DRAXIMAGE[MD] MIBG

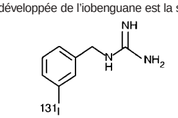
IOBENGUANE I 131 INJECTABLE, USP

Usage diagnostique

DESCRIPTION

DRAXIMAGE[MD] MIBG (Iobenguane I 131 injectable, USP) est une solution stérile, aqueuse et apyrogène d'iobenguane I-131. Ce produit est réservé à l'usage diagnostique et doit être administré par voie intraveineuse. L'activité spécifique de l'iobenguane I-131 est supérieure à 370 MBq/mg (10 mCi/mg) et la concentration radioactive est d'environ 74 MBq/mL (2 mCi/mL) le jour du calibrage. Chaque millilitre renferme 16 mg de niacinamide, 9 mg de chlorure de sodium, 0,9 % d'alcool benzylique (v/v), 0,7 mg d'acétate de sodium trihydraté et moins de 0,2 mg d'iobenguane dans une solution aqueuse. De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique a été ajouté pour ajuster le pH de la solution entre 4,5 et 5,5. À la date de péremption, la pureté radiochimique est supérieure à 95 %. L'iobenguane I 131 injectable, USP pour usage diagnostique est prêt à être administré par voie intraveineuse.

La formule développée de l'iobenguane est la suivante :



PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

L'iode-131 se désintègre à la fois par émission de rayonnements bêta et gamma. Sa demi-vie est de 8,04 jours[1]. Le tableau 1 présente une liste des principaux rayonnements bêta et des photons gamma.

Tableau 1

Principales données sur l'émission de rayonnements

Rayonnement	Nombre moyen de photons utilisables par 100 désintégrations	Énergie moyenne (keV)
Bêta-1	2,12	69,4
Bêta-3	7,36	96,6
Bêta-4	89,30	191,4
Gamma-7	6,05	284,3
Gamma-14	81,20	364,5
Gamma-17	7,26	637,0

[MD] Marque de commerce déposée de Produits Pharmaceutiques Spécialisés DRAXIS Inc.

Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma de l'iode-131 est de 15,8 μC•kg⁻¹•MBq⁻¹•h⁻¹ (2,27 R/mCi-h) à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,26 cm de plomb. Le tableau 2 présente une gamme de valeurs de l'atténuation relative du rayonnement émis à travers des blindages interposés d'épaisseurs différentes. Par exemple, l'utilisation d'une épaisseur de plomb de 4,6 cm atténue par un facteur approximatif de 1 000 le rayonnement émis par la source.

Tableau 2

Atténuation du rayonnement par un blindage en plomb

Épaisseur du blindage (Pb) en cm	Coefficient d'atténuation
0,26	0,5
0,95	10^{-1}
2,6	10^{-2}
4,6	10^{-3}
6,5	10^{-4}

Afin de faciliter la correction des valeurs de radioactivité en fonction de la décroissance radioactive, le tableau 3 présente les fractions résiduelles de radioactivité à différents intervalles après le jour du calibrage.

Tableau 3

Décroissance radioactive de l'iode-131
Demi-vie : 8,04 jours
T_e = 1,00

Jour	Fraction résiduelle	Jour	Fraction résiduelle	Jour	Fraction résiduelle
1	0,917	8	0,502	15	0,274
2	0,842	9	0,460	16	0,252
3	0,772	10	0,422	17	0,231
4	0,708	11	0,387	18	0,212
5	0,650	12	0,355	19	0,194
6	0,596	13	0,326	20	0,178
7	0,547	14	0,299	21	0,164

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique et métabolisme

Après l'administration intraveineuse d'iobenguane I-131 (^{131}I-MIBG), plus de 85 % de la dose injectée est répartie dans le compartiment intra-cellulaire des érythrocytes; les plaquettes retiennent également le ^{131}I-MIBG[2]. L'élimination sanguine du produit radiopharmaceutique est très rapide. Lors d'une étude pharmacocinétique menée sur l'iobenguane I-125 chez six volontaires en bonne santé, seulement 3,5 % de la dose injectée est demeurée dans le sang 15 minutes après l'injection et 0,8 % après 24 heures.

Le tableau 4 présente le pourcentage cumulatif de la dose d'iobenguane I-125 excrétée dans l'urine de volontaires en bonne santé à des intervalles quotidiens après l'administration du produit.

Tableau 4

Récupération dans l'urine d'iobenguane I-125 administré par voie intraveineuse

Jour après l'administration	Pourcentage cumulatif de la dose injectée
1	55,7
2	71,1
3	79,4
4	84,3
5	87,1

Chez les patients atteints d'un phéochromocytome et ayant reçu des doses de ^{131}I-MIBG, 40 % à 55 % de la dose injectée a été excrétée dans l'urine en moins de 24 heures, et 70 % à 90 % en moins de 4 jours[2]. Entre 75 % et 90 % de la radioactivité récupérée était sous forme de ^{131}I-MIBG intact, alors qu'entre 2 % et 16 % se composait d'iode-131 libre et du métabolite acide I-131-m-iodohippurique. Deux autres métabolites, l'I-131-4-hydroxy-3-iodobenzylguanidine et l'acide I-131-3-iodobenzoïque, étaient soit absents, soit présents en faibles quantités (< 0,5 %) chez les patients présentant une fonction rénale normale, et étaient présents en plus ou moins grande quantité chez les patients atteints d'insuffisance rénale[3].

Le taux d'excrétion urinaire n'est pas fonction de la quantité de radioactivité et de l'activité spécifique de la dose administrée. Une quantité négligeable (1 % à 4 %) de la dose administrée est retrouvée dans les fèces[2,3].

La présence de tumeurs qui retiennent le ^{131}I-MIBG n'a que peu d'effet sur le rythme d'absorption, la quantité absorbée ou la voie d'excrétion. L'analyse de la radioactivité localisée dans les phéochromocytomes excisés chez des patients qui avaient reçu du ^{131}I-MIBG a démontré que c'était la seule substance radioactive présente dans les tumeurs[3].

