

## INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

$^{18}\text{F}$ -FDG é para uso exclusivo em radiodiagnóstico em Medicina Nuclear.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução límpida, incolor e isotônica para uso injetável.

Administração intravenosa.

Cada frasco contém  $^{18}\text{F}$ -FDG sem conservantes, pH 4,5 a 7,5.

A solução injetável é fornecida em frasco estéril, livre de pirogênio, contendo o volume máximo de 15 mL de solução de  $^{18}\text{F}$ -FDG, conforme a atividade radioativa solicitada:

Atividade: 370 MBq / até 15mL

Atividade: 444 MBq / até 15mL

Atividade: 555 MBq / até 15mL

Atividade: 666 MBq / até 15mL

Atividade: 740 MBq / até 15mL

Atividade: 925 MBq / até 15mL

Atividade: 1110 MBq / até 15mL

Atividade: 1369 MBq / até 15mL

Atividade: 1665 MBq / até 15mL

Atividade: 1702 MBq / até 15mL

Atividade: 1850 MBq / até 15mL

Atividade: 2072 MBq / até 15mL

Atividade: 2553 MBq / até 15mL

Atividade: 3071 MBq / até 15mL

Atividade: 3404 MBq / até 15mL

Atividade: 4292 MBq / até 15mL

Atividade: 5180 MBq / até 15mL

Atividade: 5735 MBq / até 15mL

Atividade: 6808 MBq / até 15mL

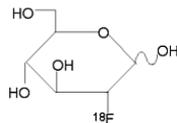
Atividade: 8177 MBq / até 15mL

Atividade: 9102 MBq / até 15mL

#### COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

##### Características físicas:

Substância ativa: 2- [ $^{18}\text{F}$ ]Flúor 2- deoxi- D-glicose ou Fludesoxiglicose- $^{18}\text{F}$  ou  $^{18}\text{F}$ -FDG.



A solução injetável apresenta características nucleares do radioisótopo Flúor-18. Decai por emissão de pósitrons e radiação de aniquilação fotônica (Tabela 1), com período de semi-desintegração de 109,8 minutos. Os principais fótons utilizados para imagem diagnóstica são os fótons gama de 511 keV, resultantes da interação dos pósitrons emitidos e elétrons.

Tabela 1. Principais emissões para F-18

Radiação/Emissão	% por desintegração	Energia (keV)
Pósitron $\beta^+$	96,9	249,8
Gama*	193,46	511,0

\* radiação produzida por aniquilação do pósitron

#### Radiação Externa

Os raios gama específicos constantes para F-18 é 6,0 R/h/mCi (0,3 Gy/h/kBq) em 1 cm. A meia-camada (HVL) para fótons 511 keV é de 4,1 mm de chumbo (Pb). Uma variação de valores para a atenuação da radiação resulta da interposição de diferentes espessuras de Pb. A série de coeficientes de atenuação para este radionuclídeo é mostrado na Tabela 2. Por exemplo, a interposição de uma espessura de 8,3 mm de chumbo, com um coeficiente de atenuação de 0,25, irá diminuir a intensidade de radiação externa em 75%.

Tabela 2. Atenuação da radiação de 511 keV por blindagem de Chumbo (Pb)

Espessura da blindagem (Pb) mm	Coefficiente de atenuação
0	0,00
4,1	0,50
8,3	0,25
13,2	0,10
26,4	0,01
52,8	0,001

Para uso na correção do decaimento físico desse radionuclídeo, as frações restantes em intervalos selecionados após calibração são apresentadas na Tabela 3:

**Tabela 3. Decaimento físico para Flúor-18**

Minutos	Frações restantes
*0	1,00
15	0,909
30	0,826
60	0,683
110	0,500
220	0,250
440	0,060

\* Tempo de calibração

**Dosimetria:**

Segundo a publicação nº 80 da ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica, Dose de Radiação de Radiofármacos em Pacientes, Pergamon Press, pg. 49, 1999), as doses de radiações absorvidas pelos pacientes são as seguintes (Tabela 4):

