

## INFORMAÇÃO TÉCNICA AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

### Florbetabeno (18 F)

#### 1. NOME DO PRODUTO

Florbetabeno (18 F)

296 a 9957 MBq em solução injetável.

#### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O frasco do produto contém de 296 a 9957 MBq de Florbetabeno (18 F) na hora de referência, sendo no máximo 10 mL por frasco-ampola.

O flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) decai para oxigênio estável ( $^{18}\text{O}$ ) com uma meia-vida de aproximadamente 110 minutos pela emissão de pósitrons com energia máxima de 634 keV, seguido pela aniquilação dos pósitrons a 511 keV.

##### Excipientes com efeito conhecido

Cada mL de solução contém até 1,2 g de etanol e até 33 mg de sódio por dose.

##### Forma Farmacêutica

Solução injetável.

Solução límpida e incolor com pH entre 4,5 e 7,0.

#### 3. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 3.1. Indicações terapêuticas

Este radiofármaco é destinado somente para diagnóstico.

O Florbetabeno é um radiofármaco indicado para a visualização da densidade da placa neurítica  $\beta$ -amiloide, por Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), no cérebro de doentes adultos com déficit cognitivo, que estão sendo avaliados para Doença de Alzheimer (DA) e a outras causas do déficit cognitivo.

Uma imagem negativa indica placas neuríticas amiloides esparsas ou ausentes e NÃO é consistente com um diagnóstico neuropatológico de DA no momento da aquisição da imagem; um resultado negativo reduz a probabilidade do comprometimento cognitivo do paciente ser devido à DA. Uma imagem positiva indica placas neuríticas amiloides moderadas a frequentes; exames neuropatológicos tem demonstrado que essa quantidade de placas neuríticas amiloides está presente em pacientes com DA, mas também pode estar presente em pacientes com outros

tipos de condições neurológicas, bem como em idosos com cognição normal. O Florbetabeno deve ser utilizado como complemento para outras avaliações diagnósticas. Sobre limitações na interpretação de uma imagem positiva ver seção 3.3.

#### Limitações de Uso

Uma imagem positiva não estabelece o diagnóstico de AD ou qualquer outra desordem cognitiva.

Segurança e eficácia do Florbetabeno não foram estabelecidas para:

- Prever o desenvolvimento de demência ou outras condições neurológicas;
- Monitorar resposta a terapias.

#### Critérios de exclusão de pacientes

São critérios de exclusão de indivíduos: grávidas e lactantes; pacientes com histórico documentado de alergia aos componentes do composto.

Não são candidatos para aquisição de imagens PET amiloide: pacientes com 65 anos ou mais que já cumpram as definições padrão para diagnóstico de DA, uma vez que um exame de PET positivo acrescentaria pouco valor ao diagnóstico; e pacientes assintomáticos ou aqueles com queixa cognitiva, mas sem confirmação clínica de comprometimento.

A imagem com PET amiloide não deve ser utilizada: quando o objetivo for determinar a severidade da demência; quando solicitada unicamente com base no histórico familiar de demência ou na presença de outros fatores de risco, como o gene ApoE-e4 gene; como substituta de testes genéticos para mutações que causam DA; e por motivos não médicos, como seguro de vida, legais ou decisões trabalhistas.

### **3.2. Posologia e método de administração**

Florbetabeno (18 F) deve ser administrado por profissionais da área da saúde devidamente qualificados.

A imagem PET deve ser interpretado apenas por profissionais médicos devidamente treinados em Medicina Nuclear.

#### Posologia

A dose recomendada para um adulto é de 300 MBq (8,1 mCi), sendo a dose máxima recomendada de 30 µg. A dose pode ser ajustada para pacientes com obesidade, ou segundo o tipo de equipamento de imagem utilizado e o modo de aquisição.

## Populações especiais

### *Insuficiência renal e hepática*

Florbetabeno (18F) não foi estudado em pacientes com insuficiência renal e hepática. Deve ser ter cuidado com a atividade a ser administrada, pois pode ocorrer um aumento da exposição à radiação nestes pacientes.

