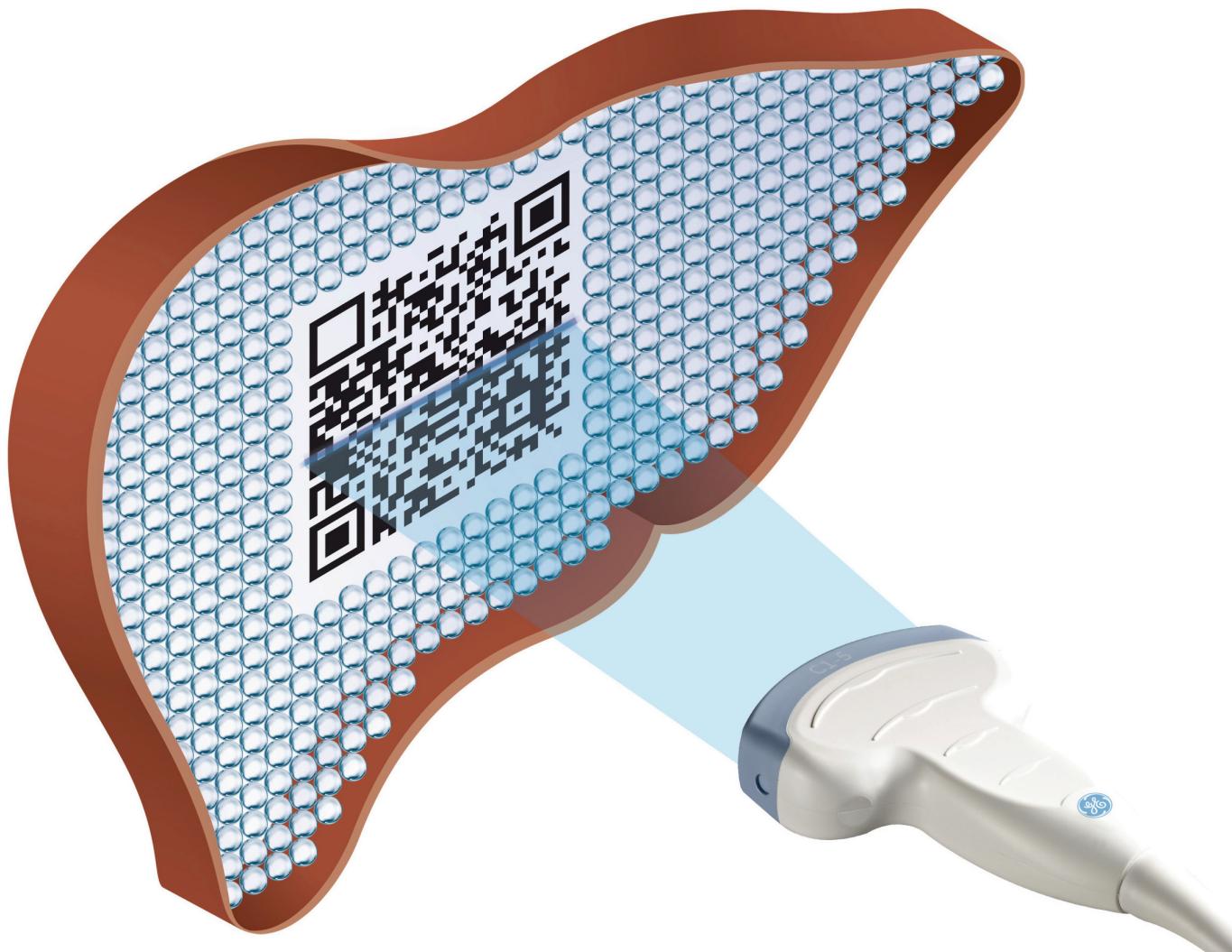


# SONAZOID™

Innovatively long-lasting microbubbles<sup>1</sup>  
Enabling confident diagnosis with Kupffer image<sup>2</sup>



GE imagination at work

SONAZOID™  
16  
Microlitre

# Prolonged Contrast Effect, Accurate Diagnosis



Sonazoid for Injection 16 $\mu$ L



## Properties

1

The microbubbles contained in the agent remain stable when subject to ultrasonic sound waves, enabling continuous vascular and Kupffer imaging.<sup>1,2</sup>

