1188462 TWN

GE Healthcare

SONAZOID™

8 mikroliter/ml

立 梭 影®注射劑8微升/毫升

衛部藥輸字第026955號

本藥限由醫師使用

警語：嚴重心肺反應

參見仿單內完整資訊

嚴重心肺反應，包括死亡，曾罕見發生在注射超音波對比劑時或注射之後。大多數嚴重的反應發生在給藥30分鐘內。

- 評估所有病人是否有應排除施藥的任何條件之存在。
- 應備有急救設施及受足夠訓練的人員。

1 藥品名稱

Sonazoid 8 microliter per ml, powder and solvent for dispersion for injection

立梭影注射劑8微升/毫升

2 成分與含量

每毫升含全氟丁烷微泡 (perfluorobutane microbubbles) 8微升。依指示配製後之2毫升溶液，每毫升之分散液含有8微升之全氟丁烷在微泡中。

賦形劑：氫化鈉卵磷脂絲胺酸

賦形劑一覽表，請參閱第6.1節

3 劑型

乾粉與供分散用溶劑之注射劑

配製後為白色分散液藥劑

Sonazoid為一凍晶乾粉注射劑，經配製後，其懸浮在所提供的配製溶劑中。本品以盒組 (kit) 供應包括：

1小瓶冷凍乾燥粉末

1安瓿供配製用之無菌水

1過濾穿刺器

配製後產品pH為5.7-7.0

配製後的滲透比為0.9-1.1 (和等張氯化鈉溶液相比)

4 臨床特性

4.1 適應症

Sonazoid 為超音波對比劑，使用於肝臟超音波以區別局部肝臟病灶(focal liver lesion)

4.2 用法用量

本藥限由醫師使用

一般成人劑量上限為本產品一瓶，含16微升全氟丁烷（PFB）微泡（MB），懸浮在所附的調配無菌水2毫升中，配製成0.015毫升/公斤的懸液。本品只供靜脈注射，並依照下表的一般劑量使用。

給予Sonazoid之前，請參閱第6.6節重新調配和使用的說明。重新調配的產品是供靜脈注射，無需要求病患特別準備。注射Sonazoid時，必須施行超音波成像，因為給予Sonazoid之後，能立即獲得最佳化的對比效果，必須立即以5-10毫升的氯化鈉0.9%溶液沖洗靜脈置管，並確保能完全注入對比劑。

臨床建議劑量為0.12微升PFB微泡/公斤體重。

請參考下列依照體重計算的劑量表

體重 (公斤)		40	50	60	70	80	90	100
劑量	懸液 (毫升)	0.60	0.75	0.90	1.05	1.20	1.35	1.50
	PFB微泡 (微升)	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0

年長者使用

可使用一般/建議的成人劑量

兒科使用

本品使用於兒科族群的安全性尚未確立

4.3 禁忌

對活性成分或任何賦形劑過敏之患者

已知或懷疑有右到左、雙向或短暫右到左心臟分流之患者

請勿以動脈內注射給藥

4.4 特殊警語與使用注意事項

心肺反應

注射超音波對比劑時或之後，曾罕見發生嚴重的心肺反應，包括死亡。這些反應通常發生在給藥30分鐘內。對於心肺疾病不穩定(急性心肌梗塞、急性冠狀動脈疾病、嚴血性心衰竭惡化或不穩定、或嚴重的心室心律不整)的患者，這些反應的風險可能增加。在投予Sonazoid之前，應備有足夠訓練的急救人員及心肺急救設備。

過敏反應

可能發生的過敏反應，包括嚴重的、危及生命的、過敏性反應/過敏性休克。應隨時提供急救及延續生命設備。

本品含有雞蛋衍生的表面活性劑(氫化卵磷脂醯絲氨酸鈉；H-EPSNa)，當病患對雞蛋或蛋製品有過敏的病史，僅明確當益處勝過潛在風險，才可使用。

若病患有心臟不穩定情形或嚴重冠狀動脈疾病，投與本品時需小心。若病患有嚴重肺部疾病，投與時需小心，因本品主要由肺排出。

腹腔鏡檢查後的過多腹內氣體，使用發泡劑的吞鋇檢查，或是其他腸胃道檢查，對於使用本品的超音波檢查會有負面影響。

全身性栓塞

有右到左、雙向或短暫右到左心臟分流之患者，含全氟辛烷微泡可能會跳過肺過濾機制，而直接進入動脈循環造成微血管阻塞和組織缺血。

請勿以動脈內注射給藥

高機械指數(mechanical index)