### *Idosos*

Dos 872 participantes em estudos clínicos com Florbetabeno (18F), 603 (69%) tinham 65 anos ou mais, enquanto 304 (35%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança entre esses participantes e os mais jovens.

### *População pediátrica*

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

## Método de Administração

Florbetabeno (18 F) deve ser administrado lentamente por via intravenosa (bolus de 6 sec/mL) em um volume total de até 10 mL.

Verificar se há partículas na solução e não administrar caso haja, e usar técnicas assépticas e blindagem para retirar e administrar a solução de Florbetabeno (18 F);

NÃO diluir o Florbetabeno (18 F);

O frasco de Florbetabeno (18 F) é para uso multidoso;

Medir a atividade de Florbetabeno (18 F), utilizando um calibrador de dose, tanto imediatamente antes quanto imediatamente após a injeção;

Verificar o acesso com salina antes da injeção para garantir que não extravase e cause artefatos de imagem;

Recomenda-se a injeção em uma veia calibrosa do antebraço, seguida de um flush de 10 mL de solução salina;

Descartar produtos contaminados de acordo com normas de radioproteção.

## **3.3. Aquisição e interpretação das imagens**

### Aquisição de Imagem

As imagens de PET com Florbetabeno (18F) devem ser adquiridas de 15 a 20 minutos, iniciando de 45 a 130 minutos após a injeção do radiofármaco. Manter o paciente em posição supinada, com a cabeça posicionada de forma a centralizar o cérebro, incluindo o cerebelo, no campo de visão do tomógrafo PET. Reduzir o movimento da cabeça com fita ou outros suportes flexíveis,

se necessário. A reconstrução deve incluir correção de atenuação, resultando em tamanhos de pixel transaxiais entre 2 mm e 3 mm.

### Visualização e Interpretação das imagens

As imagens de Florbetabeno (18F) devem ser interpretadas apenas por profissionais devidamente treinados.

O objetivo da interpretação das imagens de Florbetabeno (18F) é estimar a densidade de placas neuríticas de  $\beta$ -amiloide na substância cinzenta cerebral, e não estabelecer um diagnóstico clínico. A interpretação das imagens é realizada de forma independente das características clínicas do paciente e baseia-se no reconhecimento de padrões em determinadas regiões do cérebro.

As imagens de PET devem ser exibidas na orientação transaxial, em escala de cinza ou escala de cinza invertida. Os planos sagital e coronal podem ser utilizados como complemento para orientação adicional. Imagens de CT ou RMI podem ser úteis como referência anatômica. Entretanto, a avaliação visual deve ser realizada principalmente nos planos axiais, de acordo com a metodologia de leitura recomendada.

A interpretação das imagens é feita comparando-se visualmente a atividade na substância cinzenta cortical com a atividade na substância branca adjacente. Regiões mostradas nas imagens de PET que correspondem anatomicamente a estruturas de substância branca (por exemplo, substância branca cerebelar ou esplênio) devem ser identificadas para auxiliar na orientação do leitor. As imagens devem ser analisadas de maneira sistemática, começando pelo cerebelo e avançando pelas regiões do lobo temporal lateral, lobos frontais, córtex cingulado posterior/precúneo e lobos parietais. Para que uma região cortical da substância cinzenta seja considerada com “captante”, a maioria dos cortes dessa região deve estar envolvida.

Para cada paciente, a avaliação da imagem de PET deve ser classificada como “ $\beta$ -amilóide-positivo” ou “ $\beta$ -amilóide-negativo”. Essa determinação baseia-se na avaliação da captação do traçador na substância cinzenta das seguintes regiões cerebrais: lobos temporais, lobos frontais, córtex cingulado posterior/precúneo e lobos parietais, de acordo com as seguintes regras de avaliação:

- $\beta$ -amilóide negativo: a captação do traçador (intensidade do sinal) na substância cinzenta é menor do que na substância branca em todas as quatro regiões cerebrais (sem depósito de  $\beta$ -amilóide).
- $\beta$ -amilóide positivo: presença de área(s) menores de captação do traçador igual ou superior à da substância branca, estendendo-se além do limite da substância branca até a margem cortical externa e envolvendo a maioria dos cortes de pelo menos uma das quatro regiões cerebrais (“depósito moderado” de  $\beta$ -amilóide), OU presença de uma

grande área confluyente de captação do traçador igual ou superior à da substância branca, estendendo-se além do limite da substância branca até a margem cortical externa e envolvendo toda a região, incluindo a maioria dos cortes de pelo menos uma das quatro regiões cerebrais (“depósito acentuado” de  $\beta$ -amilóide).