2

The agent is useful when performing differentiation diagnosis on hepatic tumors as well as detection of small lesions of the liver, thereby providing diagnosis capability comparable to that of CT scan.<sup>3,4,5</sup>

3

The agent functions as an useful guide for locating the region of treatment (e.g., determining the exact location of a lesion) when performing radio frequency ablation (RFA), as well as when assessing the effectiveness of treatment.<sup>6,7</sup>

4

The dosage of the agent is only 0.015mL/kg when administered as a liquid suspension. After administration, the agent is excreted during exhalation.<sup>8</sup>

5

Given the ease of examinations performed using Sonazoid, ultrasound scans can be carried out at the patient's bedside.

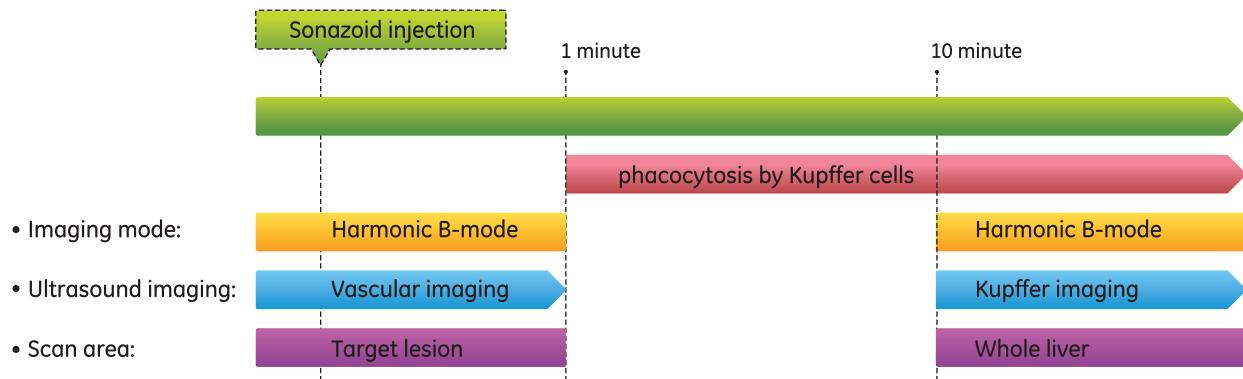
6

In the pre-approval clinical trials in Japan, 25 adverse reactions out of 397 cases, which is equivalent to 6.3%, have been reported.<sup>9</sup>

## Important

### Contrast ultrasonography protocol using Sonazoid

An ultrasound imaging with Sonazoid is performed in two stages; vascular imaging that the contrast is shown immediately after the injection and Kupffer imaging at the post-vascular phase after 10 minutes.



#### 💡 Vascular Imaging

An imaging method to identify and diagnose liver tumor lesions using Sonazoid that enhances contrast of tumor blood vessels and tumors immediately after injection. Provides immediate contrast of the inside of the liver tumor lesions, marginal areas and surrounding blood vessels after injection of Sonazoid

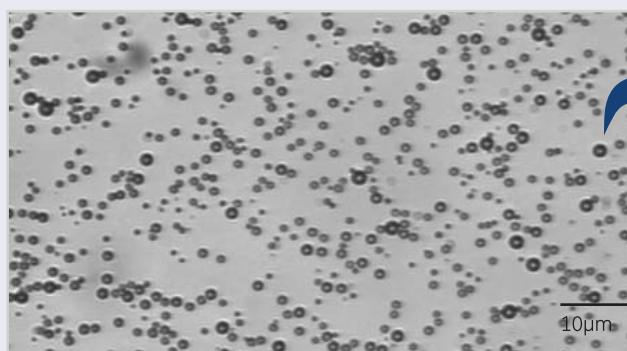
#### 💡 Kupffer Imaging

An imaging method using Sonazoid that infiltrates to the Kupffer cells (phagocytes) in the liver and provide a parenchyma-specific contrast image. It is used to diagnosis the existence of liver tumor lesion since it only enhanced the normal hepatic parenchyma.