**Tabela 4. Dose Absorvida por Atividade Administrada (mGy/MBq)**

ORGÃO	ADULTO (70 Kg)	15 ANOS	10 ANOS	5 ANOS	1 ANO
Bexiga	0,16	0,21	0,28	0,32	0,59
Coração	0,062	0,081	0,12	0,200	0,350
Cérebro	0,028	0,028	0,030	0,034	0,048
Rins	0,021	0,025	0,036	0,054	0,096
Útero	0,021	0,026	0,039	0,055	0,100
Ovários	0,015	0,020	0,030	0,044	0,082
Cólon Descendente	0,015	0,019	0,029	0,042	0,076
Cólon	0,013	0,017	0,027	0,040	0,074
Intestino Delgado	0,013	0,017	0,027	0,041	0,077
Cólon Ascendente	0,012	0,016	0,025	0,039	0,072
Pâncreas	0,012	0,016	0,025	0,040	0,076
Testículos	0,012	0,016	0,026	0,038	0,073
Supra-renais	0,012	0,015	0,024	0,038	0,072
Vesícula Biliar	0,012	0,015	0,023	0,035	0,066
Estômago	0,011	0,014	0,022	0,036	0,068
Ossos	0,011	0,014	0,022	0,035	0,066
Fígado	0,011	0,014	0,022	0,037	0,070
Músculos	0,011	0,014	0,021	0,034	0,065
Esôfago	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
Medula Vermelha	0,011	0,014	0,022	0,032	0,061
Baço	0,011	0,014	0,022	0,036	0,069
Timo	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
Tireóide	0,010	0,013	0,021	0,035	0,068
Pulmões	0,010	0,014	0,021	0,034	0,065
Mamas	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,056
Pele	0,008	0,010	0,016	0,027	0,052
Outros Órgãos	0,011	0,014	0,022	0,034	0,063
<b>Dose Efetiva (µSv/MBq)</b>	0,019	0,025	0,036	0,050	0,095

Dados baseados na publicação da Comissão Internacional de Proteção Radiológica ICRP - 80 (1990)

A dose efetiva resultante da administração de uma atividade de 500 MBq de <sup>18</sup>F-FDG é de cerca de 9,5 mSv (para um indivíduo de 70 kg). Para esta atividade de 500 MBq, as doses de radiação depositadas nos órgãos críticos como bexiga, coração e cérebro são, respectivamente de 80 mGy, 37 mGy e 14 mGy.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS E DOSIMÉTRICAS

### Propriedade Farmacodinâmica:

A  $^{18}\text{F}$ -FDG é uma molécula análoga da glicose marcada com flúor-18, um emissor de pósitrons com meia-vida física de 109,7 minutos, que atravessa a membrana celular por meio de um mecanismo de difusão com transportadores de glicose e se concentra em células que utilizam glicose como fonte de energia ou em células em que a dependência de glicose está aumentada devido a condições patológicas. A  $^{18}\text{F}$ -FDG é captada pelas células em competição com outros açúcares. Uma vez dentro das células a  $^{18}\text{F}$ -FDG é fosforilada pela hexoquinase em  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato. Uma vez fosforilada a molécula fica retida na célula até ser desfosforilada pela enzima glicose-6-fosfatase. A concentração celular de  $^{18}\text{F}$ -FDG é, portanto, representativa do acúmulo de FDG- $^{18}\text{F}$  e da atividade glicolítica de glicose exógena. A quantidade que se acumula nos tecidos ao longo de um período de tempo específico permite o cálculo da taxa de absorção de glicose pelo tecido. A glicólise acelerada e a diminuição da capacidade de fazer energia aerobicamente são características de células malignas e células cerebrais epileptogênicas. Estas características causam elevadas taxas de captação de glicose necessárias para manter as células. Alta captação em uma imagem é geralmente associada a um elevado número de células tumorais viáveis, alta expressão de GLUT1, GLUT3 ou GLUT5 (proteínas transportadoras de glicose) e um aumento na atividade de várias enzimas glicolíticas, tais como a hexoquinase, fosfofructoquinase, e piruvato desidrogenase. Nestas células, que apresentam falta ou níveis relativamente baixos de glicose 6-fosfatase, a desfosforilação ocorre de forma relativamente lenta em comparação às células não cancerígenas. Além disso, a hipóxia freqüente nos tecidos tumorais estimula o transporte e posterior fosforilação da  $^{18}\text{F}$ -FDG, um esforço por potencializar o metabolismo glicolítico, e em especial o anaeróbio, em detrimento de outros substratos mais consumidores de oxigênio. O uso de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET em oncologia é baseado nas taxas diferenciais de metabolismo de glicose nos tecidos benignos e malignos. No entanto, a absorção da  $^{18}\text{F}$ -FDG também é acelerada durante processos inflamatórios, assim como nas infecções, granulomas, abscessos, e outros processos, o que conduz a resultados falso-positivos e de menor especificidade. Além disso, a absorção de  $^{18}\text{F}$ -FDG é muito variável para diferentes tipos de tumores. Este radiofármaco apresenta finalidade diagnóstica. Na concentração química utilizada para procedimentos diagnósticos, FDG- $^{18}\text{F}$  parece não apresentar qualquer atividade farmacodinâmica.

