

核准日期：2006年11月12日

修改日期：2008年3月7日、2011年7月25日、2012年12月14日、2013年12月5日、2015年8月13日、2017年9月26日

注射用六氟化硫微泡说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

在超声对比剂（包括六氟化硫微泡）注射过程之中或者之后，发生过罕见的、严重的心肺反应，包括死亡。大部分严重反应发生在给药30分钟内。

- 1、对所有患者是否存在不适合使用本品的情况进行评估。
- 2、现场应常规配备复苏设备和经过培训的专业人员。

详见【禁忌】、【注意事项】。

【药品名称】

通用名称：注射用六氟化硫微泡

商品名称：声诺维 SonoVue

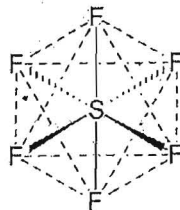
英文名称：Sulphur Hexafluoride Microbubbles for Injection

汉语拼音：ZhusheyongLiufuhualiuWeipao

【成份】

本品组成为白色冻干粉末，上充六氟化硫气体。

六氟化硫结构式为：



分子式：SF₆

分子量：146.05

冻干粉末辅料组成：聚乙二醇 4000，二硬脂磷酸酰胆碱（DSPC），二棕榈磷酸酰甘油钠（DPPG.Na），棕榈酸。本品不含防腐剂。

【性状】

本品为白色粉末，加入注射用生理盐水（0.9% NaCl）5mL 用力振摇后形成乳白色液体。

每瓶含：SF₆ 气体 59 mg；冻干粉 25 mg。

配制：使用时加入 5mL 注射用生理盐水（0.9% NaCl）用力振摇后形成微泡混悬液。其浓度为每毫升微泡混悬液含 SF₆ 8 μL（相当于 45 μg）。

混悬液 pH: 4.5-7.5，与人体血浆等渗（287 mOsm/Kg），低于血液粘滞度。

【适应症】

本品仅用于临床诊断。

在超声影像中应用本品可以提高血液或泌尿道内液体的回声，从而提高信噪比。

本品应该用于那些不使用对比剂增强就无法获得检查结论的患者。

超声心动（检查）

本品是一种可以通过肺循环的超声心动图对比剂，用于怀疑或已确诊为心血管疾病的患者，可以增强心脏腔室的浑浊度，从而清楚地描绘出左室心内膜缘。

大血管多普勒（检查）

本品可以提高多普勒信噪比，从而提高发现或排除脑动脉、颅外颈动脉或外周动脉疾病的准确性。

本品可以提高多普勒成像质量，用于门静脉评估时还可以延长有临床意义的信号增强时间。

小血管多普勒（检查）

在多普勒检查时，本品可增强肝脏和乳腺病变血管形成的显像效果，从而可以更准确地对病灶定性。

泌尿道超声（检查）

本品适用于新生儿至 18 岁以下儿童患者的泌尿道超声检查，用于评估怀疑或已知的膀胱输尿管返流。对于泌尿道超声检查阴性病例解读的局限性，详见“注意事项”。

【规格】

59 mg 六氟化硫

【用法用量】

给药方法

本品仅供具有超声影像诊断经验的医师使用。

在使用过程中必须备有抢救设备及有经过培训的相关人员在场。

使用前，需检查并保证本品包装容器和瓶盖未破损。

在使用前向小瓶内注入注射用生理盐水，即 0.9% (w/v) 无菌氯化钠注射液 5 mL，用力振摇瓶子 20 秒，直至冻干粉末完全分散并得到均一的白色乳状液体。在注射本品前，必须检查混悬液，以确认得到均匀白色乳状液体。如果混悬液是清亮透明的，不是白色乳状，或混悬液不均匀，和/或出现可见的固体冻干粉，则应丢弃该药品。

