delgado	31
Baço	10
Parede estomacal	12
Testículos	9
Timo	9
Tireóide	8
Cólon superior	38
Parede da bexiga urinária	70
Útero	16
Corpo total	11
Dose efetiva (mcSv/MBq)	19

A dose eficaz resultante da administração de 300 MBq (8,1 mCi) de Florbetabeno (¹⁸F) em adultos é 5,8 mSv. O uso de TC para calcular a correção de atenuação para reconstrução de imagens de Florbetabeno (¹⁸F) (como feito em imagens PET/CT) adicionará exposição à radiação. Os *scans* de crânio por TC para diagnóstico usando *scanners* helicoidais administram uma média de dose efetiva de $2,2 \pm 1,3$ mSv. A dose real de radiação depende do operador e do *scanner*. Assim, o total combinado de exposição à radiação pela administração de Florbetabeno (¹⁸F) e subsequente varredura em um aparelho PET / CT é estimado como 8 mSv.

Radiação externa

O coeficiente de kerma no ar da fonte pontual para F18 é $3,74E-17$ Gy $m^2 / (Bq \cdot s)$; este coeficiente foi anteriormente definido como a constante específica de raios gama de $5,7$ R / hr / mCi a 1 cm. A primeira metade do valor da espessura do chumbo para os raios gama de F18 é aproximadamente 6 mmPb. A redução relativa da radiação emitida pelo F18 que resulta de várias espessuras de blindagem de chumbo é mostrada na Tabela 6. O uso de aproximadamente 8 cm de chumbo (Pb) diminuirá a transmissão de radiação (ou seja, exposição) por um fator de cerca de 10.000.

Tabela 6. Atenuação de radiação de raios gama de 511 keV por blindagem de chumbo.

Espessura do escudo de chumbo (Pb) em cm	Coefficiente de atenuação
0,6	0,5
2	0,1
4	0,01
6	0,001
8	0,0001

Fonte: Eckerman KF and A Endo. MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes, 2nd Edition, 2008. Derivado de dados em NCRP Report No. 49. 1998, Apêndice C.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O Florbetabeno (18F), semelhante a outros radiofármacos, contribui para a radiação cumulativa geral de longo prazo do paciente exposto. A exposição cumulativa de longo prazo à radiação está associada a um risco aumentado de câncer. Garanta um manuseio seguro para proteger os pacientes e profissionais de saúde da exposição não intencional à radiação [ver Posologia e Modo de usar].

Risco de má interpretação de imagem e outros erros

Podem ocorrer erros na estimativa da densidade das placas neuríticas β-amilóide do cérebro utilizando Florbetabeno (18F) durante a interpretação da imagem. A interpretação da imagem deve ser realizada independentemente das informações clínicas do paciente. O uso de informações clínicas na interpretação de imagens com Florbetabeno (18F) não foi avaliado e pode levar a erros. Erros também podem ocorrer em casos com atrofia cerebral grave que limita a capacidade de distinguir as substâncias cinzenta e branca nas imagens com Florbetabeno (18F). Erros também podem ocorrer devido a artefatos que resultem em distorção da imagem. Os resultados do exame com Florbetabeno (18F) são indicativos da presença de placas neuríticas β-amilóides cerebrais apenas no momento da aquisição da imagem e um resultado negativo não impede o desenvolvimento de placas β-amilóides neuríticas cerebrais no futuro.

Pacientes pediátricos

Florbetabeno (18F) não é indicado para uso em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Dos 872 indivíduos em estudos clínicos do Florbetabeno (18F), 603 (69%) tinham 65 anos ou mais, enquanto 304 (35%) tinham 75 anos ou mais. Nenhuma diferença geral na segurança foi observada entre esses indivíduos e os indivíduos mais jovens.

Gravidez e Amamentação

O florbetabeno (18 F) não é recomendado durante a gravidez (categoria de risco C).

Uso durante a gestação: Não foram realizados estudos em animais nem em mulheres grávidas sobre o uso deste medicamento. A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para o paciente.

Não se sabe se o Florbetabeno (18F) pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Não foram realizados estudos de reprodução animal com Florbetabeno (18F). Todo radiofármaco, incluindo o Florbetabeno (18F), tem potencial para causar danos fetais. A probabilidade de dano fetal depende do estágio de desenvolvimento fetal e a magnitude da dose do radiofármaco.