超音波的機械指數高可能引起微氣泡空腔或破裂，造成心室心律不整，因此應使用低機械指數。

4.5 與其他醫藥品的交互作用或是其他形式的交互作用

尚未進行過人體的藥物交互作用研究；體外藥物交互作用試驗顯示，本品在臨床建議劑量濃度下，對於最常見的抗血栓藥品並無任何影響。

4.6 生育力、妊娠和哺乳

本品用於人體妊娠期間的安全性尚未建立。動物研究結果顯示並無生殖毒性（請參閱5.3節）。除非益處大於風險，否則妊娠期間不應使用Sonazoid。

還未知本品是否會分泌到人體乳汁中，也尚未建立哺乳是否會影響到兒童。哺乳期婦女施用本品時，應特別注意。

4.7 駕駛和操作機器能力的影響

無相關性

4.8 不良反應

本品之不良反應通常為非嚴重性的。被通報使用後之不良反應，是輕微到中度，稍後會完全康復。最常提到的不良反應為頭痛、腹瀉、噁心、嘔吐、腹痛、暫時性味覺改變和發燒。

少有過敏反應的通報病例，有嚴重過敏反應和過敏性休克通報案例。

不良反應的頻率定義如下：

極常見(≥1/10)；常見(≥ 1/100, < 1/10)；不常見(≥1/1,000, < 1/100)；少見(≥1/10,000, < 1/1,000)；極少見(< 1/10,000)和不詳(無法從提供的資料中評估)。

列出的頻率是根據包含超過2,500位病患的本品臨床試驗資料庫(包括使用劑量低於建議劑量的患者)。

下列可視為Sonazoid的不良反應：

免疫系統疾病

不常見：過敏、包括輕度過敏反應、結膜炎、鼻炎、皮疹、搔癢。

不詳：嚴重過敏性休克、過敏反應

神經系統疾病

不常見：頭痛；頭暈、味覺不良。

胃腸功能疾病

不常見：腹瀉、嘔吐、噁心、腹痛。

血管疾病

不常見：潮紅。

一般疾病和注射部位情況

不常見：注射部位疼痛、注射部位反應、發燒。

臨床試驗結果顯示，並無年齡相關而增加不良事件，或在年長病患出現不良反應。

疑似不良反應之通報

藥品經過核准後，不良反應之通報是很重要的。這樣可以持續監控藥品的效益和風險。醫療專業人士在全國通報系統下，要求通報任何疑似的不良反應。

4.9 過量

無相關性

5 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥理治療組別：超音波對比劑

ATC編碼：V08 DA

本品的活性成分是PFB微氣泡，靜脈注射後可穿越肺臟毛細血管床到達心臟左側後，然後循環全身。輻射出的超音波由微氣泡表面有效地反向散射，能增強血管影像。在給藥後立刻經由血管造影，於血管內、血管上及腫瘤周圍，進行鑑別診斷（定性診斷）來診斷肝臟腫瘤病變。此外，本品的部分微氣泡會被網狀內皮細胞吞噬（在肝臟中是肝吞噬細胞Kupffer cell），因此給藥5至10分鐘之後，增強健康組織和沒有網狀內皮細胞的腫瘤之間的對比，可由此診斷腫瘤存在，也就是所知的Kupffer期成像（Kupffer-phase imaging）。

本品的對比作用，是由給藥後立刻進行的血管期成像和給藥 10分鐘後進行的Kupffer期成像（肝實質增強）取得。為確保正確的Kupffer期成像，血管期之後應暫停造影，以防止微氣泡分解。肝臟腫瘤病變中出現的Kupffer細胞，會使得產品給藥之後進行的Kupffer期成像，變得難以區分焦點，因此應使用對比前的超音波影像作為參考值。

在日本執行的3期臨床試驗(DD723-04)為比較未使用對比劑超音波檢查與使用對比劑超音波檢查於血管期成像期間對肝腫瘤病灶診斷結果及Kupffer期成像期間對腫瘤偵測效果之評估。於190位有肝腫瘤病灶的病患分析中，當比較超音波檢查的診斷與最後診斷，對比劑增強超音波檢查的準確度(88.9%)顯著大於未使用對比劑超音波檢查的準確度(68.4%，P <0.001，McNemar測試)，驗證了血管期成像，對比劑的使用顯著改善超音波正確診斷局部肝臟病灶為良性或惡性的特徵。於191位可評估病患中，未使用對比劑時與使用對比劑超音波檢查合計偵測的肝臟病灶數目高於未使用對比劑時偵測的肝臟病灶數目的病人比例為30.9%，而未使用對比劑時與使用對比劑超音波檢查合計偵測的肝臟病灶數目低於未使用對比劑時偵測的肝臟病灶數目的病人比例為7.3% (Wilcoxon's符號排序檢定法, P<0.001)，顯示kupffer期成像，對比劑的使用可改善超音波偵測局部肝臟病灶。