Localisation subcellulaire

Le mécanisme de captation des amines de type I par lequel les cellules sympathoadrénergiques retiennent l'iobenguane I-131 est un mécanisme Na-dépendant, saturable, doté d'une grande affinité et d'une faible capacité de fixation, qui prédomine quand la concentration de MIBG est faible (< 1 μmol/L); l'accumulation par diffusion (type II) se fait à des concentrations plus élevées[2,4]. Le ^{131}I-MIBG est retenu dans les granules d'emmagasinage intracellulaires et est libéré de ces granules de la même façon que le tissu adrénergique fixe la norépinéphrine[3,4,6].

L'analyse de la distribution subcellulaire du ^{131}I-MIBG dans les cellules chromaffines a démontré qu'environ 54 % du produit se retrouvait dans la portion des granules larges qui contient des granulations chromaffines[4].

Distribution normale

Les médullosurrénales normales n'ont été visualisées qu'occasionnellement et se distinguent par une zone de faible fixation, et ce 48 à 72 heures après l'administration de ^{131}I-MIBG[7]. La fixation par le foie et la rate se produit dans tous les cas; la fixation maximale est survenue 24 heures après l'injection et l'élimination optimale, en moins de 72 heures. Étant donné qu'une grande partie de la dose injectée de ^{131}I-MIBG a été excrétée dans l'urine au cours des 24 heures qui ont suivi l'injection, on a chaque fois décelé dans la vessie de la radioactivité qui décroissait avec le temps. Les glandes salivaires ont été visualisées en raison de la captation du produit par les neurones sympathiques situés à cet endroit[8]. On a quelquefois observé la fixation du produit par le coeur (qui est très bien innervé par les neurones sympathiques), le côlon, les régions moyenne et inférieure des poumons et rarement par la région supérieure du poumon et les reins[7,8].

TOXICOLOGIE

Chez les souris (mâles et femelles regroupés), la dose léthale$_{50}$ (DL_{50}) était de 29,7 mg/kg après l'administration intraveineuse d'iobenguane. Les effets toxiques observés durant et immédiatement après l'injection comprenaient l'ataxie, la dyspnée grave accompagnée de cyanose, des convulsions et la mort qui est survenue moins de 60 secondes après l'injection. À l'autopsie, l'examen macroscopique a révélé une dilatation des deux oreillettes, des veines coronaires et des veines principales (stase veineuse). Aucun effet toxique n'a été signalé pendant une période d'observation de 14 jours chez les souris qui avaient survécu, et aucun signe pathologique macroscopique n'a été démontré à l'autopsie suivant la période d'observation.

Chez les rats (mâles et femelles regroupés), la DL_{50} était de 47,6 mg/kg après l'administration intraveineuse d'iobenguane. Les effets toxiques observés durant et immédiatement après l'injection ont été semblables à ceux observés chez les souris, c'est-à-dire l'ataxie, la dyspnée grave, l'apnée accompagnée de cyanose, des convulsions et la mort qui est survenue moins de 2 minutes après l'injection. À l'autopsie, l'examen macroscopique a révélé une dilatation des deux oreillettes et du ventricule droit, la présence d'ecchymoses sur la paroi du ventricule et la dilatation des veines principales (stase veineuse). Aucun effet toxique n'a été signalé pendant une période d'observation de 14 jours et aucun signe pathologique macroscopique n'a été démontré à l'autopsie des rats qui avaient survécu.

On a rapporté que l'iobenguane inhibait la monoamine oxydase dans une proportion de 50 % à une concentration de 8 x 10^{-6} M *in vitro*. On peut obtenir une concentration de cet ordre dans certains tissus *in vivo* après l'administration d'une dose diagnostique de ^{131}I-MIBG[9].

INDICATIONS ET USAGE

DRAXIMAGE[MD] MIBG (Iobenguane I 131 injectable, USP) est indiqué pour la localisation de foyers primitifs ou métastatiques de phéochromocytomes et de neuroblastomes. Le MIBG peut également servir à confirmer la présence de certaines autres tumeurs neuro-endocriniennes telles que le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et les carcinoïdes. Dans les cas de CMT, il ne faut pas utiliser du ^{131}I-MIBG pour établir un diagnostic primaire, mais plutôt pour confirmer un diagnostic, puisque cette substance est reconnue comme un agent diagnostique hautement spécifique du CMT mais non comme un agent doté d'une grande sensibilité (25 % à 50 %)[10].

CONTRE-INDICATIONS

L'iobenguane I 131 injectable, USP est contre-indiqué chez les patients hypersensibles aux composés organiques contenant de l'iode.

MISE EN GARDE

Ce produit renferme de l'iode-131 libre. Il faut donc administrer une dose d'iode inorganique pour inhiber la captation de l'iode libre par la thyroïde et l'estomac. Se référer à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les méthodes sur le blocage au niveau de la thyroïde.

Comme l'iobenguane I 131 injectable, USP est excrété presque exclusivement dans l'urine, il faut envisager une réduction de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,33 mL/s/1,73 m² [< 20 mL/min/1,73 m²]).

PRÉCAUTIONS

Les antidépresseurs tricycliques, les sympathomimétiques tels que la phénylpropanolamine (substance contenue dans un grand nombre de décongestionnants), les adrénolytiques (guanéthidine), les antipsychotiques (phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones), les antagonistes du calcium, le labétalol et la réserpine interfèrent avec la fixation de l'iobenguane I-131 par les tissus sympathoadrénergiques. Il faut donc interrompre l'administration de ces agents avant d'injecter le produit radiopharmaceutique[3,7]. On a également rapporté que la cocaïne interférait avec la fixation de l'iobenguane I-131 par les surrénales[11,12].

Généralités

Comme pour tous les composés organiques contenant de l'iode, il faut garder à l'esprit la possibilité de réactions allergiques.