O Florbetabeno (18F) deve ser administrado a uma mulher grávida apenas se for claramente necessário. Avalie a possibilidade de gravidez antes de administrar Florbetabeno (18F) a uma mulher em idade fértil.

Instrua as pacientes a informar seu médico ou profissional de saúde se estiverem grávidas ou amamentando.

Não se sabe se o Florbetabeno (18F) é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de exposição à radiação para lactantes, evite o uso do medicamento durante a amamentação ou interrompa temporariamente a amamentação por 24 horas (> 10 meias-vidas de decomposição radioativa para o Isótopo F 18) após a administração do Florbetabeno (18F). Se a amamentação for interrompida, a paciente deve bombear e descartar seu leite e usar fontes alternativas de nutrição (por exemplo, leite materno armazenado ou fórmula infantil) por 24 horas após a administração do Florbetabeno (18F).

Informar as pacientes que estão amamentando para usar fontes alternativas de nutrição infantil (por exemplo, leite materno armazenado ou fórmula infantil) por 24 horas (> 10 meias-vidas de decaimento radioativo para o isótopo F 18) após a administração do radiofármaco.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa em pacientes para estabelecer até que ponto, se houver, o uso concomitante de medicamentos pode alterar os resultados de imagem do Florbetabeno (18F).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o Florbetabeno (18F) em temperatura ambiente de 25 °C; transporte permitido de 2 °C a 42 °C.

O produto não contém conservantes. Armazene o Florbetabeno (18F) dentro do recipiente original ou blindagem equivalente.

O Florbetabeno (18F) não deve ser diluído.

Esta preparação é aprovada para uso por pessoas sob licença pela Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Número do lote, datas e horários de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Solução límpida, incolor ou levemente amarelada, livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Para a observação do aspecto do medicamento, levar em consideração os princípios de proteção radiológica (tempo, barreira e distância).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de Florbetabeno (18F) é 300 MBq (8,1 mCi), dose máxima de 30 mcg em massa, administrada por via intravenosa em bolus (6 seg / mL) em um volume total de até 10 mL.

Florbetabeno (18F) está disponível em frascos multidoses de 12 mL contendo uma solução límpida em uma dosagem de 50 a 5000 MBq / mL (1,4 para 135 mCi / mL). No momento da administração, 300 MBq (8,1 mCi) estão contidos em até 10 mL de solução injetável.

O Florbetabeno (18F) é um medicamento radioativo e deve ser tratado com medidas de segurança adequadas para minimizar a exposição à radiação durante a administração.

Use luvas impermeáveis e proteção eficaz, incluindo protetores de seringa de vidro plumbífero, durante o manuseio e administração do Florbetabeno (18F).

O produto não utilizado e sua embalagem primária somente podem ser descartados após o decaimento a níveis seguros, conforme normas da CNEN.

As blindagens devem ser devolvidas ao fabricante do medicamento, sem o símbolo internacional de radiação ionizante.

Radiofármacos, incluindo o Florbetabeno (18F), devem ser usados apenas por profissionais qualificados e com experiência no uso seguro e manuseio de materiais radioativos.

Instruções de dosagem e administração recomendadas

Inspecione o radiofármaco antes da administração e não use se contiver partículas.

Use técnicas assépticas e de proteção radiológica para retirar e administrar o Florbetabeno (18F).

Meça a atividade do Florbetabeno (18F) com um calibrador de dose imediatamente antes da injeção.

Não dilua o Florbetabeno (18F).

A injeção deve ser intravenosa.

A fim de evitar irradiação como resultado de extravasamento local, bem como artefatos de imagem, verifique a permeabilidade do cateter com uma injeção de solução salina antes da administração de Florbetabeno (18F).

Recomenda-se a injeção (6 seg / mL) em uma grande veia do braço, seguida por um *flush* de solução salina de aproximadamente 10 mL.

Descarte o produto não utilizado de maneira segura, em conformidade com os regulamentos aplicáveis.

Diretrizes de aquisição de imagens

Adquira imagens PET ao longo de 15 a 20 minutos, começando 45 a 130 minutos após a injeção de Florbetabeno (18F). Mantenha o paciente em decúbito dorsal com a cabeça posicionada centralizando o encéfalo, incluindo o cerebelo, no campo de visão do *scanner* do PET. Reduzir o movimento da cabeça com fita ou outros apoios de cabeça, se necessário. A reconstrução deve incluir correção de atenuação com tamanhos de *pixel* transaxial resultante entre 2 e 3 mm.