### Propriedade farmacocinética:

Após administração intravenosa, a cinética da  $^{18}\text{F}$ -FDG no compartimento vascular é biexponencial. Apresenta uma meia-vida de distribuição de 1 minuto e uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 12 minutos. A captação celular de  $^{18}\text{F}$ -FDG é realizada por sistemas carregadores tecidos-específicos, que são parcialmente insulino-dependentes e, desta forma, podem ser influenciados pela alimentação, condições nutricionais e existência de *diabetes mellitus*. Em pacientes com *diabetes mellitus* ocorre redução da captação de  $^{18}\text{F}$ -FDG nas células, devido à distribuição tecidual e metabolismo de glicose alterado. A  $^{18}\text{F}$ -FDG é transportada via membrana celular de modo similar à glicose, mas somente sofre a primeira etapa da glicólise, resultando na formação de Fluorodeoxiglicose- $^{18}\text{F}$ -6-fosfato que permanece na célula tumoral e não é metabolizada. Sendo lenta a desfosforilação promovida pelas fosfatases intracelulares, a Fluorodeoxiglicose- $^{18}\text{F}$ -6-fosfato é retida no tecido por várias horas (mecanismo de aprisionamento). Em indivíduos saudáveis, a FDG- $^{18}\text{F}$  é largamente distribuída no organismo, com particular incidência a nível cerebral e cardíaco e em menor extensão a nível pulmonar e hepático. A eliminação da  $^{18}\text{F}$ -FDG é predominantemente renal, com 20% da atividade sendo excretada na urina em duas horas após a administração. A fixação no parênquima renal é baixa, todavia o processo de eliminação renal da  $^{18}\text{F}$ -FDG promove uma atividade importante em todo o sistema urinário, sobretudo na bexiga. A  $^{18}\text{F}$ -FDG atravessa a barreira hemato-encefálica. Aproximadamente 7% da atividade injetada acumulam-se no cérebro entre 80-100 minutos após administração. Aproximadamente 3% da atividade administrada é recaptado pelo miocárdio em 40 minutos. A distribuição no coração normal é predominantemente homogênea, contudo, diferenças regionais superiores a 15% são descritas para o septo interventricular. Durante e após uma isquemia miocárdica reversível, uma captação aumentada de glicose ocorre na célula do miocárdio. Aproximadamente 0,3% a 0,9-2,4% da atividade injetada acumulam-se no pâncreas e pulmão, respectivamente. O  $^{18}\text{F}$ -FDG também se liga em menor extensão no músculo ocular, faringe e intestino. Uma fixação muscular mais importante pode ser notada em caso de esforço recente ou em caso de tensão muscular durante o exame. Na célula tumoral, a  $^{18}\text{F}$ -FDG atravessa a membrana celular de forma similar como é feita pela glicose, mas sofre apenas a primeira parte da glicólise, com formação de FDG- $^{18}\text{F}$ -6-fosfato, que permanece como tal no interior da célula.

**Dados de estudos pré-clínicos:** Em estudos pré-clínicos de toxicidade aguda, doses 50 vezes a dose humana em cachorros e 1000 vezes a dose humana em camundongos não revelaram qualquer sinal de toxicidade. Estudos de toxicidade crônica, potencial mutagênico bem como estudos de toxicidade reprodutiva e potencial carcinogênico não foram realizados por causa do uso clínico pretendido da substância.

### INDICAÇÕES

A  $^{18}\text{F}$ -FDG é um radiofármaco utilizado para tomografia por emissão de pósitrons (PET e PET/CT), que permite uma visão funcional das patologias em órgãos ou tecidos nas quais é pesquisado um aumento do consumo de glicose. As indicações para  $^{18}\text{F}$ -FDG incluem:

**Oncologia:** Para avaliação do metabolismo anormal de glicose a fim de auxiliar na avaliação de malignidade em pacientes com anormalidades conhecidas ou suspeitas encontradas por meio de outras modalidades de testes, ou em pacientes com diagnóstico preexistente de câncer.

**Cardiologia:** Para identificação do miocárdio ventricular esquerdo com metabolismo residual de glicose e perda reversível da função sistólica em pacientes com doença arterial coronariana e disfunção ventricular esquerda, quando utilizado em conjunto com imagem de perfusão miocárdica.

**Neurologia:** Para identificação de regiões com metabolismo anormal de glicose associado com focos de convulsões epilépticas.

### RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

**Oncologia:** A eficácia do  $^{18}\text{F}$ -FDG foi demonstrada em literaturas independentes. Os estudos avaliaram a sensibilidade, especificidade e acurácia na detecção de malignidades. Os estudos contemplam diferentes tipos de cânceres: câncer de pulmão, não pequenas células (NPC), cabeça e pescoço, sistema digestivo, mama e órgãos genitais, melanoma, tireóide, linfomas Hodgkin e não Hodgkin. A imagem PET gerada com  $^{18}\text{F}$ -FDG tem sua sensibilidade relacionada a variáveis biológicas como a utilização da glicose pelas células cancerígenas, tipo de câncer, tamanho do tumor e outros parâmetros clínicos. Existem resultados falsos negativos e falsos positivos. Ausência de imagem com  $^{18}\text{F}$ -FDG não excluem diagnóstico de câncer, da mesma forma, imagens positivas com  $^{18}\text{F}$ -FDG, não substituem a biópsia para a confirmação do diagnóstico de câncer. Existem outras condições não malignas, tais como, infecções por fungos, processos inflamatórios e tumores benignos que aumentam o metabolismo de glicose nas células e podem aparecer como resultados falso positivos. Ref. 01-43.