L'iobenguane I 131 injectable, USP, comme toute autre préparation radioactive, doit être manipulé avec soin. Il faut prendre les précautions qui s'imposent afin que le patient ne soit exposé qu'à la quantité de radioactivité nécessaire pour évaluer son état et que le personnel hospitalier ne soit soumis qu'à une exposition minimale de radioactivité.

Le contenu de la fiole est radioactif. Par conséquent, le produit radiopharmaceutique doit être protégé par un blindage suffisant.

Le contenu de la fiole est stérile et apyrogène. L'utilisateur doit observer des mesures aseptiques rigoureuses lorsqu'il prélève la solution dans la fiole pour l'administrer au patient.

L'utilisation et la manipulation des produits radiopharmaceutiques doivent être réservées à des médecins qualifiés qui, en vertu de leur formation et de leur expérience, détiennent une licence d'un organisme d'État autorisé à sanctionner l'usage d'éléments radioactifs.

Effets cancérogènes, effets mutagènes et altération de la fertilité

On n'a effectué aucune étude à long terme chez l'animal pour déterminer le pouvoir cancérogène ou mutagène, ou pour établir si ce produit peut affecter la fertilité tant chez le mâle que chez la femelle.

Grossesse

On n'a effectué aucune étude de reproduction chez l'animal ni d'études sur le pouvoir tératogène de l'iobenguane I 131 injectable, USP. On ne sait pas non plus si ce produit, administré à des femmes enceintes, peut être préjudiciable au foetus ou s'il peut altérer la capacité de reproduction. Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes.

Chez les femmes en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie, surtout si celle-ci peut être différée, dans les quelques jours (à peu près 10) qui suivent le début des règles.

Allaitement

L'iode-131 est excrété dans le lait maternel durant l'allaitement. Par conséquent, il faut remplacer le lait maternel par du lait maternisé.

Administration en pédiatrie

Il faut évaluer les bienfaits du produit avant de l'administrer aux patients.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Aucune connue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée, par voie intraveineuse, pour un adulte de poids moyen (70 kg) est de 18,5 MBq (0,5 mCi) d'iobenguane I 131 injectable, USP par 1,73 m² de surface corporelle. Il faut envisager une réduction de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir la section **MISE EN GARDE**). Le tableau 5 présente les doses recommandées en fonction de la surface corporelle[13] chez le patient en pédiatrie.

Tableau 5

Doses pédiatriques de MIBG en fonction de la surface corporelle

Poids (kg)	% de la dose d'adulte	Dose pédiatrique		Poids (kg)	% de la dose d'adulte	Dose pédiatrique	
		MBq	μCi			MBq	μCi
2	9	1,7	45	20	43	8,0	215
3	12	2,2	60	25	50	9,3	250
4	14	2,6	70	30	57	10,5	285
5	17	3,1	85	35	63	11,7	315
6	19	3,5	95	40	69	12,8	345
7	21	3,9	105	45	74	13,7	370
8	23	4,3	115	50	80	14,8	400
9	25	4,6	125	55	85	15,7	425
10	27	5,0	135	60	90	16,7	450
15	36	6,7	180	65	95	17,6	475

Afin de réduire au minimum la dose de rayonnement absorbée par la vessie, on doit encourager le patient à boire beaucoup de liquides et lui conseiller d'uriner fréquemment durant la première journée qui suit l'administration du produit radiopharmaceutique.

L'administration de l'iobenguane I 131 injectable, USP se fait par voie intraveineuse; le produit doit être injecté lentement, sur une période d'au moins vingt à trente secondes.

Pour inhiber la captation d'iode radioactif libre présent dans l'iobenguane I 131 injectable, USP par la thyroïde et l'estomac, il faut administrer une dose d'iode inorganique. On peut administrer une solution saturée d'iodure de potassium (1 goutte, 3 fois par jour) ou une solution iodo-iodurée forte (Lugol) USP (3 gouttes, 2 fois par jour) un ou deux jours avant et pendant les 7 à 10 jours qui suivent l'injection du produit radiopharmaceutique. On peut aussi administrer, par voie orale, 200 mg de perchlorate de potassium au moins 30 minutes avant l'administration de l'iobenguane I 131 injectable, USP et 4 fois par jour par la suite, pendant 7 à 10 jours.

On peut réaliser la scintigraphie dans les 24 à 48 heures après l'administration du produit radiopharmaceutique et la répéter chaque jour, au besoin.

On peut localiser les reins par l'administration d'une faible dose d'un agent scintigraphique marqué au technétium, comme le ^{99m}Tc-pentétate (DTPA) ou le ^{99m}Tc-gluceptate.

Avec un blindage approprié, procéder à un examen visuel de tout produit pour usage parentéral avant son administration. Ne pas utiliser le produit si la solution contient des corps étrangers ou encore si elle est trouble. Il est bon de savoir qu'en raison de l'agent stabilisateur, le niacinamide, la solution devient jaune pâle après plusieurs jours, ce qui n'altère en rien l'efficacité du produit.

On doit mesurer la dose destinée au patient au moyen d'un appareil de calibrage approprié immédiatement avant de la lui administrer.

La solution d'iobenguane I 131 injectable, USP stérile et apyrogène, pour usage diagnostique, est prête à être administrée par voie intraveineuse.

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Le tableau 6 présente les doses d'irradiation d'iobenguane I 131 injectable, USP qui peuvent être absorbées par les patients de 1 an à 15 ans. Les estimations des doses sont fondées sur des données recueillies auprès de patients adultes[14] et laissent supposer un intervalle de 2 heures entre les mictions et un blocage suffisant de la thyroïde.