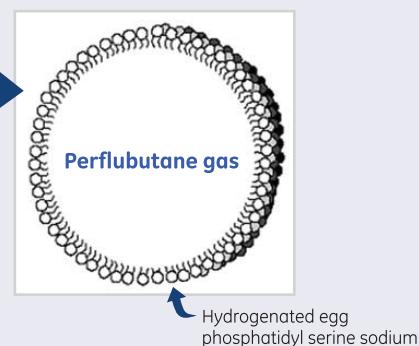
## Important

### Sonazoid suspension liquid and Perflubutane microbubbles

When using Sonazoid, mix it with WFI (water for injection) to make the suspension of consistent Perflubutane microbubbles.



Optical microscope image of the suspension liquid of Sonazoid



Mimetic diagram of perflubutane microbubbles

#### 💡 Sonazoid suspended with 2mL injection-use water<sup>1</sup>

- **Volume concentration:** 8µL MB/mL
- **Particle size:** 2.3~2.9µm (median of the distribution)
- **Encapsulated gas:** perflubutane
- **Membrane element:** Hydrogenated egg phosphatidyl serine sodium
- **pH:** 5.7~7.0
- **Osmotic pressure:** 0.9~1.1 (rate to physiological saline solution)

# Increased diagnostic efficacy by Sonazoid is confirmed

Please refer to page 9 for the precautions that includes effects, indications, usage, dosage, warnings, and contraindications, and the DI section for general instruction for usage and dosage.

## ⌚ Accuracy with the final diagnosis - comparison with pre-contrast ultrasonography

⌚ **Subjects:** 190 patients diagnosed with liver tumors

⌚ **Injection and Imaging Methods**

Sonazoid 0.12 $\mu$ L MB/kg (suspension liquid 0.015mL/kg) was injected intravenously as a single dose, and imaging was employed in harmonic B-mode within one minute of the observation time

⌚ **Evaluation method**

The Images (video tape and CT film) were blinded and randomized, and then evaluated by a blind reader (a doctor selected from an institution other than the medical institute that hosts the trial).

⌚ **Evaluation standards**

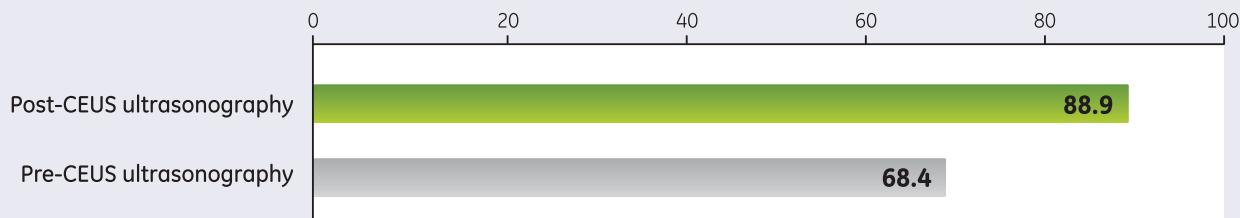
After review of the pre-and post-CEUS of the target lesions, diagnoses were made for hepatocellular carcinoma, liver metastasis, hemangioma, other benign tumors or malignant tumors, and they were evaluated if they matched with the final diagnoses.

Comparing the accuracy rate with the final diagnoses between pre-contrast ultrasonography and post-contrast ultrasonography, the diagnostic accuracy of contrast ultrasonography was 88.9% (169/190 cases) while non-contrast ultrasonography was 68.4% (130/190 cases) which confirmed that accuracy was improved in ultrasonography using Sonazoid. (McNemar test, P<0.001).

### A comparison of the agreement between pre-and post-contrast-enhanced ultrasound(CEUS) diagnoses with final diagnoses

Agreement with final diagnosis		Pre-contrast-enhanced ultrasound(CEUS) Examination			McNemar Test	
		Agreement	Disagreement	Total		
Post-CEUS examination	Agreement	122 (64.2)	47 (24.7)	169 (88.9)	P<0.001	
	Disagreement	8 (4.2)	13 (6.8)	21 (11.1)		
	Total	130 (68.4)	60 (31.6)	190 (100.0)		
Difference in rate of agreement		95% confidence interval				
20.5%		[13.5, 27.6]				

### [Accuracy]



# Improved accuracy of lesion detection by Sonazoid is confirmed

## Confirmed number of lesions to number of lesions - comparison with pre-contrast ultrasonography

**Subjects:** 191 patients diagnosed with liver tumor

**Injection and Imaging Methods**

Sonazoid 0.12 $\mu$ L MB/kg (suspension liquid 0.015mL/kg) was injected intravenously as a single dose, and Kupffer imaging was employed in harmonic B-mode ten minutes after the injection

**Evaluation method**

The Images (video tape and CT film) were blinded and randomized, and then evaluated by a blind reader (a doctor selected from an institution other than the medical institute that hosts the trial).

