

CYCLOFLUOR® Fludesoxiglicose ¹⁸F

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável: embalagem com 1 frasco-ampola contendo 0,1 a 12 mL contendo de 1850 mBq/mL (50 mCi/mL) a 16280 mBq/mL (440 mCi/mL) * de Fludesoxiglicose ¹⁸F

*Apresentações: 1850 mBq/mL (50 mCi/ml), 3700 mBq/mL (100 mCi/ml), 4070 mBq/mL (110 mCi/ml), 5550 mBq/mL (150 mCi/ml), 6660 mBq/mL (180 mCi/ml), 7400 mBq/mL (200 mCi/ml), 8880 mBq/mL (240 mCi/ml), 9250 mBq/mL (250 mCi/ml), 11100 mBq/mL (300 mCi/ml), 16280 mBq/mL (440 mCi/ml).

Meia vida física do ¹⁸F

109,7 minutos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

VIA INTRAVENOSA

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com solução injetável estéril contém:

Fludesoxiglicose ¹⁸F 0,1 a 5.280 mCi

Excipientes q.s.p. 0,1 a 12 mL
(água para injetáveis, solução de cloreto de sódio 0,9%)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

A fludesoxiglicose ¹⁸F (¹⁸F-FDG) é uma radiofarmaco utilizada somente para uso diagnóstico, em exames de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET).

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 epiléticas.

A fludesoxiglicose tem aplicação na determinação do consumo regional ou focal de glicose marcada a nível sistêmico, através de imagens adquiridas do corpo inteiro ou segmentos do mesmo.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Oncologia: As aplicações clínicas de fludesoxiglicose em oncologia foram relatadas em diversas publicações. Esse radiofarmaco pode ser útil no diagnóstico, estadiamento, detecção de recorrências, metástases e/ou a avaliação da eficácia terapêutica em casos de câncer pulmonar, melanomas, carcinoma colorretal, esofageal, pancreático, linfomas, câncer de cabeça e pescoço, de mama, cerebral, câncer de tireóide e para o diagnóstico de tumores primários desconhecidos.

Cardiologia: O radiofarmaco fludesoxiglicose ¹⁸F é utilizado para obtenção de imagens PET para avaliação da viabilidade do miocárdio. A detecção de miocárdio viável desempenha um papel central no manejo de pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo devido à doença arterial coronariana. A diferenciação de disfunção reversível, a exemplo de miocárdio hibernante, e

tecido não viável ou com dano irreversível significa um prognóstico diferente e requer tratamento diferente. Estudos tem demonstrado também a viabilidade clínica da utilização de fludesoxiglicose ¹⁸F para visualização e caracterização de placas ateroscleróticas. A intensidade da captação de fludesoxiglicose ¹⁸F apresenta correlação com a densidade de macrófagos e com o estado inflamatório das placas. Em outro estudo, avaliaram-se retrospectivamente imagens PET de 149 pacientes aos quais fludesoxiglicose ¹⁸F foi administrada para acompanhamento de doenças não cardiovasculares. Observou-se que a prevalência e a captação de fludesoxiglicose ¹⁸F em grandes artérias aumentam, em geral, com a idade. Essa captação aumentada de fludesoxiglicose ¹⁸F representa a presença de processo inflamatório ativo da placa aterosclerótica.

Neurologia: O uso clínico de fludesoxiglicose ¹⁸F está estabelecido para várias questões diagnósticas em neurologia, neurocirurgia e psiquiatria. As imagens PET obtidas mostraram-se úteis no diagnóstico diferencial das principais doenças neurodegenerativas, inclusive em pacientes com demência leve a moderada e na caracterização de comprometimento cognitivo leve. Um critério de diagnóstico desenvolvido com base na captação de fludesoxiglicose ¹⁸F em desordens permitiu o diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal e indivíduos saudáveis com 96% de acurácia.