Não existe correlação clínica ou histopatológica conhecida que diferencie “depósito moderado” de “depósito acentuado” de  $\beta$ -amilóide.

Exemplos de imagens positivas e negativas para cada uma das quatro regiões cerebrais são apresentados na figura abaixo.

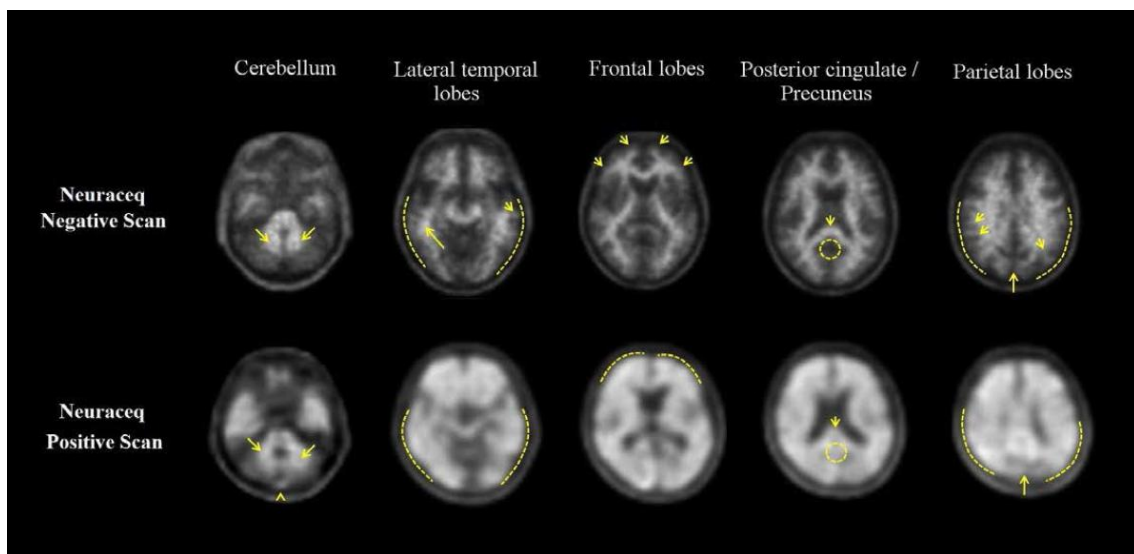


Figura 1: Vista axial de imagens PET negativas (linha superior) e positivas (linha inferior) com Florbetabeno (18F).

No cerebelo, um contraste entre a substância branca (setas) e a substância cinzenta é visto tanto nas imagens negativas quanto nas positivas; a captação extracerebral do marcador no couro cabeludo e no seio sagital posterior (cabeça de seta) pode ser observada. Nos lobos temporais laterais, a aparência espiculada ou "montanhosa" da substância branca (setas) é vista na imagem negativa, e o sinal radioativo não alcança a borda externa do cérebro (linha tracejada) devido à menor captação do marcador na substância cinzenta; a imagem positiva mostra uma aparência "cheia", suave na borda externa do parênquima cerebral (linha tracejada) devido à captação do marcador na substância cinzenta. Nos lobos frontais, a aparência espiculada da substância branca nos lobos frontais (setas) é vista na imagem negativa; na imagem positiva, a captação do marcador nessas regiões tem uma aparência "cheia", suave devido ao aumento do sinal da substância cinzenta (linha tracejada). No cíngulo posterior/precúneo, as regiões adjacentes e posteriores ao esplênio (seta) aparecem como um "buraco" hipo-intenso (círculo) na imagem negativa, enquanto esse buraco está "preenchido" (círculo) na imagem positiva. Nos lobos parietais, a linha média entre os lobos pode ser facilmente identificada (seta longa) na imagem negativa, e a substância branca tem uma aparência espiculada (seta curta) com baixo sinal próximo à borda externa do cérebro (linha tracejada); na imagem positiva, a linha média

entre os lobos parietais é muito mais fina, e as áreas corticais estão "preenchidas" e apresentam uma aparência suave à medida que a captação do marcador se estende até a borda externa do cérebro.