Exibição e interpretação de imagens

As imagens de Florbetabeno (18F) devem ser interpretadas apenas por profissionais que concluírem com sucesso o treinamento fornecido pelo fabricante, seja por mídia eletrônica ou presencialmente. O objetivo da imagem com Florbetabeno (18F) é estimar a densidade das placas neuríticas β -amilóide na substância cinzenta do cérebro, não para fazer um diagnóstico clínico. A interpretação da imagem é realizada independentemente das características clínicas do paciente e depende do reconhecimento da imagem característica em certas regiões do cérebro.

As imagens do PET devem ser exibidas na orientação transaxial usando escala de cinza ou escala de cinza inversa. Os planos sagital e coronal podem ser usados para fins de orientação adicional. Imagens de TC ou RM podem ser úteis para referência anatômica. No entanto, a avaliação visual deve ser realizada usando os planos axiais de acordo com a metodologia recomendada.

Interpretação de imagens

A interpretação das imagens é feita comparando visualmente a atividade na substância cinzenta cortical com a atividade na substância branca adjacente. Regiões exibidas nas imagens do PET que "anatomicamente" correspondem às estruturas da substância branca (por exemplo, a substância branca cerebelar ou esplênio) devem ser identificadas para ajudar na orientação. As imagens devem ser vistas e avaliadas de forma sistemática, começando pelo cerebelo e subindo através dos lobos temporais e frontal, o córtex cingulado posterior / pré-cúneo e os lobos parietais. Para se considerar uma região cortical de substância cinzenta como mostrando 'absorção do traçador', a maioria das fatias da respectiva região deve ser afetada.

Para cada paciente, a avaliação da imagem do PET é categorizada como "β-amilóide positiva" ou "β-amilóide negativa". Essa determinação é baseada na avaliação da captação do traçador na substância cinzenta das quatro regiões do cérebro a seguir: lobos temporais, lobos frontais, córtex cingulado posterior / pré-cúneo, e lobos parietais; de acordo com "regras para avaliação" [ver Advertências e Precauções]:

- β-amilóide negativo - a captação do traçador (ou seja, a intensidade do sinal) na substância cinzenta é menor do que na substância branca em todas as quatro regiões do cérebro (sem deposição de β-amilóide).
- β-amilóide positivo - área (s) menor (es) de captação do traçador igual ou superior à presente na extensão da substância branca se estendendo além da borda da substância branca para a margem cortical externa, envolvendo a maioria das fatias compreendidas em pelo menos uma das quatro regiões cerebrais (deposição de β-amilóide "moderada"); ou, uma grande área confluyente de captação do traçador igual ou superior do que aquela presente na substância branca, estendendo-se além da borda da substância branca até a margem cortical externa e envolvendo a região inteira, incluindo a maioria das fatias de pelo menos uma das quatro regiões do cérebro (deposição β-amilóide "pronunciada"). Não há correlação clínica ou histopatológica conhecida distinguindo deposição de β-amilóide "moderada" de "pronunciada".

Exemplos de *scans* positivos e negativos para cada uma das quatro regiões do cérebro estão ilustrados na Figura 1.