Tableau 6

Estimation des doses d'irradiation absorbées chez le patient en pédiatrie

Organe ou tissu	1 an		5 ans		10 ans		15 ans	
	mGy/ MBq	rad/ mCi	mGy/ MBq	rad/ mCi	mGy/ MBq	rad/ mCi	mGy/ MBq	rad/ mCi
Glandes surrénales*	0,88	3,3	0,58	2,1	0,42	1,6	0,29	1,1
Foie	4,5	17,0	2,4	8,7	1,6	5,9	1,0	3,8
Ovaires	0,42	1,6	0,22	0,81	0,14	0,52	0,085	0,32
Moelle rouge	0,41	1,5	0,22	0,81	0,14	0,52	0,087	0,32
Surface osseuse	0,37	1,4	0,19	0,70	0,12	0,45	0,80	0,30
Rate	3,9	14,0	2,1	7,7	1,3	4,9	0,85	3,1
Testicules	0,35	1,3	0,18	0,66	0,11	0,41	0,068	0,25
Thyroïde	0,88	3,3	0,47	1,7	0,22	0,81	0,14	0,52
Paroi vésicale	1,9	7,1	1,0	3,8	0,65	2,4	0,42	1,6
Glandes salivaires	0,73	2,7	0,49	1,8	0,38	1,4	0,27	1,0
Organisme entier	0,50	1,8	0,26	0,96	0,16	0,60	0,10	0,37

*La dose absorbée par la médullosurrénale peut être 10 fois plus élevée que la dose absorbée par l'organe entier.

Le tableau 7 présente les doses d'irradiation qui peuvent être absorbées par un adulte de poids moyen (70 kg) après l'administration d'une dose maximale de 18,5 MBq (0,5 mCi) d'iobenguane I 131 injectable, USP.

Les estimations des doses sont fondées sur des données recueillies auprès de patients adultes[14] et laissent supposer un intervalle de 2 heures entre les mictions et un blocage suffisant de la thyroïde.

Tableau 7

Estimation des doses d'irradiation absorbées chez l'adulte

Organe ou tissu	mGy/ 18,5 MBq	rad/ 0,5 mCi
Glandes surrénales*	3,7	0,37
Foie	14,4	1,44
Ovaires	1,2	0,12
Moelle rouge	1,3	0,13
Surface osseuse	1,2	0,12
Rate	10,7	1,07
Testicules	0,1	0,01
Thyroïde	1,7	0,17
Paroi vésicale	6,1	0,61
Glandes salivaires	4,4	0,44
Organisme entier	1,5	0,15

*La dose absorbée par la médullosurrénale peut être 10 fois plus élevée que la dose absorbée par l'organe entier.

La dose effective équivalente pour les adultes de sexe masculin administrée à 2,0 et à 4,8 heures a été de 0,62 et 0,64 mSv/MBq respectivement, et de 0,97 et 1,0 mSv/MBq pour les adultes de sexe féminin au cours du même intervalle entre les mictions.

Les doses estimées d'irradiation ont été calculées par le Radiopharmaceutical Internal Dose Information Centre, Oak Ridge Associated Universities, Oak Ridge, Tennessee.

PRÉSENTATION

DRAXIMAGE[MD] MIBG
Iobenguane I 131 injectable, USP

N° du produit 502680

La fiole renferme 40 MBq d'iobenguane I 131 injectable, USP stérile et apyrogène, le jour du calibrage, dans un volume de 0,4 à 4,0 mL. Chaque millilitre renferme 16 mg de niacinamide, 9 mg de chlorure de sodium, 0,9 % d'alcool benzylique (v/v), 0,7 mg d'acétate de sodium trihydraté et moins de 0,2 mg d'iobenguane dans une solution aqueuse. De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique a été ajouté pour ajuster le pH de la solution entre 4,5 et 5,5. À la date de péremption, la pureté radiochimique est supérieure à 95 %.

DRAXIMAGE[MD] MIBG (Iobenguane I 131 injectable, USP), pour usage diagnostique et administration intraveineuse, est offert en fioles à dose unique.

ENTREPOSAGE

Conserver l'iobenguane I 131 injectable, USP dans un blindage approprié, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

PÉREMPTION

La péremption est de 21 jours à compter de la date de fabrication. La date de péremption est indiquée sur l'étiquette fixée à la fiole.

RÉFÉRENCES

1. Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC 11026, 1981, p. 133.
2. Shapiro, B. et Gross, M.D., "Radiochemistry, Biochemistry, and Kinetics of ^{131}I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) and ^{123}I-MIBG: Clinical Implications of the Use of ^{123}I-MIBG", Med Pediatr Oncol. 15, 1987, pp. 170-177.
3. Mangner, T.J., Tobes, M.C., Wieland, D.M., Sisson, J.C. et Shapiro, B., "Metabolism of Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine in Patients with Metastatic Pheochromocytoma", J Nucl Med. 27, 1986, pp. 37-44.
4. Jacques S., Tobes, M.C., Sisson, J.C. et Baker, J.A., "Mechanism of Uptake of Norepinephrine and Metaiodobenzylguanidine into Cultured Human Pheochromocytoma Cells". J Nucl Med. 25, 1984, p. 122 (résumé).
5. Tobes, M.C., Fig, L.M., Carey, J., Geatti, O., Sisson, J.C. et Shapiro, B., "Alteration of Iodine-131 MIBG Biodistribution of an Anephric Patient: Comparison to Normal and Impaired Renal Function" J Nucl Med. 30, 1989, pp. 1476-1482.
6. Wieland, D.M., Brown, L.E., Tobes, M.C., Rogers, W.L., Marsh, D.D., Mangner, T.J., Swanson, D.P. et Beierwaltes, W.H., "Imaging the Primate Adrenal Medulla with [^{123}I] and [^{131}I] Meta-Iodobenzylguanidine: Concise Communication," J Nucl Med. 22, 1981, pp. 358-364.
7. Nakajo, M., Shapiro, B. et Copp, J., "The Normal and Abnormal Distribution of the Adrenomedullary Imaging Agent m-[I-131] Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy", J Nucl Med. 24. 1983, p. 672.
8. McEwan, A.J., Shapiro, B., Sisson, J.C., Beierwaltes, W.H. et Ackery, D., "Radio-iodobenzylguanidine for the Scintigraphic Location and Therapy of Adrenergic Tumours", Sem Nucl Med. XV, 1985, pp. 132-153.
9. Burba, J.V., "Inhibition of Monoamine Oxidase by Metaiodobenzylguanidine. A New Radiodiagnostic Agent", Can J Physiol & Pharmacol. 63(2), 1985, pp. 166-168.
10. Jodrell, D.I., Irvine, A.T., McCready, V. et coll., "The Use of ^{131}I-MIBG in the Imaging of Metastatic Carcinoid Tumours". Br J Cancer. 58, 1988, pp. 663-664.
11. Wieland, D.M., Mangner, T.J., Inbasekaran, M.N., Brown, L.E. et Wu, J.-L., "Adrenal Medulla Imaging Agents: A Structure-Distribution Relationship Study of Radiolabelled Aralkylguanidines", J Med Chem. 27, 1984, pp. 149-155.
12. Khafagi, F.A., Shapiro, B., Fig, L.M., Mallette, S. et Sisson, J.C., "Labetalol reduces Iodine-131 MIBG Uptake by Pheochromocytoma and Normal Tissues". J Nucl Med. 30, 1989, pp. 481-489.
13. Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements. Protection in Nuclear Medicine and Ultrasound Diagnostic Procedures in Children, NCRP Report No. 73, Bethesda, MD, le 30 décembre 1983, p. 10.
14. Jacobsson, L., Mattsson, S., Johansson, L., Lindberg, S. et Fjallinç, M., "Biokinetics and Dosimetry of ^{123}I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG)", dans Proceedings of the Fourth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Rockville, Health and Human Services Publication, 1985, pp. 389-398.