Algumas varreduras podem ser difíceis de interpretar devido a ruído da imagem, atrofia com adelgaçamento do córtex ou borramento da imagem. Se uma imagem de tomografia computadorizada (CT) coadquirida estiver disponível, ela pode ser utilizada para esclarecer a relação entre a captação do Florbetabeno (18F) e a anatomia da substância cinzenta.

### 3.4. Dosimetria

Os valores estimados de dose absorvida por adultos após a administração intravenosa de Florbetabeno (18F) são apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 1: Doses estimadas de radiação absorvida para a injeção intravenosa de Florbetabeno (18 F).**

Órgão/Tecido	Dose média de radiação absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)
Adrenais	0,0130
Baço	0,0102
Bexiga urinária (parede)	0,0695
Células Osteogênicas	0,0148
Cérebro	0,0125
Coração (parede)	0,0139
Estômago (Parede)	0,0116
Fígado	0,0386
Intestino delgado	0,0314
Intestino grosso inferior (parede)	0,0351
Intestino grosso superior (parede)	0,0382
Mamas	0,0074
Medula óssea	0,0122
Músculo	0,00948
Ovários	0,0156
Pâncreas	0,0139
Pele	0,00689
Pulmões	0,0148
Rins	0,0238
Testículos	0,00913
Timo	0,00892
Tireoide	0,00842
Útero	0,0163
Vesícula biliar (parede)	0,1370
Corpo inteiro	0,0110
<b>Dose Efetiva (µSv/MBq)</b>	<b>0,0193</b>

A dose efetiva resultante da administração de 300 MBq (8,1 mCi) de Florbetabeno (18F) em adultos é de 5,8 mSv. O uso de uma tomografia computadorizada (CT) para calcular a correção

de atenuação na reconstrução das imagens do Florbetabeno (18F) (como realizado em exames PET/CT) aumenta a exposição à radiação. Exames diagnósticos de CT de crânio utilizando tomógrafos helicoidais administram, em média, uma dose efetiva de 2,2 mSv  $\pm$  1,3 mSv (CRCPD Publication E-07-2, 2007). A dose real de radiação depende do operador e do equipamento. Portanto, a exposição total combinada de radiação proveniente da administração de Florbetabeno (18F) e do exame subsequente em um scanner PET/CT é estimada em 8 mSv.

### **3.5. Contraindicações**

Hipersensibilidade a substância ativa ou qualquer outro excipiente listado na seção 5.1.

### **3.6. Advertências e precauções para uso**

#### Justificativa do risco/benefício individual

Para cada paciente, a exposição à radiação deve ser justificável em razão do provável benefício. A atividade administrada em todos os casos deve ser a mais baixa possível, mas que permita a obtenção da informação diagnóstica requerida.

O Florbetabeno (18F), assim como outros radiofármacos, contribui para a exposição cumulativa de radiação a longo prazo do paciente. A exposição cumulativa de radiação a longo prazo está associada a um aumento do risco de câncer. Garanta o manuseio seguro para proteger pacientes e profissionais de saúde da exposição acidental à radiação (ver seção 6).

#### Risco de Interpretação Incorreta da Imagem e Outros Erros

Podem ocorrer erros na estimativa da densidade de placas neuríticas de  $\beta$ -amilóide cerebral pelo Florbetabeno (18F) durante a interpretação das imagens (ver seção 4.4). A interpretação das imagens deve ser realizada de forma independente das informações clínicas do paciente. O uso de informações clínicas na interpretação das imagens do Florbetabeno (18F) não foi avaliado e pode levar a erros. Erros também podem ocorrer em casos de atrofia cerebral severa, que limita a capacidade de distinguir matéria cinzenta e branca no exame com Florbetabeno (18F). Além disso, erros podem ocorrer devido a artefatos de movimento que causam distorção das imagens. Os resultados do exame com Florbetabeno (18F) indicam apenas a presença de placas neuríticas de  $\beta$ -amilóide no momento da aquisição da imagem, e um resultado negativo não impede o desenvolvimento futuro de placas neuríticas de  $\beta$ -amilóide no cérebro.