Referências Bibliográficas:

- Benedetto, R, Leite J, et al. A FDG-¹⁸f na distinção de placa aterosclerótica: inovação em tecnologia PET/CT. Revista salud(i)cencia, v. 19, p. 418-423, 2012.
- Bural, G. G. et al. FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, v. 35, n. 3, p. 562-569, Mar 2008.
- Czernin, J. Clinical applications of FDG-PET in oncology. Acta Medica Austriaca, v. 29, n. 5, p. 162-170, 2002 .
- Dilsizian, V. et al. PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging.: American Society of Nuclear Cardiology. 2009.
- Eckert, t. et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. Neuroimage, v. 26, n. 3, p. 912-921, jul 2005.
- Fletcher, J. W. et al. Recommendations on the use of F-18-FDG PET in oncology. Journal of Nuclear Medicine, v. 49, n. 3, p. 480-508, Mar 2008.
- Gelfand, m. J.; parisi, m. T.; treves, s. T. Pediatric radiopharmaceutical administered doses: 2010 north american consensus guidelines. Journal of nuclear medicine, v. 52, n. 2, p. 318-322, feb 1 2011.
- Ghesani, M., et al. Role of F-18 FDG positron emission tomography (pet) in the assessment of myocardial viability. Journal of cardiovascular ultrasound and allied technology, v. 22, p. 165-177, 2005.
- Hesse, B. et al. Eanm/esc procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, v. 32, n. 7, p. 855-897, 2005
- Hoh, C. K. Clinical use of FDG PET. Nuclear Medicine and Biology, v. 34, n. 7, p. 737-742, Oct 2007.
- Lassmann, M. et al. The new eanm paediatric dosage card. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, v. 34, n. 5, p. 796-798, may 2007.
- Mosconi, L. et al. Multicenter standardized (18)F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. Journal of Nuclear Medicine, v. 49, n. 3, p. 390-398, Mar 2008.
- Oliveira, R., Santos, D., et al; Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. Revista brasileira de ciências farmacêuticas, v. 42, p. 151-165, 2006.
- 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, p. 2641-2649, 2004.

- Tarakji, K. G., et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. Journal of the american heart association, v. 113, p. 230-237, 2006.

- Varrone, A., et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using F18 FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37: 443-450 p. 2009.

-Vitale, G.D., Dekemp, R.A., et al. Myocardial glucose utilization and optimization of F18 FDG PET imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. The journal of nuclear medicine, v. 42, p. 1730-1736, 2001.

-Waxman et al. Procedure Guideline for FDG-PET Brain Imaging v1.0

-Yeon oh, D. Kim J., et al. Does diabetes mellitus influence standardized uptake values of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in colorectal cancer?. Intest res v. 12, p. 146-152, 2014.

- Zhao, P.; Zhang, B.; Gao, S. F18 FDG PET study on the idiopathic parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. Parkinsonism and related, 2012.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

A fludesoxiglicose ¹⁸F, é um análogo da glicose que se concentra nas células que utilizam a glicose como fonte de energia. Quando o metabolismo da glicose está aumentado em comparação ao padrão normal de metabolismo celular, como ocorre nos tumores malignos, observa-se um acúmulo maior deste substrato energético no(s) órgão(s) acometido(s). Quando o metabolismo glicolítico está reduzido, como ocorre na doença de Alzheimer, o acúmulo da glicose está reduzido no(s) local(is) envolvido(s). A fludesoxiglicose ¹⁸F é transportada através da membrana celular por proteínas transportadoras de glicose (GLUT 1-5) e é fosforilada dentro da célula em ¹⁸F-FDG-6-fosfato-pela enzima hexoquinase-II. Uma vez fosforilada ela permanece retida no citoplasma, a não ser que seja desfosforilada pela glicose-6-fosfatase. Portanto, a retenção da fludesoxiglicose ¹⁸F reflete o balanço envolvendo a expressão transmembrana dos transportadores de glicose, da atividade da hexoquinase e da glicose-6-fosfatase.

O radioisótopo ¹⁸F emite pósitrons com energia máxima de 0,633 MeV, a aniquilação resulta na emissão de raios gama de 0,511 MeV.