**Evaluation standards**

The confirmed number of lesions known before the trial were compared with the number of lesions detected by pre-contrast ultrasonography and post-contrast ultrasonography (pre-contrast + post-contrast), respectively, and then they were evaluated in 3 phases as below.

Score 0 : Number of lesions identified at subject enrolment > Number of lesions detected by ultrasound

Score 1 : Number of lesions identified at subject enrolment = Number of lesions detected by ultrasound

Score 2 : Number of lesions identified at subject enrolment < Number of lesions detected by ultrasound

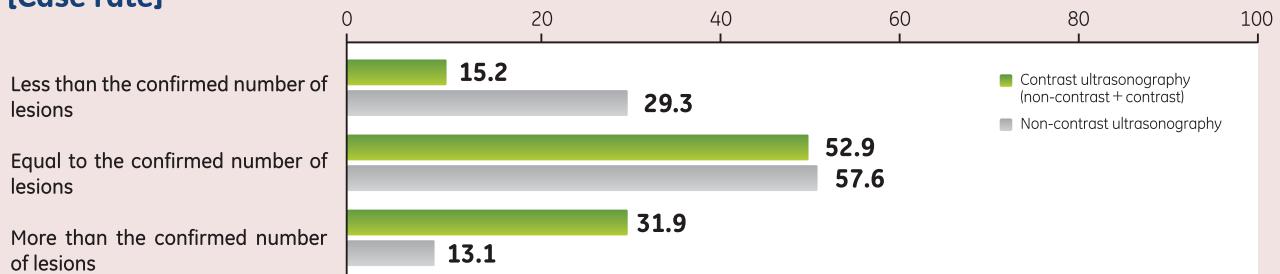
\* Total number of liver tumor lesions detected by non-contrast ultrasonography and contrast ultrasonography

After reviewing and scoring the confirmed number of lesions at the beginning of the trial and number of lesions detected by contrast ultrasonography (pre-contrast + post-contrast) and non-contrast ultrasonography, the increased rate for contrast ultrasonography (pre-contrast + post-contrast) was 30.9% (Score 0→1 : 7.9%, Score 1→2 : 13.6%, Score 0→2 : 9.4%) while the decreased rate was 7.3% (Score 1→0 : 3.1%, Score 2→1 : 4.2%, Score 2→0 : 0.0%) compared to pre-contrast ultrasonography, which confirms that lesion detection rate was improved in contrast ultrasonography (pre-contrast + post-contrast) using Sonazoid. (Wilcoxon signed-rank test, P<0.001).

### A comparison of scores for number of hepatic lesions detected pre-contrast and number of hepatic lesions detected pre- and post-contrast with respect to number of hepatic mass lesions at enrolment

Comparison with number of confirmed hepatic mass lesions at enrolment	Score	Number of hepatic mass lesions detected pre-contrast				Wilcoxon signed-rank test
		0	1	2	Total	
Combined number of pre-and post contrast hepatic mass lesions detected	0	23 (12.0)	6 (3.1)		29 (15.2)	P<0.001
	1	15 (7.9)	78 (40.8)	8 (4.2)	101 (52.9)	
	2	18 (9.4)	26 (13.6)	17 (8.9)	61 (31.9)	
	Total	56 (29.3)	110 (57.6)	25 (13.1)	191 (100.0)	

#### [Case rate]



# Sonazoid is phagocytosed by Kupffer cells and maintains its contrast enhancement effect

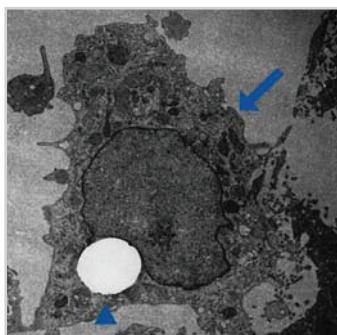
## Observation of the phagocytosed microbubbles into the liver(mouse)

Subjects: Mouse

Method

Sonazoid 50 $\mu$ L MB/kg was injected to the tail vein of the mouse and its liver was viewed under an electron microscope ten minutes after the injection.