在中國，韓國和台灣執行的3期臨床試驗（GE-045-002），針對超音波對比劑Sonazoid和SonoVue診斷局部肝臟病灶為良性或惡性的準確度進行比較。此研究的目的是要表明，Sonazoid的表現不劣於SonoVue。由Sonazoid組的169位病患和SonoVue組的169位病患，所採集的目標病灶之前後超音波成像掃描，由三位獨立不知情的判讀者分別進行評估。由不知情的判讀者所得到的診斷與參考的標準診斷進行比較。三位不知情的判讀者，在二項精準95%信賴區間的上限，對於二個對比劑組之間的準確度改善差都小於試驗計畫定義的非劣效性界限，20%，這表示Sonazoid不比SonoVue差。

對比劑前後目標病灶診斷為良性或惡性，與參考標準診斷所符合的比率：

Agreement in Diagnosis of Target Lesions (Pre- and Post-contrast to Reference Diagnosis): Reference to Standard Diagnosis

Reader	Time Point	Reference Diagnosis	Sonazoid			SonoVue		
			Benign	Malignant	Overall Agreement	Benign	Malignant	Overall Agreement
1	Pre-contrast	Benign	53	32	69.8%	59	37	69.8%
		Malignant	19	65		14	59	
	Post-contrast	Benign	64	15	78.1%	72	18	81.5%
		Malignant	20	61		11	56	
2	Pre-contrast	Benign	46	39	70.4%	66	30	78.1%
		Malignant	11	73		7	66	
	Post-contrast	Benign	68	12	80.4%	75	16	84.2%
		Malignant	20	63		9	58	
3	Pre-contrast	Benign	50	35	72.2%	62	34	74.0%
		Malignant	12	72		10	63	
	Post-contrast	Benign	65	16	80.0%	69	24	78.4%
		Malignant	17	67		11	58	

5.2 藥動學特性

在健康成人單劑靜脈注射劑量0.024微升MB/公斤、0.12微升MB /公斤（臨床劑量）和0.60微升MB /公斤（相當於0.003毫升懸浮液/公斤、0.015毫升懸浮液/公斤和0.075毫升懸浮液/公斤）注射後，PFB的血中濃度會快速降低。在臨床劑量0.12微升 MB /公斤下，血中PFB具兩相衰減期，即給藥2-15分鐘後，半衰期為2.7分鐘，與給藥15-30分鐘後，半衰期為7.3分鐘。而給藥60分鐘後，血中PFB濃度降至低於檢測極限。

投予後的PFB是從呼氣中排出，在健康成人單劑靜脈注射劑量0.024微升MB/公斤，0.12微升MB /公斤(臨床劑量)和0.60 微升MB /公斤(相當於0.003毫升懸浮液/公斤、0.015毫升懸浮液/公斤和0.075毫升懸浮液/公斤)，並偵測呼氣中的PFB濃度。所有呼氣中的PFB濃度，在各測量時間點都具有劑量相關性。在臨床劑量0.12微升MB/公斤下，呼氣中的PFB濃度於給藥後6分鐘到達最高(第一個採樣點)，且在給藥後2小時低於檢測極限。在劑量0.024 微升MB /公斤下，所有受試者呼氣中的PFB濃度都低於檢測極限。

5.3 非臨床安全性資料

依據安全性藥理學、重覆劑量毒性、基因毒性和生殖毒性的傳統研究中所獲得的非臨床資料顯示，本品對人類並無特殊的危害。

在大鼠的重覆劑量試驗，所有劑量階層皆觀察到肺中有暫時性發炎。而在大鼠的單一劑量毒性試驗，或狗在劑量大於等於200倍臨床推薦劑量下，不論是單一劑量或重覆劑量試驗中，都沒有類似發現。根據建議的臨床劑量，肺臟的發現可視為最低的臨床相關性。