Révisé : mars 2006

RECYCLABLE
LA OÙ LES INSTALLATIONS NÉCESSAIRES EXISTENT
IMPRIMÉ SUR
PAPIER RECYCLÉ

DRAXIMAGE, une division de
Produits pharmaceutiques
Spécialisés DRAXIS Inc.
Kirkland Québec H9H 4J4 Canada

510497

DRAXIMAGE® MIBG

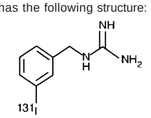
IOBENGUANE I 131 INJECTION, USP

Radiodiagnostic Agent

DESCRIPTION

DRAXIMAGE® MIBG (Iobenguane I 131 Injection, USP) for diagnostic use by intravenous administration is a sterile, non-pyrogenic, aqueous solution of iobenguane I-131. The specific activity of iobenguane I-131 is greater than 370 MBq/mg (10 mCi/mg) and the radioactive concentration is about 74 MBq/mL (2 mCi/mL) on the date of calibration. Each millilitre of Iobenguane I 131 Injection, USP contains 16 mg of niacinamide, 9 mg of sodium chloride, 0.9 % (v/v) benzyl alcohol, 0.7 mg of sodium acetate trihydrate, and less than 0.2 mg of iobenguane in aqueous solution. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid has been used to adjust the pH of the solution to 4.5 to 5.5. At expiry, the radiochemical purity is greater than 95 %. Iobenguane I 131 Injection, USP is ready for diagnostic use by intravenous administration.

Iobenguane has the following structure:



PHYSICAL CHARACTERISTICS

Iodine-131 decays by beta emission and associated gamma emission with a physical half-life of 8.04 days.[1] The principal beta emissions and gamma photons are listed in Table 1.

Table 1

Principal Radiation Emission Data

Radiation	Mean % per Disintegration	Mean Energy (keV)
Beta-1	2.12	69.4
Beta-3	7.36	96.6
Beta-4	89.30	191.4
Gamma-7	6.05	284.3
Gamma-14	81.20	364.5
Gamma-17	7.26	637.0

®Registered Trademark of DRAXIS Specialty Pharmaceuticals Inc.

External Radiation

The specific gamma ray constant for I-131 is 15.8 $\mu C \cdot kg^{-1} \cdot MBq^{-1} \cdot h^{-1}$ (2.27 R/mCi-hr) at 1 cm. The first half-value layer is 0.26 cm of lead. A range of values for the relative attenuation of the radiation resulting from the interposition of various thicknesses of lead is shown in Table 2. For example, the use of 4.6 cm of lead will attenuate the radiation emitted by a factor of about 1,000.

Table 2

Radiation Attenuation by Lead Shielding

Shield Thickness (Pb) cm	Coefficient of Attenuation
0.26	0.5
0.95	10^{-1}
2.6	10^{-2}
4.6	10^{-3}
6.5	10^{-4}

To correct for physical decay of this radionuclide, the fractions that remain at selected intervals after calibration are shown in Table 3.

Table 3

Physical Decay Chart of Iodine-131
Half-Life: 8.04 Days
T_e = 1.00

Days	Fraction Remaining	Days	Fraction Remaining	Days	Fraction Remaining
1	0.917	8	0.502	15	0.274
2	0.842	9	0.460	16	0.252
3	0.772	10	0.422	17	0.231
4	0.708	11	0.387	18	0.212
5	0.650	12	0.355	19	0.194
6	0.596	13	0.326	20	0.178
7	0.547	14	0.299	21	0.164

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacokinetics and Metabolism

Following intravenous administration of iobenguane I-131 (^{131}I-MIBG), more than 85 % of the injected dose is distributed in the erythrocyte intracellular compartment; platelets also accumulate ^{131}I-MIBG.[2] The blood clearance of the radiopharmaceutical is very rapid. In a pharmacokinetic study of iobenguane I-125 conducted in six normal volunteers, only 3.5 % of the injected dose remained in the blood 15 minutes after injection and 0.8 % remained after 24 hours.

The cumulative percent of the dose of iobenguane I-125 excreted in the urine of normal volunteers at daily intervals post-administration is shown in Table 4.