将微泡混悬液抽取至注射器后应立即应用，用于超声心动、血管多普勒检查时注入外周静脉；用于泌尿道超声检查时注入膀胱内。混悬液配制后 6 小时内可随时将所需容量抽取到注射器中使用。抽取前，应振摇小瓶使微泡重新均匀分散后抽取至注射器中立即注射。

每瓶仅供单人单次检查用，未用完的药品或废弃材料必须按照当地规定丢弃。

除注射用生理盐水外，本品不能与其它药品混合。

静脉给药

本品成人推荐剂量

心脏 B 型超声成像（常规或负荷检查）时用量为：2 mL

血管多普勒成像时用量为：2.4 mL

在单次检查过程中，如果医生认为有必要，可以第二次注射推荐剂量的本品。

每次注射本品混悬液后，应随之应用 0.9% (w/v) 无菌氯化钠注射液 5 mL 冲注。

膀胱内给药

声诺维用于儿童患者的推荐剂量为 1ml。

在无菌条件下，将 6F-8F 无菌导尿管插入膀胱，排空膀胱内尿液，然后用生理盐水（无菌 0.9%氯化钠溶液）充盈至预期总体积[（年龄+ 2）×30 mL] 的大约三分之一或一半，随后通过导尿管进行声诺维给药，继而以生理盐水完成膀胱充盈，直到患者有排尿迫切感，或出现首个轻微的输液反压迹象。在膀胱充盈和排尿期间进行膀胱和肾脏超声成像。第一次排尿后即刻用生理盐水再次充盈膀胱，进行第二轮排尿和成像，无需再次给予声诺维。采用对比剂进行泌尿道超声检查时，推荐用低机械指数（≤0.4）进行膀胱、输尿管和肾脏成像。

如使用迷你配液穿刺器配制药液，请见说明书末所附的使用方法。

【不良反应】

成人—静脉给药

通常，所报告的本品的不良反应为非严重的、短暂的、可自行恢复并无后遗症。

临床试验中，最常报告的不良反应是头痛(1.1%)、注射部位反应(0.8%)、和恶心(0.5%)。

下表按照 MedDRA 器官系统分类并依据发生的频度列出了共计有 5341 名成年受试者（包括 5213 名患者）参与的临床试验中所报告的不良反应，以及来自上市后监测的不良反应。

系统器官分类	不良反应		
	频率分类		
1.1.	不常见 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)	罕见 (≥ 1/10,000 至 < 1/1000)	不详 根据现有数据无法估计
免疫系统异常		超敏反应*	
精神异常		失眠	
神经系统异常	头痛, 感觉异常, 头晕, 味觉障碍	窦性头痛	血管迷走神经反应
眼部异常		视物模糊	

心脏异常			心肌梗塞** 心肌缺血**
血管异常	颜面潮红	低血压	
呼吸、胸部和纵隔异常	咽炎		
胃肠道异常	恶心, 腹痛		呕吐
皮肤和皮下组织异常	瘙痒, 皮疹		
肌肉骨骼和结缔组织异常	背痛		
全身和注射部位异常	胸部不适, 注射部位反应, 热感	胸痛, 疼痛, 疲劳	
检查	血糖升高		

*有极少数提示为超敏反应的报告, 包括注射本品后出现皮肤红斑、心动过缓、低血压、呼吸困难、意识丧失、心跳骤停/呼吸心跳骤停或过敏性休克。

**在这些病例中有一部分患者还报告有心肌缺血和/或心肌梗塞, 他们大多原有冠状动脉疾病。

有极罕见死亡病例的报告, 其发生与本品的应用在时间上有关联性, 但大部分患者在使用本品时本身就已处于可导致死亡的严重心脏并发症的危险中。

膀胱内给药

声诺维膀胱内给药后的安全性基于对超过 6000 名儿童患者 (年龄介于 2 天至 18 岁) 使用声诺维的已发表文献的评估。无不良反应报告。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