After Sonazoid 50 $\mu$ L MB/kg was injected to the tail vein as a single dose, the liver (Kupffer cells) of the mouse was reviewed for the phagocytosed microbubbles, and microbubbles were observed in the Kupffer cells within the sinusoid, but not in the liver cells or endothelial cells.



Sonazoid's phagocytosis by Kupffer cells

- Kupffer cells ( $\Rightarrow$ ) were present in the sinusoids of normal hepatic parenchyma
- White parts ( $\blacktriangle$ ) indicate phagocytosed microbubbles of Sonazoid by Kupffer cells.

Kindberg G. M. et al : Cell Tissue Res. 312(1), 49-54, 2003

(Electron microscope)

## Longitudinal trend of contrast effect after the Sonazoid injection (rabbit)

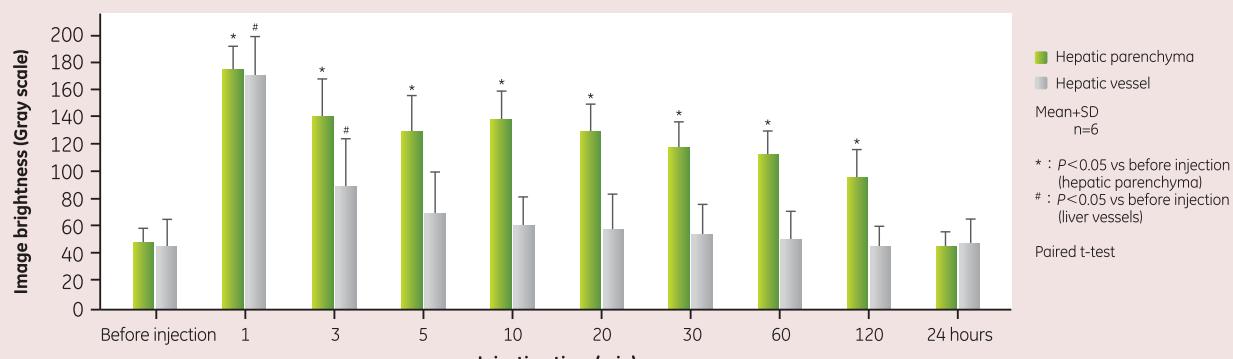
Subjects: 6 male New Zealand White rabbits

Method

Sonazoid 0.1 $\mu$ L MB/kg was injected to the ear flap veins as a single dose using the Harmonic B-mode, and the brightness of liver blood vessels and hepatic parenchyma was analyzed at 1-, 3-, 5-, 10-, 20-, 30-, 60-, 120-minute intervals and after 24 hours.

It was decided that 10 minutes after the injection was the most appropriate timing for the Harmonic B-mod imaging with Sonazoid.

Longitudinal changes of the contrast effect after the Sonazoid injection



# Sonazoid is effective for the evaluation of the treatment effect of RFA\*

Contrast ultrasonography using Sonazoid can assess the effectiveness of the treatment with the ultrasound same as RFA treatment.

Subjects: Patients with hepatocellular carcinoma

Injection and Imaging Methods

Sonazoid 0.12 $\mu$ L MB/kg (suspension liquid 0.015mL/kg) was injected intravenously as a single dose, and Vascular imaging was employed up to 2 minutes, and then Kupffer imaging was employed in harmonic B-mode ten minutes after the injection.

Two imaging sessions were employed, one at 12 hours after RFA and the other one at 48 hours after RFA.