#### Insuficiência renal e hepática

A relação custo-benefício deve ser cuidadosamente avaliada para estes pacientes em função da possibilidade de aumento da exposição à radiação.

#### População pediátrica

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

#### Após o procedimento

Os pacientes devem ser orientados a urinar com frequência após o procedimento para reduzir a exposição à radiação.

Contato próximo com crianças e gestantes deve restringido durante as 12 horas iniciais após a injeção.

Após a injeção e durante um dia, os pacientes devem ser aconselhados a observar rigorosa higiene com objetivo de reduzir o risco de contaminação de outros indivíduos que compartilham o mesmo sanitário. Os indivíduos devem lavar as mãos minuciosamente sempre após a utilização do sanitário.

#### Alertas específicos

Este medicamento contém até 33 mg de sódio por dose, equivalente a 1,6 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Uma dose de 360 MBq deste medicamento administrada a um adulto que pese 70 kg iria resultar numa exposição de 17 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento na concentração de álcool no sangue de cerca de 2,9 mg/100 mL. Para comparação, num adulto que beba um copo de vinho ou 500 mL de cerveja, a concentração de álcool no sangue será provavelmente cerca de 50 mg/100 mL. Deve-se levar em consideração para pacientes com dependência ao álcool.

A administração concomitante com medicamentos que contenham propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos adversos, em particular em crianças pequenas com baixa ou imatura capacidade metabólica.

### **3.7. Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos em pacientes para avaliar se o uso concomitante de outros medicamentos pode interferir nos resultados das imagens obtidas com Florbetabeno (18F).

### **3.8. Fertilidade, gestação e lactação**

#### Gestação

Não há dados disponíveis sobre o uso de Florbetabeno (18F) em mulheres grávidas para avaliar o risco associado ao medicamento de malformações congênitas graves, aborto espontâneo ou desfechos adversos maternos ou fetais. Estudos de reprodução animal com Florbetabeno (18F) não foram conduzidos. Todos os radiofármacos, incluindo o Florbetabeno (18F), têm potencial para causar danos ao feto, dependendo do estágio do desenvolvimento fetal e da magnitude da dose do radiofármaco. Se estiver considerando a administração de Florbetabeno (18F) a uma

mulher grávida, informe a paciente sobre o potencial de desfechos adversos na gravidez com base na dose de radiação do medicamento e no momento gestacional da exposição.

O risco estimado de base para malformações congênitas graves e aborto espontâneo na população indicada é desconhecido. Todas as gravidezes apresentam um risco de base de defeitos congênitos, perda gestacional ou outros desfechos adversos.

#### Lactação

Não existem dados sobre a presença da injeção de Florbetabeno (18F) no leite humano, sobre seus efeitos na criança amamentada ou sobre os efeitos da injeção de Florbetabeno (18F) na produção de leite. A exposição do lactente ao Florbetabeno (18F) pode ser minimizada pela descontinuação temporária da amamentação. Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados em conjunto com a necessidade clínica da mãe pelo Florbetabeno (18F) e quaisquer potenciais efeitos adversos sobre a criança amamentada decorrentes do Florbetabeno (18F) ou da condição clínica materna subjacente.

Para reduzir a exposição à radiação do lactente, recomenda-se que a mulher em fase de amamentação extraia e descarte o leite materno durante 24 horas após a administração do Florbetabeno (18F).

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

### **3.9. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Florbetabeno (18F) não tem qualquer influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **3.10. Efeitos indesejáveis**

É importante monitorar continuamente o uso e os eventos adversos dos radiofármacos, especialmente à medida que novos radiofármacos aparecem.