Table 4

Urinary Recovery of Intravenously Administered Iobenguane I-125

Time Post-Administration (Days)	Cumulative Percent of Injected Dose
1	55.7
2	71.1
3	79.4
4	84.3
5	87.1

Between 40 % and 55 % of the injected dose of ^{131}I-MIBG is excreted in the urine of patients with pheochromocytoma within 24 hours, and 70 % to 90 % is excreted within 4 days.[2] Between 75 % and 90 % of the recovered radioactivity consists of unaltered ^{131}I-MIBG, while free I-131 iodide and the metabolite, I-131-m-iodohippuric acid, account for the remainder (2 % to 16 %). Two other metabolites, I-131-4-hydroxy-3-iodobenzylguanidine and I-131-3-iodobenzoic acid, are either absent or present only in small quantities (< 0.5 %) in patients with normal renal function, and are variably increased in patients with reduced renal function.[5]

The rate of urinary excretion is independent of the quantity of radioactivity injected and of the specific activity of the dose. A negligible amount (1 % to 4 %) of the administered dose is excreted in the feces.[2,3]

The presence of tumours which accumulate and retain ^{131}I-MIBG has little effect on the rate, amount or route of excretion. Isolation of the radioactive components in pheochromocytomas excised from patients who received ^{131}I-MIBG demonstrates that it is the sole radioactive compound in the tumours.[3]

Subcellular Distribution

The Type I amine uptake mechanism by which sympathoadrenal cells accumulate iobenguane I-131 is a sodium-dependent, saturable, high-affinity, low-capacity uptake mechanism, which predominates when the concentration of MIBG is low (< 1μmol/L); diffusional (Type II) uptake occurs at higher concentrations.[2,4] ^{131}I-MIBG is sequestered in and discharged from intracellular storage granules in a manner similar to the disposition of norepinephrine by adrenergic tissue.[3,4,6]

Analysis of the subcellular distribution of ^{131}I-MIBG in chromaffin cells demonstrates that about 54 % of the agent is found in the large-granule fraction which includes chromaffin granules.[4]

Normal Distribution

The normal adrenal medullae are only occasionally visualized as a faint area of uptake 48 to 72 hours after the administration of ^{131}I-MIBG.[7] Uptake by the liver and spleen is routinely observed, maximum uptake occurring at 24 hours post-injection, and substantial clearance occurring by 72 hours. Since a large portion of the injected dose of ^{131}I-MIBG is excreted in the urine within the first 24 hours post-injection, radioactivity in the bladder is routinely observed during this period. The salivary glands are visualized due to the uptake of the agent by sympathetic neurons in the glands.[3] The heart (which also has rich sympathetic innervation), the colon, and the middle and lower lung zones are infrequently seen, and upper lung zones and kidneys are rarely detected.[7,8]

TOXICOLOGY

The combined (male and female) intravenous lethal dose$_{50}$ (LD_{50}) of iobenguane was 29.7 mg/kg in mice. The toxic effects observed during and immediately after the injection included ataxia, severe dyspnea with cyanosis, convulsions, and death which occurred within 60 seconds after injection. Gross necropsy revealed dilation of both auriculae, the coronary veins and major veins (venous stasis). No toxic effects were observed during the subsequent 14-day observation period of surviving mice and no gross pathological findings were present at necropsy of these animals performed after the observation period.

The combined (male and female) intravenous LD_{50} of iobenguane in rats was 47.6 mg/kg. The toxic effects observed during and immediately after the injection were similar to those observed in mice, i.e., ataxia, severe dyspnea and apnea with cyanosis, convulsions, and death which occurred within 2 minutes after injection. The gross necropsy revealed dilation of both auriculae and the right ventricle with ecchymotic bleeding into the ventricle wall, as well as dilation of the major veins (venous stasis). No toxic effects were observed during the subsequent 14-day observation period of the surviving rats, and no gross pathological findings were present at the necropsy of these animals performed at the end of the observation period.

Iobenguane has been reported to inhibit monamine oxidase by 50 % at a concentration of 8 x 10^{-6} M *in vitro*. Concentration of this order may be reached in some tissues *in vivo* following a diagnostic dose of ^{131}I-MIBG.[9]

INDICATIONS AND USAGE

DRAXIMAGE® MIBG (Iobenguane I 131 Injection, USP) is useful for the localization of primary and metastatic pheochromocytomas and neuroblastomas. MIBG may also be of assistance in the confirmation of the presence of certain other neuroendocrine tumours such as medullary thyroid carcinoma (MTC) and carcinoid tumours. For MTC, ^{131}I-MIBG should not be used as the primary diagnostic, but rather should be reserved as a confirmatory test since it is known to be a highly specific diagnostic agent for MTC but not a highly sensitive one (25 to 50 % sensitivity).[10]

CONTRAINDICATIONS

Iobenguane I 131 Injection, USP is contraindicated in patients who are hypersensitive to organic iodine-containing compounds.

WARNINGS

This drug contains free radioiodide I-131. Therefore, inorganic iodine should be administered to block thyroidal and gastric uptake of the free radioiodide. See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** section for methods of thyroid blockade.

Since Iobenguane I 131 Injection, USP is excreted almost exclusively in the urine, a reduction in dosage should be considered in patients with severely impaired renal function (creatinine clearance < 0.33 mL/s/1.73 m^2 [< 20 mL/min/1.73 m^2]).

PRECAUTIONS

Tricyclic antidepressants, sympathomimetics such as phenylpropanoiamine (an ingredient in many decongestants), adrenergic neuron blocking agents (guanethidine), antipsychotics (phenothiazines, thioxanthenes, butyrophenones), calcium channel blocking agents, labetalol, and reserpine, interfere with the uptake of iobenguane I-131 by sympathoadrenal tissue and hence should be discontinued prior to administration of the radiopharmaceutical.[1,7] Cocaine has also been reported to interfere with the uptake of iobenguane I-131 by the adrenals.[11,12]

General Precautions

As with all organic iodine-containing compounds, the possibility of allergic-type reactions should be borne in mind.