Propriedades farmacocinéticas:

Após administração intravenosa a fludesoxiglicose ¹⁸F é rapidamente distribuída, captada por órgãos do corpo humano que possuem metabolismo glicolítico basal e constante, e excretada pelas vias habituais de excreção, como a renal e intestinal. A captação fisiológica ocorre principalmente no cérebro e em situações específicas no coração (após alimentação ou quando a taxa de insulina no sangue se encontra elevada), e em menor escala no fígado e musculatura esquelética. A ligação ao parênquima renal é fraca, porém, devido à excreção por via urinária, todo o trato urinário (especialmente a bexiga) apresenta uma maior taxa de dose absorvida de radiação.

A fludesoxiglicose ¹⁸F é discretamente captada na medula óssea, fator esse fortemente influenciado pelo nível sanguíneo de saturação do ferro. .

Acúmulo da fludesoxiglicose ¹⁸F pode ocorrer nas seguintes situações:

- nos músculos, em casos de esforço físico ou tensão muscular;
- nas cordas vocais, em casos de conversação intensa durante o período de acúmulo da glicose após administração intravenosa;
- em células gordurosas com particularidades energéticas específicas denominadas de "gordura marrom", em casos nos quais o paciente sente frio ou esteja extremamente tenso;
- em áreas funcionais específicas do cérebro, em casos em que o paciente não fez o repouso devido e recebeu muito estímulo (visual, motor ou auditivo) durante o período de absorção da glicose após injeção intravenosa. A excreção orgânica da Fludesoxiglicose ¹⁸F é principalmente renal, com meia vida efetiva de aproximadamente 88 minutos. Cerca de 20% da dose injetada é observada na urina nas primeiras duas horas após a sua administração.

Farmacocinética em populações especiais:

A farmacocinética da fludesoxiglicose ¹⁸F em populações com insuficiência renal não foi caracterizada. Em virtude da via principal de excreção renal da fludesoxiglicose ¹⁸F, recomenda-se hidratação oral antes e após a administração da droga com objetivo de reduzir a taxa de exposição de corpo inteiro e dos órgãos e estruturas adjacentes principalmente a bexiga. . Os efeitos do jejum, variação dos níveis de açúcar no sangue, condições de intolerância à glicose e da *diabetes mellitus* na distribuição da fludesoxiglicose ¹⁸F em humanos não é bem estabelecida. Recomenda-se que pacientes diabéticos estabilizem os níveis de glicose no sangue nos dias que antecedem à data do exame. A administração intravenosa do radiofármaco é contra indicada quando os níveis de glicemia de jejum se encontram acima de 180 mg/dL.

CONTRAINDICAÇÕES

Não existem relatos de contraindicações, porém o uso deste medicamento em pacientes grávidas e lactantes deve ser feito com restrições, e sob rígida indicação médica.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A manipulação de radiofármacos devem ser somente por profissionais qualificados em manipulação de radionuclídeos. Hidratação adequada deve ser encorajada para que o paciente urine frequentemente durante as primeiras horas após a administração de ¹⁸F-FDG, afim de minimizar a dose de radiação absorvida na bexiga.

Os pacientes devem ser orientados a ter os seguintes cuidados nas primeiras 12 horas após a administração:

- Apertar a descarga várias vezes, após usar o banheiro;
- As mãos devem ser muito bem lavadas após usar o banheiro;
- Caso suje as roupas com sangue, urina ou fezes, aquela deve ser lavada separadamente.

Pacientes diabéticos

Os níveis sanguíneos de insulina ou mudanças na taxa de glicose sanguínea provocada pela diabetes podem alterar o transporte de fludesoxiglicose ¹⁸F para as células. Por isso, pacientes diabéticos podem precisar estabilizar a glicose sanguínea no(s) dia(s) anterior(es) e eventualmente no dia da administração de ¹⁸F-FDG.

Gravidez e lactação:

O risco do uso de ¹⁸F-FDG por mulheres grávidas não é bem elucidado, estudos indicam que a dose absorvida no útero em um exame realizado com 500 MBq (13,5 mCi) de FDG é de 10 mGy, portanto, nesses casos, o exame deverá ser realizado somente quando os benefícios para a paciente sejam maiores que os riscos para o feto.

A eliminação de ¹⁸F-FDG no leite materno não é muito bem estudada. Porém, estudos mostram que o bebê fica exposto à radiação devido ao contato direto com a mãe.