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições bastante variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas observadas em ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

O perfil geral de segurança do Florbetabeno (18F) é baseado em dados de 1.090 administrações de Florbetabeno (18F) em 872 indivíduos. Não foram relatadas reações adversas graves relacionadas à administração de Florbetabeno (18F). As reações adversas mais frequentemente observadas em indivíduos que receberam Florbetabeno (18F) (ocorrendo em pelo menos 1% dos indivíduos) foram reações no local da injeção, consistindo em eritema (1,7%), irritação (1,1%)

e dor (3,4). Todas as reações adversas foram de intensidade leve a moderada e de curta duração.

As reações adversas relacionadas aos radiofármacos são comumente leves, reversíveis, sem muita gravidade e geralmente não necessitam de intervenção médica.

A realização de procedimentos com radiação ionizante deve seguir as Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica (CNEN NN 3.01) para garantir a proteção do trabalhador, do ambiente e dos indivíduos do público. Embora não haja limites de dose de radiação para exposições médicas, essas devem ocorrer de forma justificada. Os valores de dose efetiva não representam uma medida de risco associado à administração de radiofármacos, sendo úteis apenas para comparação da exposição à radiação decorrente da administração de diferentes radiofármacos. De modo geral, exames de medicina nuclear (SPECT e PET/CT) envolvem exposição à radiação 10 vezes menor do que exames tomográficos.

Exposição à radiação ionizante está relacionada com indução de câncer e potencial desenvolvimento de defeitos hereditários. Como a dose efetiva é 5,8 mSv, quando a atividade recomendada de 300 MBq (8,1 mCi) é administrada, espera-se que a probabilidade de ocorrência destas reações adversas seja baixa.

A notificação de suspeita de reação adversa é importante. Isso permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do produto. Solicita-se que profissionais da saúde notifiquem qualquer suspeita de reação adversa através do Serviço de Atendimento ao Cliente do fabricante.

### **3.11. Superdose**

Uma overdose farmacológica de Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) é improvável, dado que as doses utilizadas para fins diagnósticos são relativamente baixas.

No caso de administração de uma dose excessiva de radiação com Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ), a dose absorvida pelos órgãos do paciente deve ser reduzida aumentando a eliminação do radionuclídeo do corpo, por meio da indução de micções frequentes.

## **4. PROPRIEDADES FARMACOTERAPÊUTICAS**

### **4.1. Propriedades farmacodinâmicas**

O Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) não apresenta ação terapêutica; seu uso é para diagnóstico apenas.

Grupo farmacoterapêutico: preparações radiofarmacêuticas, sistema nervoso central.

Código ATC: V09AX06.

Mecanismo de ação

O Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) é um derivado de estilbeno marcado com flúor-18, que se liga às placas de  $\beta$ -amilóide no cérebro. O isótopo flúor-18 produz um sinal de pósitron que é detectado por um tomógrafo PET. Experimentos *in vitro* com  $^3\text{H}$ -florbetabeno revelam dois sítios de ligação ( $K_d$  de 16 nM e 135 nM) em homogeneizados do córtex frontal de pacientes com doença de Alzheimer (DA). A ligação do Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) às placas de  $\beta$ -amilóide em seções cerebrais pós-morte de pacientes com DA, utilizando autorradiografia, correlaciona-se tanto com colorações imunohistoquímicas quanto com colorações de prata de Bielschowsky. O Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) não se liga à proteína tau ou à  $\alpha$ -sinucleína em tecidos de pacientes com DA. Nem o Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) nem o Florbetabeno ( $^{19}\text{F}$ ) não radioativo se ligam a depósitos de proteína tau positivos para AT8 em tecido cerebral de pacientes com demência frontotemporal (DFT), utilizando autorradiografia e imunohistoquímica, respectivamente.

#### Efeito farmacodinâmico

Após a administração intravenosa, o Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) atravessa a barreira hematoencefálica e apresenta retenção diferencial em regiões cerebrais que contêm depósitos de  $\beta$ -amilóide. As diferenças na intensidade do sinal entre regiões cerebrais que apresentam captação específica e não específica do Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) constituem a base para o método de interpretação das imagens.