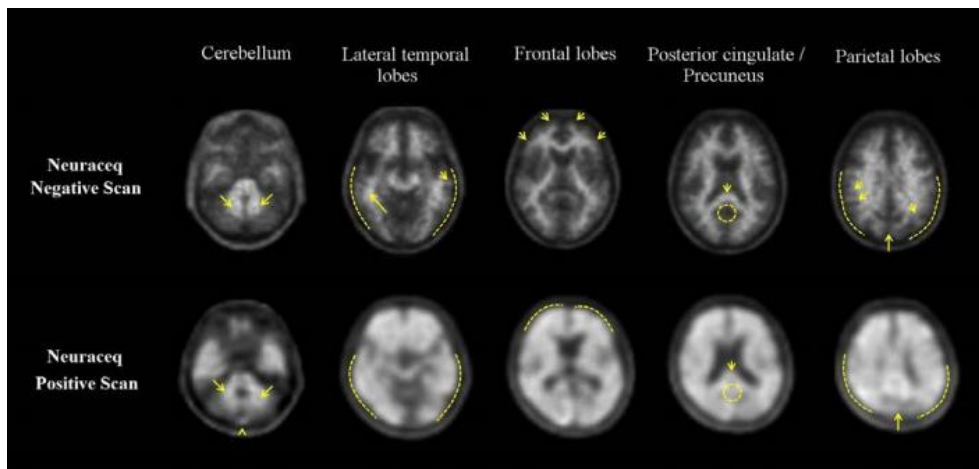


Figura 1. Visão axial de *scans* PET negativos (linha superior) e positivos (linha inferior) para Florbetabeno (18F). Cerebelo: um contraste entre a substância branca (setas) e a substância cinzenta é visto tanto em *scans* negativos quanto positivos. Pode ser observada captação extracerebral do traçador no couro cabeludo e no seio sagital posterior (ponta de seta). Lobos temporais laterais: A aparência espiculada ou "montanhosa" da substância branca (setas) é vista no *scan* negativo, e o sinal radioativo não atinge a borda externa do cérebro (linha tracejada) devido à menor captação do traçador na substância cinzenta. O *scan* positivo mostra uma

imagem com aparência lisa e “arredondada” da borda externa do parênquima cerebral (linha tracejada) devido à captação do radiofármaco na substância cinzenta. Lobos frontais: No *scan* negativo, a substância branca é vista com aparência espiculada nos lobos frontais (setas). No *scan* positivo a captação do radiofármaco nessas regiões tem uma aparência lisa e “achatada” devido ao sinal de substância cinzenta aumentado (linha tracejada). Cíngulo posterior / pré-cúneo: de maneira adjacente e posterior ao esplênio (seta), essas regiões aparecem como uma abertura hipointensa (círculo) no *scan* negativo, enquanto esta abertura é “preenchida” (círculo) no *scan* positivo. Lobos parietais: no *scan* negativo, a linha média entre os lobos parietais pode ser facilmente identificada (seta longa); a substância branca tem uma aparência espiculada (seta curta) com baixo sinal próximo à borda externa do cérebro (linha tracejada). No *scan* positivo, a linha média entre os lobos parietais é muito mais fina. As áreas corticais são “preenchidas” e têm uma aparência lisa à medida que a absorção do traçador se estende até a borda externa do cérebro.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como os ensaios clínicos são realizados em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas observadas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir a taxa observada em prática clínica.

O perfil de segurança geral do Florbetabeno (18F) é baseado em dados de 978 administrações de Florbetabeno (18F) a 872 indivíduos e 12 indivíduos que receberam apenas veículo. Nenhuma reação adversa grave relacionada à administração de Florbetabeno (18F) foi observada. As reações adversas medicamentosas mais frequentemente observadas em indivíduos recebendo Florbetabeno (18F) foram reações no local da injeção, consistindo em eritema, irritação e dor. Todas as reações adversas foram de gravidade leve a moderada, e de curta duração. As reações adversas notificadas com mais frequência (ocorrendo em pelo menos 0,5% dos indivíduos) durante os ensaios clínicos com Florbetabeno (18F) são mostradas na Tabela 7.

Tabela 7. Reações adversas mais frequentes.

Reação adversa ao medicamento	n (%)
Eritema no local de injeção / aplicação	17 (1,7)
Irritação no local de injeção	12 (1,2)
Dor no local da injeção	38 (3,9)

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdosagem farmacológica de Florbetabeno (18F) é improvável, dadas as doses relativamente baixas utilizadas para fins diagnósticos.

No caso de administração de uma superdosagem de radiação com Florbetabeno (18F), a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida pelo aumento da eliminação do radionuclídeo do corpo pela indução de micção frequente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Produto autorizado sob notificação isenta de registro pela ANVISA, conforme ofício nº 7100563213, expediente 3778146/21-4.

Resp. Técnico: Frederico Guevara Werlang CRF-RS:14633

União Brasileira de Educação e Assistência.

Av. Ipiranga, 6690, prédio 63 - Porto Alegre - RS

CNPJ N.º 88.630.413/0001-09

Indústria Brasileira

SAC: (51) 99682 0645

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

IND.BUL-002 VERO.0