Indicação e classe	Atividade de base	Atividade mínima administrada*
Cardiologia, oncologia e neurologia** - Classe B-	Imagem em 2D: 25,9 MBq	26 MBq
	Imagem em 3D: 14 MBq	14 MBq

É recomendado que não haja contato direto da mãe com o bebê nas primeiras 12 horas após a realização do exame.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alguns medicamentos ou quaisquer outras substâncias que alterem os níveis de glicose no sangue podem alterar os resultados do exame, como por

exemplo: carbamazepina, catecolaminas, corticosteróides, fenitoína, fenobarbital e valproato.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em local seguro e identificado conforme normas de radioproteção. Manter a temperatura entre 15 e 25°C. Utilizar até 12 horas após o horário de calibração (vide rótulo).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de ¹⁸F-FDG deve ser prescrita por um médico, conforme a necessidade para cada paciente.

Por exemplo, para um adulto (70 kg) pode variar de 185 a 500 MBq (3 a 13,5 mCi), de acordo com o objetivo do exame solicitado.

Para cálculo da atividade do radiofármaco a 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 da utilizando a equação e as tabelas a seguir.

AAC (MBq) = Atividade de Base x Fator Multiplicador

Atividade de base e atividade mínima administrada de fludesoxiglicose (18 F), conforme indicado no Dosage Card da EANMMI.

Para crianças e jovens a dose aplicada deve ser ajustada conforme o peso, seguindo a tabela abaixo:

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

** A atividade máxima a ser administrada em crianças para estudos em neurologia com o radiofármaco é de 300 a 600 MBq para imagens 2D e de 125 a 250 MBq para imagens em 3D.

Peso (Kg)	Fator	Peso (kg)	Fator
3	1	32	7,28
4	1,14	34	7,72
6	1,71	36	8,00
8	2,14	38	8,43
10	2,71	40	8,86
12	3,14	42	9,14
14	3,57	44	9,57
16	4,00	46	10,00
18	4,43	48	10,29
20	4,86	50	10,71
22	5,29	52-54	11,29
24	5,71	56-58	12,00
26	6,14	60-62	12,71
28	6,43	64-66	13,43
30	6,86	68	14,00

Fonte: Pediatric European Task Group EANM

Geralmente ¹⁸F-FDG deve ser administrada em pacientes com período mínimo de jejum de 4-6 horas. Para uso em cardiologia, ¹⁸F-FDG pode ser administrada em pacientes em jejum, ou que receberam uma carga de glicose (Veja a seção de Preparo do Paciente).

Em caso de repetição de exame, o intervalo de tempo entre as doses de ¹⁸F-FDG deve ser longo o suficiente para permitir o decaimento (físico e

biológico) da atividade resultante da administração anterior, uma vez que as taxas ótimas de administração e a dose máxima segura para ¹⁸F-FDG não foram estabelecidas.

Preparo da Dose

As doses devem ser manipuladas e/ou fracionadas sob fluxo laminar, por pessoal qualificado, utilizando somente materiais estéreis e aprotogênicos. Em casos de necessidade de diluição, deve ser utilizada solução fisiológica estéril ou água para injeção.

A dose para cada paciente deve ser medida e conferida por um calibrador de dose adequado para o radioisótopo ¹⁸F.

Preparo do Paciente

O paciente deve ter seus níveis de glicose estabilizados antes da administração de ¹⁸F-FDG. Em pacientes não diabéticos o nível de glicose sanguínea deve ser avaliado 15-30 minutos antes da administração do medicamento. Pacientes diabéticos podem precisar estabilizar a glicose sanguínea no(s) dia(s) anterior(es) e, eventualmente, no dia da administração de ¹⁸F- FDG.

Para evitar acúmulo indesejado de ¹⁸F-FDG no cérebro, recomenda-se que após administração intravenosa da ¹⁸F-FDG, o paciente fique relaxado em posição supina ou sentada, com mínimo de estímulos visuais, motores ou auditivos, ou quando receba os mesmos, seja de forma constante e padronizada.