靜脈注射本品後，對於某些品種的大鼠和小鼠，在腸道的盲腸和盲結腸部位，出現嚴重損傷，而在狗觀察到較輕微的反應。這些損傷的機制已被釐清，並不認為會對人體造成危害。在小鼠和大鼠身上，注入其他超音波對比劑時，也會看到相同的損傷，因此可視為”類效應”。

6 藥品特性

6.1 賦形劑列表

乾粉

氫化鈉卵磷脂絲胺酸

蔗糖

溶劑

注射用水

6.2 不相容性

在無相容性研究下，除了所提供的溶劑外，本藥品不可與其它醫藥品混用。

6.3 儲架期

三年

6.4 儲存特別注意事項

請儲存在25℃以下，請勿冷藏。

重新配製後，應於兩小時內使用，經使用中安定性試驗證實，其化學和物理安定性在室溫 (15-25 ℃)下為兩小時。

6.5 容器的性質和內容物

本品以套組 (kit) 形式供應，包括：

- 含一Type I玻璃小瓶之16微升全氟丁烷微氣泡 (凍晶乾粉劑型)。瓶子以橡膠塞閉緊 (不含乳膠)，並以鋁蓋密封。
- 含一多價陽離子含量低之注射用水 (WFI) 安瓿。
- 含一過濾器刺針併有0.20微米空氣過濾和5微米液體過濾器。

6.6 處置和其他處理時特別注意事項

使用前檢查產品，以確保容器和密封蓋未受損。小瓶僅供單次使用，未使用的產品或廢棄物應根據當地法規規定處理之。

製備

從所附的安瓿將注射用水(WFI)注入小瓶，配製懸浮液後，都須使用所附的過濾器穿刺針，將藥品吸入針筒。將產品吸入針筒，再注回小瓶時，慢慢地進行，以避免過量的解壓縮/壓縮。若不使用包裝所附的配製稀釋液作為溶劑，可能會導致聚集體的形成。

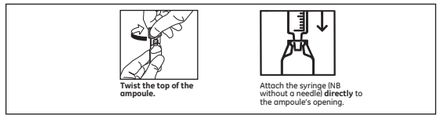
- 打開所附的配製溶劑：折開之前為避免受到污染，請以乙醇消毒棉花棒擦拭安瓿。
- 將所附的注射用水抽取2毫升進入一個空注射針筒裡。
- 將所附的過濾穿刺針插入產品 (凍晶乾粉劑型)
- 將含有注射用水的注射器連接至過濾穿刺針，將注射用水2毫升注入小瓶，然後立刻搖動仍連接著的注射器一分鐘。
- 有些注射用水仍留在過濾穿刺針內的死角中，所以將懸浮液吸入注射器，然後注回小瓶中。
- 連接注射器以便將懸浮液收集至過濾穿刺針，並將所需的劑量吸入注射器。

懸液應在配製後之2小時內使用

投與

- 使用的注射針口徑至少為22 G。
- 靜置時懸浮液會分離，所以在投與之前，請立即搖晃本品，以確保內容物的均一性。
- 在投藥後應立即以少量的等張氯化鈉溶液(ISCS) 沖洗注射途徑。
- 打開後：本產品小瓶僅供單次使用，使用後必須丟棄過濾器穿刺針和任何剩餘的產品。

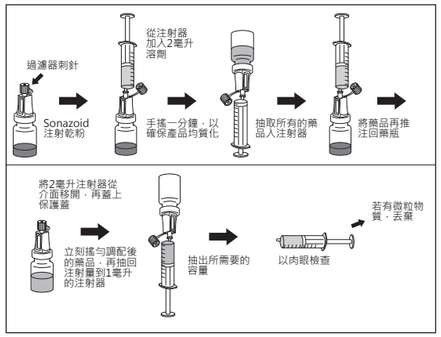
Instruction for the use of sterile WFI ampoule



無菌注射用水安瓿的使用說明：

1. 扭轉安瓿頂端。
2. 直接將注射器 (無針頭的NB) 連接至安瓿的開口。

本品的配製和抽回步驟，如下列圖解所示：



版次：
2016年10月
製造廠：
乾粉
GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2, P.O. Box 4220,
Nydalen, NO-0401 Oslo, Norway
溶劑
B. Braun Melsungen AG, Mistelweg 2, 12357 Berlin,
Germany

藥 商：奇異亞洲醫療設備股份有限公司
地 址：台北市民生東路三段8號6樓
電 話：0800021770, (02)2183-7000