伴有右向左分流的心脏病患者、已知患有重度肺动脉高压患者 (肺动脉压 > 90 mmHg)、未得到控制的原发性高血压患者和成人呼吸窘迫综合征患者禁用本品。

本品不应与多巴酚丁胺合并用于对多巴酚丁胺使用有禁忌的心血管功能不稳定的患者。

【注意事项】

心肺状况不稳定的患者

高危患者在临床需要使用本品时，应对其进行心电图监测。

建议在注射本品的过程中及注射后至少 30 分钟对患者进行密切医学观察。

本品用于有下列情况的患者应格外谨慎：近期急性冠脉综合征或临床不稳定性缺血性心脏病，包括进展性或进行性心肌梗塞；过去 7 天内，静息状态下出现典型性心绞痛；过去 7 天内，心脏症状出现明显恶化；最近接受冠脉介入手术或提示存在临床不稳定状况的其它情况（如最近心电图、实验室或临床发现提示的恶化）；急性心力衰竭，心功能 III/IV 级的心力衰竭；或严重心律失常，因为这些患者一旦发生过敏样和/或血管扩张反应，可能会出现生命危险。对这些患者进行仔细的风险/受益评估后才可使用本品，并在给药时和给药后对患者生命体征进行密切监测。

需要强调的是由于负荷超声心动检查模拟了心肌缺血的状态，有可能增加应用本品的风险。因此当患者需要行本品增强的负荷超声心动检查时，必须确认患者状态稳定，可以通过在检查前的两天内无心电图改变或无胸痛症状等方法判别。

药物负荷（如使用多巴酚丁胺）联合本品增强超声心动图检查时，应进行心电图和血压的监测。

超敏反应

发生过敏反应时， β -受体阻滞剂（包括滴眼制剂）可加重过敏反应。患者可能对治疗过敏反应的常规剂量肾上腺素失去反应。

全身性的栓塞

本品用于有心脏分流患者时，微泡可以绕过肺循环屏障，进入动脉循环。存在分流的患者注射声诺维后应评估栓塞的可能。声诺维仅适用于静脉和/或膀胱内给药，请勿动脉内注射声诺维。

其他伴随疾病

下列疾病在临床试验中应用本品的患者数量有限，因此，在使用时应小心谨慎：

- 急性心内膜炎，
- 人工心脏瓣膜，
- 急性全身性感染和/或败血症，
- 高活性凝血状态和/或近期的血栓栓塞以及，
- 肝脏、肾脏疾病终末期。

本品不适用于使用呼吸机的患者和不稳定的神经系统疾病患者。

声诺维用于泌尿道超声检查的解读及应用局限性

声诺维用于泌尿道超声检查可能会出现假阴性病例，其原因尚未明确。

在两项已发表的开放性单中心研究中，已经对声诺维用于检查/排除膀胱输尿管返流的有效性进行了研究。通过比较应用本品的超声检查和参考标准造影判断是否有膀胱输尿管返流。在一项入选 183 名患者（366 个肾-输尿管单位）的研究中，声诺维超声检查在 103 个有返流单位中检出 89 个单位呈正确阳性，263 个无返流单位中检出 226 个单位呈正确阴性。在第二项入选 228 名患者（463 个肾-输尿管单位）的研究中，声诺维超声检查在 71 个有返流单位中检出 57 个单位呈正确阳性，392 个无返流单位中检出 302 个单位呈正确阴性。

技术建议

在动物实验中，超声对比剂经过超声波作用后，可观察到生理性不良反应（例如内皮细胞损伤，毛细血管破裂）。尽管没有在人体产生该不良反应的报道，仍建议在应用本品时采用低机械指数。

对驾车和操作机器的影响

应用本品对驾驶车辆和操作机器没有或只有可忽略不计的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无孕妇使用六氟化硫的临床数据。动物试验未显示应用六氟化硫对妊娠、胚胎/胎仔发育、分娩或产后发育产生有害影响。但作为预防措施，孕妇应避免使用本品。