Para imagem cardíaca, existem dois tipos distintos de protocolo que podem ser utilizados. O primeiro emprega a administração de ¹⁸F-FDG em pacientes sob condição de jejum, objetivando apenas a visualização do miocárdio hibernado; e o segundo em condição da carga glicêmica (dieta ou *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico), possibilitando a identificação de todo o miocárdio (hibernado e não hibernado). O tipo de protocolo a ser utilizado deve ser padronizado para cada instituição ou serviço.

Obtenção da imagem

É recomendado que a obtenção da imagem PET seja iniciada entre 45 e 90 minutos após a administração de ¹⁸F-FDG.

REAÇÕES ADVERSAS

As concentrações administradas de fludesoxiglicose ¹⁸F são muito baixas e não existem relatos de reações adversas.

O uso excessivo de radiação ionizante pode aumentar o risco de incidência e aparecimento de tumores a longo prazo.

SUPERDOSE

Não existem informações disponíveis acerca de sintomas por superdose de radiação com este radiofármaco.

A dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o quanto possível através do aumento da eliminação do radiofármaco pelo organismo forçando a diurese com ingestão de líquidos, e aumentando-se a frequência do esvaziamento da bexiga. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DOSIMETRIA

A tabela abaixo mostra a dosimetria calculada de acordo com a publicação 80 do ICRP (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press 1999).

Órgão	Dose Absorvida por Unidade de Atividade Administrada (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Adrenais	0,012	0,015	0,024	0,038	0,072
Bexiga	0,160	0,210	0,280	0,320	0,590

Superfície dos Ossos	0,011	0,014	0,022	0,035	0,066
Cérebro	0,028	0,028	0,030	0,034	0,048
Mama	0,0086	0,011	0,018	0,029	0,056
Vesícula Biliar	0,012	0,015	0,023	0,035	0,066
Estômago	0,011	0,014	0,022	0,036	0,068
Intestino delgado	0,013	0,017	0,027	0,041	0,077
Cólon	0,013	0,017	0,027	0,040	0,074
Intestino grosso alto	0,012	0,016	0,025	0,039	0,072
Intestino grosso baixo	0,015	0,019	0,029	0,042	0,076
Coração	0,062	0,081	0,120	0,200	0,350
Rins	0,021	0,025	0,036	0,054	0,096
Fígado	0,011	0,014	0,022	0,037	0,070
Pulmões	0,010	0,014	0,021	0,034	0,065
Músculos	0,011	0,014	0,021	0,034	0,065
Esôfago	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
Ovários	0,015	0,020	0,030	0,044	0,082
Pâncreas	0,012	0,016	0,025	0,040	0,076
Medula Óssea	0,011	0,014	0,022	0,032	0,061
Pele	0,008	0,010	0,016	0,027	0,052
Baço	0,011	0,014	0,022	0,036	0,069
Testículo	0,012	0,016	0,026	0,038	0,073
Timo	0,011	0,015	0,022	0,035	0,068
Tireóide	0,010	0,013	0,021	0,035	0,068
Útero	0,021	0,026	0,039	0,055	0,100
Outros órgãos	0,011	0,014	0,022	0,034	0,063
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,019	0,025	0,036	0,050	0,095

RADIOPROTEÇÃO

O transporte, recebimento, armazenamento e manuseio da ¹⁸F-FDG deve ser feita somente por profissionais capacitados e autorizados pela Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, conforme as normas nacionais vigentes de radioproteção.

DIZERES LEGAIS



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Registro M.S. nº 1.9777.0001.001-8 – 1850MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.002-6 – 3700MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.003-4 – 4070MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.004-2 – 5550MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.005-0 – 6660MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.006-9 – 7400MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.007-7 – 8880MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.008-5 – 9250MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.009-3 – 11100MBQ/ml

Registro M.S. nº 1.9777.0001.010-7 – 16280MBQ/ml

Farmacêutico Responsável: Thiago Lopes de Mari – CRFPR29513

Registrado por:



Cyclopet Radiofármacos Ltda

Rua Cezinando Dias Paredes, 367 – Boqueirão – Curitiba/PR

CEP 81.730-090

CNPJ 09.225.881/0001-13

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Cliente: (41) 3153-3106