**Cardiologia:** A eficácia, sensibilidade e acurácia do <sup>18</sup>F-FDG para uso em cardiologia na avaliação da viabilidade do miocárdio é considerada uma das técnicas não invasivas com maior acurácia para este propósito. A <sup>18</sup>F-FDG possibilita a detecção de alterações metabólicas ao nível celular durante a isquemia: a utilização preservada ou aumentada de glicose e subsequente captação do radiofármaco em miocárdio hipoperfundido e disfuncional (discordância entre fluxo e metabolismo) é considerado indicativo de sobrevivência e viabilidade celular, enquanto a redução concomitante do fluxo sanguíneo e da captação de <sup>18</sup>F-FDG é indicativa de cicatriz. A partir do levantamento dos dados de literatura, foi possível constatar que o fludeoxiglicose (18 F) apresenta alta sensibilidade, especificidade e acurácia para aplicação em diagnóstico cardiológico. Ref.44-52.

**Neurologia:** Em estudo prospectivo e aberto, <sup>18</sup>F-FDG foi utilizado em 86 pacientes com epilepsia. Cada paciente recebeu um dose entre 185-370 MBq. Características como raça e gênero não estão disponíveis. A idade média foi de 16,4 anos (range: 4 meses- 58 anos, destes 42 pacientes < 12 anos e 16 pacientes < 2 anos). Os pacientes já tinham diagnóstico conhecido de epilepsia parcial complexa e estavam sendo avaliados como candidatos ao tratamento cirúrgico para crises. Os focos epilépticos já haviam sido identificados por EEG (Eletroencefalograma). Em 16% dos pacientes as condições previamente identificadas forma confirmadas com <sup>18</sup>F-FDG. Em 34% dos pacientes, as imagens com <sup>18</sup>F-FDG resultaram na descoberta de outras áreas epileptogênicas. Em 32% a imagem com <sup>18</sup>F-FDG não definitiva. A influência desses achados em relação ao processo cirúrgico proposto, gerenciamento médico e comportamental não é sabido.<sup>58</sup>

A partir do levantamento dos dados, foi possível constatar que o fludeoxiglicose (18 F) apresenta alta sensibilidade, especificidade e acurácia para aplicação em diagnóstico neurológico. Ref. 53-58.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>01</sup>MORIKAWA, M. et al. The effectiveness of 18F-FDG PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *J Nucl Med*, v. 50, n. 1, p. 81-7, Jan 2009.
- <sup>02</sup>HELLWIG, D. et al. [Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000]. *Pneumologie*, v. 55, n. 8, p. 367-77, Aug 2001.
- <sup>03</sup>YI, C. A. et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med*, v. 47, n. 3, p. 443-50, Mar 2006.
- <sup>04</sup>VANSTEENKISTE, J. F. Imaging in lung cancer: positron emission tomography scan. *Eur Respir J Suppl*, v. 35, p. 49s-60s, Feb 2002.
- <sup>05</sup>GOULD, M. K. et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*, v. 285, n. 7, p. 914-24, Feb 21 2001.
- <sup>06</sup>CHIEN, C. R. et al. [(18F)Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*, v. 13, n. 4, p. 458-65, 2013.
- <sup>07</sup>GOULD, M. K. et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, v. 139, n. 11, p. 879-92, Dec 2 2003.
- <sup>08</sup>TOLOZA, E. M.; HARPOLE, L.; MCCRORY, D. C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*, v. 123, n. 1 Suppl, p. 137S-146S, Jan 2003.
- <sup>09</sup>GUPTA, N. C. et al. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg*, v. 229, n. 2, p. 286-91, Feb 1999.
- <sup>10</sup>TURKMEN, C. et al. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med*, v. 32, n. 8, p. 607-12, Aug 2007.
- <sup>11</sup>FISCHER, B. M.; MORTENSEN, J.; HOJGAARD, L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol*, v. 2, n. 11, p. 659-66, Nov 2001.
- <sup>12</sup>RUSTHOVEN, K. E.; KOSHY, M.; PAULINO, A. C. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*, v. 101, n. 11, p. 2641-9, Dec 1 2004.
- <sup>13</sup>LI, P. et al. Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med*, v. 26, n. 2, p. 131-5, Feb 2001.
- <sup>14</sup>RUDMIK, L. et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*, v. 33, n. 7, p. 935-40, Jul 2011.
- <sup>15</sup>SCHWARTZ, D. L. et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 129, n. 11, p. 1173-8, Nov 2003.
- <sup>16</sup>YI, J. S. et al. 18F-FDG PET/CT for detecting distant metastases in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*, v. 106, n. 6, p. 708-12, Nov 2012.
- <sup>17</sup>CALVO, F. A. et al. (18F)-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: focus on nodal disease characteristics. *Radiother Oncol*, v. 97, n. 2, p. 212-6, Nov 2010.
- <sup>18</sup>WIERING, B. et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer*, v. 104, n. 12, p. 2658-70, Dec 15 2005.
- <sup>19</sup>SONG, S. Y. et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 63, n. 4, p. 1053-9, Nov 15 2005.
- <sup>20</sup>OTT, K. et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, v. 24, n. 29, p. 4692-8, Oct 10 2006.
- <sup>21</sup>KATO, H. et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer*, v. 94, n. 4, p. 921-8, Feb 15 2002.
- <sup>22</sup>VAN WESTREENEN, H. L. et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol*, v. 22, n. 18, p. 3805-12, Sep 15 2004.
- <sup>23</sup>ROEDL, J. B. et al. Assessment of treatment response and recurrence in esophageal carcinoma based on tumor length and standardized uptake value on positron emission tomography-computed tomography. *Ann Thorac Surg*, v. 86, n. 4, p. 1131-8, Oct 2008.
- <sup>24</sup>KATO, H.; NAKAJIMA, M. The efficacy of FDG-PET for the management of esophageal cancer: review article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, v. 18, n. 5, p. 412-9, 2012.
- <sup>25</sup>LUKETICH, J. D. et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg*, v. 68, n. 4, p. 1133-6; discussion 1136-7, Oct 1999.
- <sup>26</sup>ROUSSEAU, C. et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, v. 24, n. 34, p. 5366-72, Dec 1 2006.