六氟化硫是否在人乳中排泌尚不清楚。在考虑母乳喂养对发育和健康的益处的同时，也应当衡量母亲对本品的临床需求，以及本品或母体基础疾病对母乳喂养婴儿的潜在不利影响。

【儿童用药】

除泌尿道超声检查外，尚未确立本品在 18 岁以下患者中的安全性及有效性。

【老年用药】

本品的静脉给药推荐剂量也适用于老年人。

【药物相互作用】

尚未进行本品药物相互作用的研究。

临床试验中不良反应的发生与患者合并使用的各种常用药物未见明显的关联。

【药物过量】

到目前为止，尚无药物过量的病例报告，因此无法确定药物过量的症状和体征。一项在健康志愿者中进行的 I 期临床研究中，本品最高给药剂量为 52 mL（即人体最高推荐剂量的 10 倍）时，没有严重不良反应的报道。如果发生药物过量，应密切观察患者并及时进行对症治疗。

【药理毒理】

药理作用

六氟化硫是一种惰性无毒气体，在水溶液中溶解度极低。

在冻干粉末中加入注射用生理盐水，随即用力振摇，即可产生六氟化硫微泡。微泡平均直径为 2.5 μm 左右，90%的微泡直径低于 6 μm ，99%的微泡直径低于 11 μm 。

六氟化硫微泡与溶液介质的接触界面是超声波的反射介质，这样就可提高血液回声，从而提高血液与周围组织之间的对比度。

回波的信号强度取决于微泡的浓度和超声波的频率。使用临床推荐剂量，声诺维可以显著地增强 B 型超声心动图的信号强度（持续时间超过 2 分钟），及血管及大血管和小血管的多普勒信号强度（持续时间为 3-8 分钟）。

毒理研究

遗传毒性：

六氟化硫 Ames 试验、CHE 人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雌性和雄性大鼠静脉注射注射用六氟化硫微泡 5.0 mL/kg/天，未见对生育力的明显影响。妊娠兔静脉注射注射用六氟化硫微泡 5.0 mL/kg/天，未见母体全身毒性，未见对胚胎-胎仔生长发育的明显影响。

大鼠围产期毒性试验中，大鼠妊娠 6 天至哺乳期结束，静脉注射注射用六氟化硫微泡 5.0 mL/kg/天，未见母鼠毒性及对胎仔生长发育的明显影响。

【药代动力学】

临床剂量中六氟化硫的含量非常小（2 mL 微泡中含有 16 μL 六氟化硫气体），六氟化硫气体溶解在血液中，然后随呼吸呼出。

单次静脉注射剂量为 0.03 或 0.3 mL/kg 体重的本品（相当于最大临床推荐剂量的 1 和 10 倍）给予志愿者，六氟化硫很快被清除。平均终末半衰期为 12 分钟（范围为 2-33 分钟）。注射后 2 分钟内，超过 80%的六氟化硫气体可以从呼出的气体中检测到；注射 15 分钟后，几乎所有的六氟化硫气体都已从呼出的气体中检测到。

对弥漫性肺间质纤维症患者，几乎所有的六氟化硫气体都随呼出的气体排出，其终末半衰期与健康志愿者相似。

【贮藏】

30°C 以下干燥处保存

【包装】

玻璃瓶，1 瓶/盒

【有效期】

24 个月

一旦在粉末中加入注射用生理盐水配制药物后，应在 6 小时内使用。一旦抽取本品至注射器，应立即使用。

【执行标准】

JX20020046

【批准文号】

H20171213

【生产企业】

企业名称：Bracco Suisse SA

生产地址：31, Chemin de la Galaise, CH-1228, Plan-Lcs-Ouates, Switzerland

博莱科公司中国代表机构：

机构名称：博莱科国际有限公司北京代表处

机构地址：北京市朝阳区门外大街 18 号丰联广场 A 座 805-806 室

邮政编码：100020

电话号码：010-65886166

传真号码：010-65886066