#### **4.2. Propriedades farmacocinéticas**

Dez minutos após a administração intravenosa em bolus de 300 MBq (8,1 mCi) de Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) em voluntários humanos, aproximadamente 6% da radioatividade injetada foi distribuída para o cérebro. As concentrações plasmáticas de Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) diminuíram cerca de 75% aos 20 minutos pós-injeção e aproximadamente 90% aos 50 minutos. O flúor-18 em circulação durante o período de imagem de 45 a 130 minutos está principalmente associado a metabólitos polares do Florbetabeno. Cerca de 98,5% de Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) liga-se às proteínas plasmáticas e é eliminado do plasma principalmente via hepatobiliar, com meia-vida biológica média de aproximadamente 1 hora. Estudos *in vitro* mostram que o metabolismo do Florbetabeno é predominantemente catalisado pelas enzimas CYP2J2 e CYP4F2. Doze horas após a administração, aproximadamente 30% da radioatividade injetada é excretada na urina. Quase toda a radioatividade flúor-18 na urina é excretada como metabólitos polares do Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ); apenas quantidades vestigiais de Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) foram detectadas.

O Florbetabeno não inibiu as enzimas do citocromo P450 nas concentrações presentes *in vivo* em estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos.

#### Meia-vida

A meia-vida física do Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) equivale a meia-vida radioativa do flúor-18, que é aproximadamente 110 minutos.

A meia-vida biológica média do Florbetabeno ( $^{18}\text{F}$ ) é de aproximadamente 1 hora.

### Insuficiência renal/hepática

A farmacocinética em pacientes com insuficiência renal e hepática não foi caracterizada.

### **4.3. Dados pré-clínicos de segurança**

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

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

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

### **4.4. Eficácia clínica e segurança**

Foi realizado um estudo de referência com 31 pacientes em fase terminal, com o objetivo de avaliar o desempenho do Florbetabeno (18F) na detecção da densidade de placas neuríticas corticais (inexistente ou difusa *versus* moderada ou frequente), conforme os critérios CERAD. Os resultados do exame PET foram comparados com a densidade máxima de placas neuríticas medida nas seções do giro frontal médio, giros temporal médio e superior, lobo parietal inferior, hipocampo e outras regiões do cérebro durante a autópsia. O estado cognitivo dos pacientes não pôde ser determinado de forma confiável.

Nos 31 indivíduos, a avaliação cega das imagens PET realizada por três especialistas independentes resultou em uma sensibilidade observada de 100% (IC 95%; 80,5–100%) e especificidade de 85,7% (IC 95%; 67,4–100%). Em uma análise *post-hoc*, a sensibilidade e especificidade da maioria das leituras visuais das imagens PET no nível individual, em comparação à histopatologia em uma população maior (74 pacientes), foram de 97,9% (IC 95%; 93,8–100%) e 88,9% (IC 95%; 77–100%), respectivamente.

A sensibilidade e a especificidade na detecção do depósito de  $\beta$ -amilóide com Florbetabeno (18F) foram ainda investigadas em um estudo adicional, no qual cinco especialistas independentes, treinados por meio de mídia eletrônica, interpretaram imagens de 54 indivíduos acompanhados até a autópsia no estudo de referência. Nesse estudo, os critérios histopatológicos não corresponderam aos critérios CERAD. Os resultados foram inferiores aos do estudo de referência, apresentando uma sensibilidade entre 77,5% e 90% e especificidade entre 62,5% e 85,7%. A concordância entre os avaliadores, medida pelo índice Kappa de Fleiss, variou de 0,68 a 0,87. Ao comparar os resultados do exame PET com a avaliação histopatológica de todos os indivíduos (idêntica à utilizada no estudo de referência inicial e na análise *post-hoc*),

a sensibilidade e a especificidade da leitura da maioria foram de 100% (IC 95%; 89,4–100%) e 71,4% (IC 95%; 52,1–90,8%), respectivamente.