- <sup>27</sup>MARCO GRECO, F. C. et al. Axillary Lymph Node Staging in Breast Cancer by 2-Fluoro- 2-deoxy-D-glucose-Positron Emission Tomography: Clinical Evaluation and Alternative Management. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 8, p. 630 - 635, 2001.
- <sup>28</sup>LIND, P. et al. Advantages and limitations of FDG PET in the follow-up of breast cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 31 Suppl 1, p. S125-34, Jun 2004.
- <sup>29</sup>ISASI, C. R.; MOADEL, R. M.; BLAUFOX, M. D. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. **Breast Cancer Res Treat**, v. 90, n. 2, p. 105-12, Mar 2005.
- <sup>30</sup>CHUNG, H. H. et al. Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. **Eur J Radiol**, v. 81, n. 8, p. e817-22, Aug 2012.
- <sup>31</sup>RUIZ-HERNANDEZ, G. et al. [Meta-analysis of the diagnostic efficacy of FDG-PET in patients with suspected ovarian cancer recurrence]. **Rev Esp Med Nucl**, v. 24, n. 3, p. 161-73, May-Jun 2005.
- <sup>32</sup>STAS, M. et al. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. **Melanoma Res**, v. 12, n. 5, p. 479-90, Oct 2002.
- <sup>33</sup>SWETTER, S. M. et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. **Ann Surg Oncol**, v. 9, n. 7, p. 646-53, Aug 2002.
- <sup>34</sup>FUSTER, D. et al. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? **J Nucl Med**, v. 45, n. 8, p. 1323-7, Aug 2004.
- <sup>35</sup>MOTTAGHY, F. M. et al. Direct comparison of [18F]FDG PET/CT with PET alone and with side-by-side PET and CT in patients with malignant melanoma. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 34, n. 9, p. 1355-64, Sep 2007.
- <sup>36</sup>SAKURAI, Y. et al. Supplemental value of diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) technique to whole-body magnetic resonance imaging in detection of bone metastases from thyroid cancer. **J Med Imaging Radiat Oncol**, v. 57, n. 3, p. 297-305, Jun 2013.
- <sup>37</sup>DIEHL, M. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. **Eur J Nucl Med**, v. 28, n. 11, p. 1671-6, Nov 2001.
- <sup>38</sup>DE GROOT, J. W. et al. Impact of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. **Ann Surg Oncol**, v. 11, n. 8, p. 786-94, Aug 2004.
- <sup>39</sup>SLAVIKOVA, K. et al. What is currently the best radiopharmaceutical for the hybrid PET/CT detection of recurrent medullary thyroid carcinoma? **Curr Radiopharm**, v. 6, n. 2, p. 96-105, Jun 6 2013.
- <sup>40</sup>GOMEZ-CAMARERO, P. et al. [Evaluation of efficacy and clinical impact of 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrent medullary thyroid cancer with increased calcitonin and negative imaging test]. **Rev Esp Med Nucl Imagen Mol**, v. 31, n. 5, p. 261-6, Sep 2012.
- <sup>41</sup>HUELTELSCHMIDT, B. et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. **Cancer**, v. 91, n. 2, p. 302-10, Jan 15 2001.
- <sup>42</sup>VAN SPRONSEN, D. J.; VELDHUIS, G. J. New developments in staging and follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. **Neth J Med**, v. 61, n. 9, p. 278-84, Sep 2003.
- <sup>43</sup>NAUMANN, R. et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. **Br J Haematol**, v. 115, n. 4, p. 793-800, Dec 2001.
- <sup>44</sup>DORBALA S, D. C. M., DELBEKE D, ABBARA S, DEPUYEG, DILSIZIAN V, FORRESTER J, JANOWITZ W, KAUFMANN PA, MAHMARIAN J, MOORE SC, STABIN MG, SHREVE P. SNMMI/ASNC/SCCT Guideline for Cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. **J Nucl Med**, v. 54, n. 8, p. 1485-507, 2013.
- <sup>45</sup>SLART, R. H. et al. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability. **Int J Cardiovasc Imaging**, v. 22, n. 1, p. 63-80, Feb 2006.
- <sup>46</sup>ALLMAN, K. C. 18F-FDG PET and myocardial viability assessment: trials and tribulations. **J Nucl Med**, v. 51, n. 4, p. 505-6, Apr 2010.
- <sup>47</sup>RACZKOWSKI, V. F. C. **Medical Review of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (F-18 FDG PET) for Cardiac Indications**. Food and Drug Administration, 1999. 76
- <sup>48</sup>PIERARD, L. A. et al. Identification of viable myocardium early after acute myocardial infarction using closed-loop arbutamine echocardiography: comparison with positron emission tomography. **Acta Cardiol**, v. 56, n. 6, p. 387-94, Dec 2001.
- <sup>49</sup>MARWICK, T. H. et al. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. **Circulation**, v. 85, n. 4, p. 1347-53, Apr 1992.
- <sup>50</sup>BAER, F. M. et al. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 1, p. 60-9, Jul 1996.
- <sup>51</sup>GERBER, B. L. et al. Positron emission tomography using (18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of (18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability. **Eur Heart J**, v. 22, n. 18, p. 1691-701, Sep 2001.
- <sup>52</sup>SCHINKEL, A. F. et al. Impact of diabetes mellitus on prediction of clinical outcome after coronary revascularization by 18F-FDG SPECT in patients with ischemic left ventricular dysfunction. **J Nucl Med**, v. 47, n. 1, p. 68-73, Jan 2006.
- <sup>53</sup>VARRONE, A. et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 36, n. 12, p. 2103-10, Dec 2009.
- <sup>54</sup>VIVASH, L. et al. 18F-flumazenil: a gamma-aminobutyric acid A-specific PET radiotracer for the localization of drug-resistant temporal lobe epilepsy. **J Nucl Med**, v. 54, n. 8, p. 1270-7, Aug 2013.
- <sup>55</sup>SWARTZ, B. W. et al. Improved sensitivity of 18FDG-positron emission tomography scans in frontal and "frontal plus" epilepsy. **Epilepsia**, v. 36, n. 4, p. 388-95, Apr 1995.
- <sup>56</sup>WAXMAN, A. D. et al. **Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for FDG PET Brain Imaging v 1.0**: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: 12 p. 2009.
- <sup>57</sup>HENRY, T.R, Votan JR. The role of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in the evaluation of the epilepsies. **Neuroimaging Clin N Am** 2004; 14:17-35.
- <sup>58</sup>NDA #21-870: FDG F18 INJECTION.

#### CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

#### INSTRUÇÕES DE PREPARO E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### Manipulação, armazenagem e eliminação:

A manipulação e armazenagem devem ser efetuadas em conformidade com as regulamentações nacionais relativas aos produtos radioativos. As precauções apropriadas de assepsia e de radioproteção devem ser respeitadas. O frasco intacto deve ser conservado em sua embalagem protetora de chumbo à temperatura ambiente. Antes da utilização, o condicionamento deve ser verificado e a atividade medida com a ajuda de um calibrador de dose. Todo resíduo da solução deve ser eliminado. A eliminação de rejeitos radioativos deve ser feita de acordo com as regulamentações nacionais.

### Preparo do paciente:

O objetivo do preparo do paciente é para minimizar a captação do traçador nos tecidos normais, tais como miocárdio e músculo esquelético, mantendo a captação no tecido alvo (como a doença neoplásica). O protocolo sugerido envolve a administração de FDG-<sup>18</sup>F no indivíduo em jejum de no mínimo 4 horas. Fluidos intravenosos contendo dextrose ou alimentação parenteral também devem ser suspensos por 4-6 horas. A fim de evitar uma hiperfixação do traçador muscular, é recomendado evitar toda atividade física importante antes do exame e permanecer em repouso estrito, entre a injeção e o exame de aquisição das imagens (paciente deitado confortavelmente, sem ler e sem falar). Para imagem cerebral, o paciente deve ser mantido em sala silenciosa e com luminosidade reduzida para administração do FDG-<sup>18</sup>F e na fase de captação subsequente. Uma medida da glicemia deve ser efetuada anteriormente à administração, pois uma hiperglicemia pode reduzir a sensibilidade ao exame. Pela mesma razão, a administração do produto deve ser evitada se o paciente apresentar a diabetes não equilibrada. Antes da administração intravenosa do radiofármaco, os pacientes devem ser investigados quanto a histórico de alergia a material iodado, uso de metformina para o tratamento de *diabetes mellitus*, e doença renal. O radiofármaco não deve ser administrado quando o nível sérico de creatinina for superior a 2,0 mg/dL. Um cateter intravenoso deverá ser colocado antes do exame e permanecerá inserido durante todo o período do procedimento. A injeção deverá ser estritamente intravenosa para evitar a irradiação de um eventual extravasamento local. É recomendado hidratar o paciente e solicitar esvaziar a bexiga antes da aquisição das imagens e frequentemente após o exame, para limitar a irradiação deste órgão. O paciente deve ser observado durante todo o período do exame.