Iobenguane I 131 Injection, USP, like other radioactive drugs, must be handled with care. Precautions should be taken to ensure minimum radiation exposure to the patient consistent with proper patient management, and to ensure minimum radiation exposure to clinical personnel.

The contents of the vial are radioactive, and therefore adequate shielding of the radiopharmaceutical must be maintained.

The contents of the vial are sterile and non-pyrogenic. It is essential for the user to employ aseptic procedures during the withdrawal of doses for administration.

Radiopharmaceuticals should be used only by physicians who are qualified by training and experience in the safe use and handling of radionuclides and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorized to license the use of radionuclides.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long term animal studies have been performed to evaluate carcinogenic or mutagenic potential or whether this drug affects fertility in males or females.

Pregnancy

Animal reproduction and teratogenicity studies have not been conducted with Iobenguane I 131 Injection, USP. It is also not known whether Iobenguane I 131 Injection, USP can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. There have been no studies in pregnant women.

Ideally, examinations using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability, should be performed during the first few (approximately 10) days following the onset of menses.

Nursing Mothers

Iodine-131 is excreted in human milk during lactation. Therefore, formula feedings must be substituted for breast feedings.

Pediatric Use

The risk to benefit ratio should be assessed before consideration is given to the use of this product in this age group.

ADVERSE REACTIONS

None known.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended intravenous dose for the average (70 kg) adult patient is 18.5 MBq (0.5 mCi) of Iobenguane I 131 Injection, USP per 1.73 m^2 of body surface area. Dosage reduction should be considered for patients with severely impaired renal function (see **WARNINGS** section). Recommended pediatric doses based on body mass[13] are presented in Table 5.

Table 5

Pediatric Doses of MIBG Based on Body Mass

Mass (kg)	% of Adult Dose	Pediatric Dose		Mass (kg)	% of Adult Dose	Pediatric Dose	
		MBq	µCi			MBq	µCi
2	9	1.7	45	20	43	8.0	215
3	12	2.2	60	25	50	9.3	250
4	14	2.6	70	30	57	10.5	285
5	17	3.1	85	35	63	11.7	315
6	19	3.5	95	40	69	12.8	345
7	21	3.9	105	45	74	13.7	370
8	23	4.3	115	50	80	14.8	400
9	25	4.6	125	55	85	15.7	425
10	27	5.0	135	60	90	16.7	450
15	36	6.7	180	65	95	17.6	475

To minimize the radiation dose to the urinary bladder, the patient should be encouraged to increase fluid intake and to void frequently during the first day after administration of the radiopharmaceutical.

Iobenguane I 131 Injection, USP is administered intravenously; the injection must be given slowly, over a period of at least twenty to thirty seconds.

To block thyroidal and gastric uptake of the free radioiodide present in Iobenguane I 131 Injection, USP, inorganic iodine should be administered. A saturated solution of potassium iodide (one drop three times a day) or Strong Iodine (Lugol's) Solution USP (3 drops twice daily) may be administered beginning one to two days before and continuing for 7 to 10 days after the injection of the radiopharmaceutical. Alternatively, 200 mg of potassium perchlorate may be given orally at least 30 minutes before administration of Iobenguane I 131 Injection, USP, and then four times daily for 7 to 10 days.

Imaging may begin 24 to 48 hours after the administration of the radiopharmaceutical and repeated daily as required.

The kidneys may be localized by administering a small dose of a technetium-labeled kidney imaging agent such as ^{99m}Tc-pentetate (DTPA) or ^{99m}Tc-gluceptate.

Using proper shielding, parenteral drug products should be visually inspected. Do not use if the solution contains particulate matter or is not a clear solution. Note that the solution turns a pale yellow color after several days which is attributed to the stabilizing agent, niacinamide, and has no effect on the biodistribution of the radiopharmaceutical.

The patient dose should be measured by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to administration.

The sterile, non-pyrogenic solution of Iobenguane I 131 Injection, USP is ready for diagnostic use by intravenous administration.

RADIATION DOSIMETRY

The estimated absorbed radiation doses from Iobenguane I 131 Injection, USP for pediatric patients ranging in age from 1 year to 15 years are present in Table 6. The dose estimates are based on data gathered in adult patients[14] and assume a voiding interval of 2 hours and adequate thyroid blockade.

Table 6

Absorbed Radiation Dose Estimates in Pediatric Patients

Organ	1 year old		5 year old		10 year old		15 year old	
	mGy/ MBq	rad/ mCi	mGy/ MBq	rad/ mCi	mGy/ MBq	rad/ mCi	mGy/ MBq	rad/ mCi
Adrenals*	0.88	3.3	0.58	2.1	0.42	1.6	0.29	1.1
Liver	4.5	17.0	2.4	8.7	1.6	5.9	1.0	3.8
Ovaries	0.42	1.6	0.22	0.81	0.14	0.52	0.085	0.32
Red marrow	0.41	1.5	0.22	0.81	0.14	0.52	0.087	0.32
Bone surfaces	0.37	1.4	0.19	0.70	0.12	0.45	0.80	0.30
Spleen	3.9	14.0	2.1	7.7	1.3	4.9	0.85	3.1
Testes	0.35	1.3	0.18	0.66	0.11	0.41	0.068	0.25
Thyroid	0.88	3.3	0.47	1.7	0.22	0.81	0.14	0.52
Urinary bladder wall	1.9	7.1	1.0	3.8	0.65	2.4	0.42	1.6
Salivary glands	0.73	2.7	0.49	1.8	0.38	1.4	0.27	1.0
Total body	0.50	1.8	0.26	0.96	0.16	0.60	0.10	0.37

*The dose to the adrenal medulla may be 10 times higher than the dose to the whole organ.

The dose estimates from a maximum dose of 18.5 MBq (0.5 mCi) of Iobenguane I 131 Injection, USP to the average adult patient (70 kg) are given in Table 7.