Em um estudo longitudinal, 45 indivíduos com diagnóstico clínico de déficit cognitivo leve (DCL) foram submetidos a exames PET com Florbetabeno (18F) no início do estudo e acompanhados por 24 meses, a fim de avaliar a relação entre as imagens com Florbetabeno (18F) e possíveis alterações no diagnóstico. Dos pacientes com DCL, 29 (64,4%) apresentaram resultados positivos no exame PET com Florbetabeno (18F). No acompanhamento de 24 meses, 19 pacientes (42,2%) evoluíram para doença de Alzheimer. Entre os 29 pacientes com DCL e PET positiva, 19 (65,5%) foram clinicamente classificados como casos de doença de Alzheimer após 24 meses, em comparação com nenhum (0%) dos 16 pacientes com PET negativa. A sensibilidade da PET com Florbetabeno (18F) para detectar a evolução de DCL para doença de Alzheimer foi de 100%, enquanto a especificidade entre os 26 pacientes que não evoluíram foi de 61,5% (IC 95%; 42,8–80,2%), com um índice de probabilidade de positividade da imagem de 2,60 (1,60–4,23).

O desenho deste estudo não permite calcular o risco de progressão do déficit cognitivo leve para doença de Alzheimer clínica.

## **5. PARTICULARIDADES FARMACÊUTICAS**

### **5.1. Lista de excipientes**

Água para injetáveis

Ascorbato de sódio

Ácido ascórbico

Macrogol 400 (Polietilenoglicol 400)

Etanol

### **5.2. Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos.

### **5.3. Prazo de validade**

Florbetabeno (18F) 296-9957 MBq/mL em solução injetável.

12 horas após o horário de referência.

### Em uso

Foi demonstrada a estabilidade química e física em uso para o Florbetabeno (18F) 296-9957 MBq/mL, em solução injetável, de 12 horas após o horário de referência.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/retirada de dose exclua o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

#### **5.4. Precauções especiais de armazenamento**

O armazenamento de radiofármacos deve ser realizado de acordo com a legislação nacional para material radioativo.

#### **5.5. Natureza e conteúdo do frasco**

Florbetabeno (18F) é fornecido em frascos de vidro tipo I, com o máximo de 10 mL, lacrados com rolha bromobutílica estéril.

#### **5.6. Precauções especiais de manuseio de descarte**

##### Informações gerais

Radiofármacos devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoas autorizadas em ambientes clínicos apropriados. O seu recebimento, armazenamento, uso, transferência e descarte estão sujeitos a regras e licenças apropriadas de órgãos oficiais.

Radiofármacos devem ser preparados de modo que satisfaçam tanto os requisitos de radioproteção quanto os requisitos farmacêuticos de qualidade.

Para instruções de uso do produto, veja as seções 3.2 e 3.3.

Se em qualquer momento da preparação deste produto a integridade do frasco for comprometida o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser feitos de tal forma que minimize o risco de contaminação do produto e irradiação do operador. O uso de blindagem adequada é obrigatório.

A administração de radiofármacos coloca outras pessoas em risco em função da radiação externa e/ou contaminação por resíduos de urina, vômito etc. Precauções quanto à radioproteção devem ser tomadas de acordo com as normas locais.

## **6. INSTRUÇÕES PARA PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS**

### Método de preparação

Retirada de dose deve ser realizada sob condições assépticas. Os frascos não devem ser perfurados antes da desinfecção da rolha. A solução deve ser retirada através da rolha utilizando seringa descartável, proteção de chumbo adequada e agulha estéril descartável ou utilizando sistema automático de aplicação.

Se a integridade do frasco estiver comprometida, o produto não deve ser utilizado.

Florbetabeno (18 F) somente deve ser utilizado se o volume de injeção for maior que 0,5 mL. Se o volume de injeção estiver entre 0,5 e 1 mL, somente seringas de volume apropriado devem ser utilizadas (1 mL).

#### Controle de Qualidade

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Somente soluções límpidas, livre de partículas devem ser utilizadas.

#### **DIZERES LEGAIS**

Produto autorizado pela ANVISA, conforme Notificação de Radiofármaco Isento de Registro ofício n° 1147785257 de 27 de agosto de 2025.

Notificado e produzido por:

R2 Soluções em Radiofarmácia LTDA

Rua Capitão Guynemer, S/N, Lote 1A Quadra 18, Mantiquira – Duque de Caxias - RJ

CNPJ N.º: 09.240.065/0003-40

Serviço de Atendimento ao Cliente - SAC: 9 9221 - 5101

Venda sob prescrição.

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.

EM00094