**Interpretação do exame:** As patologias infecciosas ou inflamatórias podem originar focos de hiperatividade e acarretar o aparecimento de resultados falsos positivos. Por esta razão, uma anamnese cuidadosa deve ter lugar antes do exame. Convém igualmente ter em conta as medicações do paciente.

### POSOLOGIA

A atividade recomendada de FDG-18F para crianças e adultos de 70 Kg depende do uso pretendido e é apresentada a seguir.

**Posologia para adulto:** Oncologia: 370 – 740 MBq (10 – 20 mCi)

Cardiologia: 185 – 555 MBq ( 5 – 15 mCi)

Neurologia: 185 – 740 MBq (5 – 20 mCi)

As faixas são baseadas nas recomendações da Sociedade Americana de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI).

**Posologia pediátrica:** para cálculo da atividade do radiofármaco para ser administrada em crianças (AAC), recomenda-se a utilização do *Dosage Card* da EANMMI, que divide os radiofármacos em três classes (A,B ou C). A AAC para cada classe de radiofármaco depende da indicação requerida e pode ser calculada utilizando a equação e as tabelas a seguir:

$AAC(MBq) = \text{Atividade de base} \times \text{fator multiplicador}$

Atividade de base é a atividade mínima administrada de FDG-<sup>18</sup>F, conforme indicado no *Dosage Card* EANMMI.

Indicação e classe	Atividade base	Atividade mínima administrada*
Cardiologia, oncologia e neurologia ** – Classe B -	Imagem em 2D: 25,9 MBq	26 MBq (0,70 mCi)
	Imagem em 3D: 14 MBq	14 MBq (0,38 mCi)

\* Os valores indicados podem ser menores, de acordo com a eficiência de contagem do equipamento utilizado.

\*\* A atividade máxima a ser administrada em crianças para estudos em neurologia com o radiofármaco é de 300 a 600 MBq (8,11 a 16,22 mCi) para imagens 2D e de 125 a 250 MBq (3,38 a 6,76 mCi) para imagens em 3D.

**Tabela 6.Fator multiplicador para cálculo da atividade recomendada para crianças**

Peso ( kg)	Fator	Peso ( kg)	Fator	Peso ( kg)	Fator
3	0,1	22	0,50	42	0,78
4	0,14	24	0,53	44	0,80
6	0,19	26	0,56	46	0,82
8	0,23	28	0,58	48	0,85
10	0,27	30	0,62	50	0,88
12	0,32	32	0,65	52-54	0,90
14	0,36	34	0,68	56-58	0,92
16	0,40	36	0,71	60-62	0,96
18	0,44	38	0,73	64-66	0,98
20	0,46	40	0,76	68	0,99

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções adequadas devem ser tomadas com relação à atividade eliminada pelos pacientes de forma a se evitar qualquer contaminação externa. Para reduzir a exposição da parede da bexiga, é recomendável manter o paciente adequadamente hidratado e deve-se orientá-lo para que esvazie a bexiga com frequência após a injeção. Este produto só pode ser preparado e administrado por profissionais credenciados e autorizados pelas entidades de controle nuclear e deverão ser manipulados em estabelecimentos clínicos especializados. A utilização e transferência do produto marcado e controle de rejeitos radioativos estão sujeitos aos regulamentos dos organismos oficiais competentes. Este radiofármaco deve ser preparado de forma que seja preservada a qualidade radiofarmacêutica.

Para tanto, seguir rigorosamente as instruções de preparo descritas e observar os cuidados necessários de assepsia para preparo de produtos injetáveis. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Não foram observados efeitos sob a capacidade de conduzir veículos e a utilização de máquinas. Devem ser respeitadas precauções usuais relacionadas à esterilidade e radioproteção mantendo-se o lacre do frasco. Evitar a entrada de ar ao retirar as doses do frasco de marcação. Manter ao abrigo da luz.

## USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

**Uso Pediátrico:** Existem poucos dados clínicos no que diz respeito à tolerância e eficácia deste produto em crianças e pacientes menores de 18 anos, para os quais a atividade deve ser reduzida ao mínimo possível e administradas apenas quando o benefício esperado for superior aos riscos potenciais, pois a dose efetiva por MBq é mais elevada que no adulto. A utilização de FDG-<sup>18</sup>F em pediatria deve ser cuidadosamente justificada.