These estimates are based on data gathered in adult patients[14] and assume a voiding interval of 2 hours and adequate thyroid blockade.

Table 7

Absorbed Radiation Dose Estimates for Adults

Organ	mGy/ 18.5 MBq	rad/ 0.5 mCi
Adrenals*	3.7	0.37
Liver	14.4	1.44
Ovaries	1.2	0.12
Red marrow	1.3	0.13
Bone surfaces	1.2	0.12
Spleen	10.7	1.07
Testes	0.1	0.01
Thyroid	1.7	0.17
Urinary bladder wall	6.1	0.61
Salivary glands	4.4	0.44
Total body	1.5	0.15

*The dose to the adrenal medulla may be 10 times higher than the dose to the whole organ.

The effective dose equivalent for adult males at 2.0 and 4.8 hours was 0.62 and 0.64 mSv/MBq respectively and 0.97 and 1.0 mSv/MBq for adult females at the same bladder voiding intervals.

The radiation dose estimates were calculated by the Radiopharmaceutical Internal Dose Information Centre, Oak Ridge Associated Universities, Oak Ridge, Tennessee.

HOW SUPPLIED

DRAXIMAGE® MIBG
Iobenguane I 131 Injection, USP

Product No. 502680

Each vial contains 40 MBq of sterile and non-pyrogenic Iobenguane I 131 Injection, USP at calibration in a volume of 0.4 to 4.0 mL. Each millilitre of aqueous solution contains 16 mg of niacinamide, 9 mg of sodium chloride, 0.9 % (v/v) of benzyl alcohol, 0.7 mg of sodium acetate trihydrate, and less than 0.2 mg of iobenguane. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid has been used to adjust the pH of the solution between 4.5 and 5.5. The radiochemical purity is greater than 95 % at expiry.

DRAXIMAGE® MIBG (Iobenguane I 131 Injection, USP) is ready for diagnostic use by intravenous administration and is available in single dose vials.

STORAGE

Store Iobenguane I 131 Injection, USP in the dark at 2 °C to 8 °C with proper radiation shielding.

EXPIRY

Expiry is 21 days from the date of manufacture. The expiration date is shown on the string tag attached to the product vial.

REFERENCES

1. Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC 11026, 1981, 133.
2. Shapiro, B., Gross, MD., Radiochemistry Biochemistry, and Kinetics of ^{131}I-Meta-iodobenzylguanidine (MIBG) and ^{123}I-MIBG Clinical Implications of the Use of ^{123}I-MIBG. Med. Pediatr. Oncol., 1987; 15:170-177.
3. Mangner, TJ., Tobes, MC., Wieland, DM., Sisson, JC., Shapiro, B., Metabolism of Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine in Patients with Metastatic Pheochromocytoma, J.Nucl.Med., 1986; 27:37-44.
4. Jacques, S., Tobes, MC., Sisson, JC., Baker, JA., Mechanism of Uptake of Norepinephrine and Meta-iodobenzylguanidine into Cultured Human Pheochromocytoma Cells. J.Nucl.Med., 1984; 25:122 (abstract).
5. Tobes, MC., Fig, LM., Carey, J., Geatti, O., Sisson, JC., Shapiro, B., Alteration of Iodine-131 MIBG Biodistribution of an Anephric Patient: Comparison to Normal and Impaired Renal Function. J.Nucl. Med.,1989; 30: 1476-1482.
6. Wieland, DM., Brown, LE., Tobes, MC., Rogers, WL., Marsh, DD., Mangner, TJ., Swanson, DP., Beierwaltes, WH., Imaging the Primate Adrenal Medulla with [^{123}I] and [^{131}I] Meta-Iodobenzylguanidine: Concise Communication. J.Nucl.Med., 1981; 22:358-364.
7. Nakajo, M., Shapiro, B., Copp, J., The Normal and Abnormal Distribution of the Adrenomedullary Imaging Agent m-(I-131) Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy. J.Nucl.Med., 1983; 24:672.
8. McEwan, AJ., Shapiro, B., Sisson, JC., Beierwaltes, WH., Ackery, D., Radio-iodobenzylguanidine for the Scintigraphic Location and Therapy of Adrenergic Tumours. Sem.Nucl.Med., 1985; XV:132-153.
9. Burba, JV., Inhibition of Monoamine Oxidase by Metaiodobenzylguanidine, A New Radiodiagnostic Agent. Can. J. Physiol & Pharmacol., 1985; 63(2): 166-168.
10. Jodrell, DI., Irvine, AT., McCready, V. et al. The Use of ^{131}I-MIBG in the Imaging of Metastatic Carcinoid Tumours. Br.J.Cancer., 1988; 58:663-664.
11. Wieland, DM., Mangner, TJ., Inbasekaran, MN., Brown, LE., Wu, J-L., Adrenal Medulla Imaging Agents: A Structure-Distribution Relationship Study of Radiolabelled Aralkylguanidines. J.Med.Chem., 1984; 27:149-155.
12. Khafagi, FA., Shapiro, B., Fig, LM., Mallette, S., Sisson, JC., Labetalol reduces Iodine-131 MIBG Uptake by Pheochromocytoma and Normal Tissues. J.Nucl.Med., 1989; 30: 481-489.
13. Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements. Protection in Nuclear Medicine and Ultrasound Diagnostic Procedures in Children. NCRP Report No. 73. Bethesda, MD. December 30, 1983; 10.
14. Jacobsson, L., Mattsson, S., Johansson, L., Lindberg, S., Fjalling, M., Biokinetics and Dosimetry of ^{131}I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG). In: Proceedings of the Fourth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. Rockville: Health and Human Services Publication, 1985; 389-398.

Revised: March 2006

RECYCLABLE WHERE FACILITIES EXIST

PRINTED ON RECYCLED PAPER

DRAXIMAGE, a division of
DRAXIS Specialty Pharmaceuticals Inc.
Kirkland Quebec H9H 4J4 Canada