Tabela 7. Dosimetria de radiação em crianças (acima de 5 anos)

RADIOFÁRMACO	Atividade administrada MBq/kg (mCi/kg)	Maior dose de radiação por órgão mGy (rad)	Dose efetiva mSv (rem)
2- <sup>18</sup> Flúor-2-deoxi-D-glicose (FDG)	5 – 10 (0.15 – 0.30)	0.48 (1.8)	0.073 (0.27)

\*Por MBq (por mCi). ICRP 53, p. 76

**Pacientes Idosos:** Nenhuma informação está disponível em relação a pacientes geriátricos.

**Gravidez e Aleitamento:** A gravidez é uma contra-indicação **absoluta** à utilização do <sup>18</sup>F-FDG. Não há estudos sobre a utilização do produto durante a gravidez. Não foram realizados quaisquer estudos dos efeitos sobre a função reprodutora em animais. Quando for necessário administrar <sup>18</sup>F-FDG a mulheres em idade reprodutora, os indícios de uma possível gravidez deverão ser sempre verificados. Qualquer mulher que apresente um atraso na menstruação deverá ser considerada grávida até que se demonstre o contrário. Em caso de dúvida, é fundamental que a exposição à radiação seja a mínima necessária para a obtenção da informação clínica desejada. Deve-se considerar a possibilidade de técnicas alternativas que não impliquem no uso de radiação. Os exames utilizando radionúcleos em mulher grávida provocará igualmente irradiação do feto. Só devem ser realizadas durante a gravidez investigações estritamente necessárias, quando o benefício provável supere o risco que corre a mãe e o feto. Quando a administração for indispensável durante o aleitamento, o leite pode ser retirado antes da injeção e conservado de maneira adequada para ser utilizado posteriormente. O aleitamento deve ser suspenso pelo menos por 12 horas e o leite produzido durante este período deve ser eliminado. Acrescente-se que, por razões de radioproteção, é aconselhável evitar todo contato próximo entre a mãe e o bebê durante as 12 horas seguintes à injeção. Antes de administrar o <sup>18</sup>F-FDG a uma mãe que está amamentando deve-se considerar a possibilidade de adiar razoavelmente a investigação até que a mãe finalize o período de aleitamento e considerar a escolha do agente e da radiação para o bebê inferior a 1 mSv.

## INTERAÇÕES COM OUTROS FÁRMACOS

Todos os medicamentos que modificam os níveis de glicemia sanguínea podem afetar a sensibilidade do exame (ex. corticosteróides, valproato, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital assim como outros antiepilépticos, benzodiazepínicos e catecolaminas).

Durante a administração de Fatores Estimulantes de Colônias (CSFs), há um aumento da distribuição da FDG-<sup>18</sup>F na medula óssea e do baço por vários dias. Isto deve ser considerado na interpretação das imagens no PET. Separar a terapia com CSFs da obtenção de imagem no PET por um intervalo mínimo de 5 dias pode diminuir essa interferência. A administração de glicose e insulina influencia o influxo da <sup>18</sup>F-FDG para o interior das células. No caso de níveis elevados de glicose no sangue, assim como níveis baixos de insulina plasmática, o influxo de <sup>18</sup>F-FDG em órgãos e de tumores é reduzido. Não é recomendado misturar FDG-<sup>18</sup>F com outros medicamentos no momento da administração.

## REAÇÕES ADVERSAS

A administração de um radiofármaco a um paciente resulta em certa dose de radiação absorvida. Entretanto, somente o uso repetitivo, por longo prazo, pode promover alterações somáticas ou dano genético. Os efeitos secundários ou reações adversas provocadas pelos radiofármacos são eventos raros, porém existem alguns relatos de reações alérgicas que incluem, na maioria dos casos, sintomas clínicos variados como febre, rubor, náusea, erupções urticantes e eritematosas. A administração do radiofármaco pode causar dor ou irritação localizada no ponto de administração do produto.

## SUPERDOSE

A administração de uma dosagem maior que a prescrita resultará em dose de radiação absorvida desnecessária ao paciente e ao ambiente. Entretanto, se isto ocorrer como resultado de um erro de administração, a dose absorvida (corpo inteiro e órgão) deve ser calculada com base na tabela de dosimetria. A dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida, quando possível, através do aumento da eliminação do produto pelo organismo, forçando a diurese com ingestão de líquidos e aumentando-se a frequência do esvaziamento da bexiga. Não existem informações disponíveis de sintomas de superdose com este medicamento. Caso isto ocorra, o tratamento deverá ser direcionado para a manutenção das funções vitais.

**ARMAZENAGEM**

Deve ser armazenado no frasco original lacrado, na posição vertical em um recipiente blindado em temperatura ambiente ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ), por um período máximo de 9 horas após marcação. Deve ser utilizado dentro do período de validade. Lote e validade: vide rótulo.

**FABRICADO E DISTRIBUÍDO**

Cyclobras Indústria Comércio e Serviços Laboratoriais Ltda

Rua Leonor Antonio Pompeu, 115

CEP 13069-471 – Campinas/SP – Brasil

Tel: (+19) 3282-3406 – Fax: (+19) 3282-3153

CNPJ: 08.820.007/0001-61

Farmacêutica responsável: Juliana Barbin Ciampi – CRF/SP – 27922

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)**

Fone: (11) 3282-3406

Fax: (11) 3282-3153

e-mail: sac@cyclobras.com.br