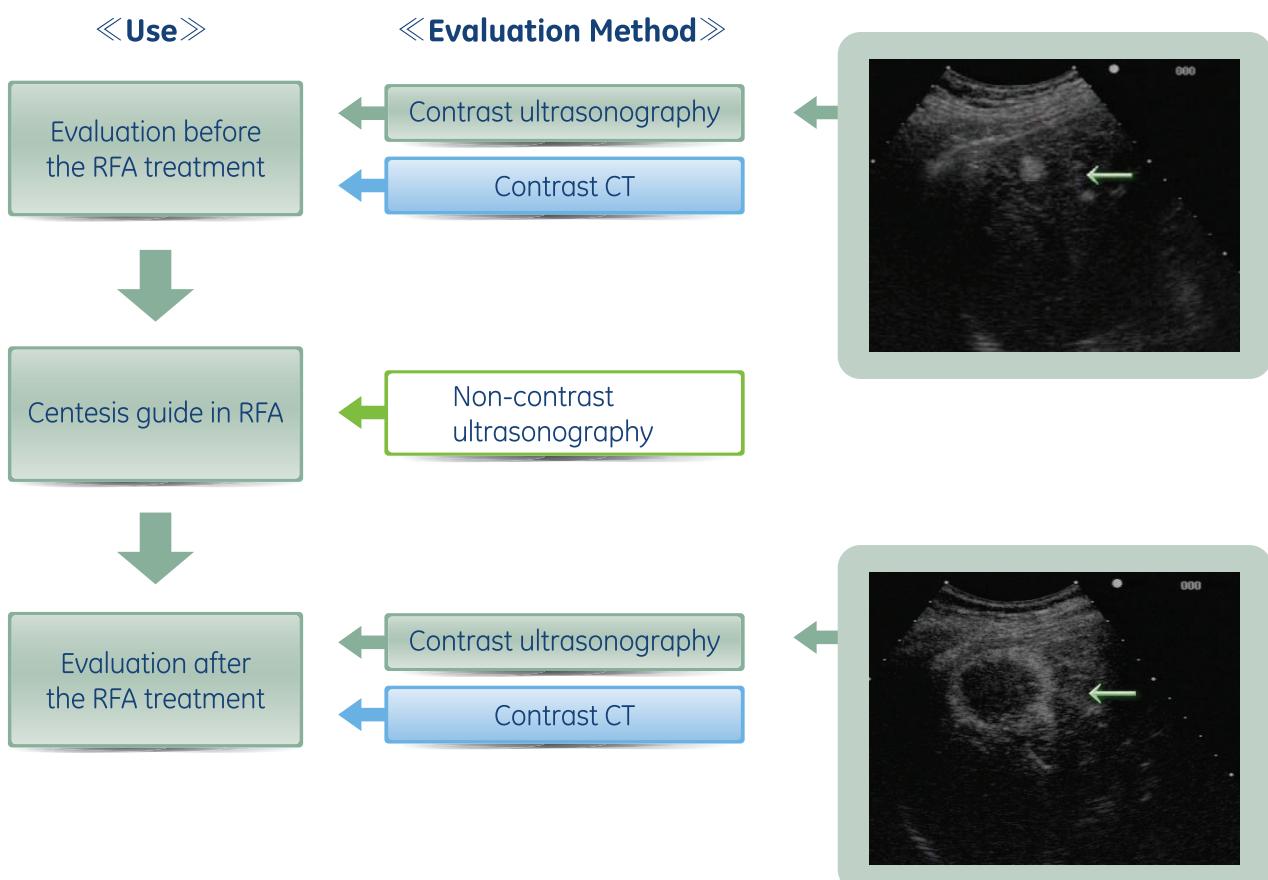


Photo source: Iwasaki Dakao, Digestive internal medicine at Tohoku University Hospital

## \*RFA: Radio Frequency Ablation

It is a medical procedure where an RFA electrode probe is placed inside the tumor and ablates the tumor tissue using the heat (90~100 °C) generated from the high frequency (450kHz) alternating current

# Important Safety Information

## ● Adverse reactions (including clinical trial abnormal variations)

In the pre-approval clinical trials in Japan, 25 adverse reactions out of 397 cases (6.3%) have been reported. Major adverse reaction include diarrhea 1.0% (4 cases), headache 1.0% (4 cases), proteins in urine 0.8% (3 case), neutrophil reduction 0.5% (2 cases), rash 0.5% (2 cases), thirst 0.5% (2 cases), and pain in injection area 0.5% (2 cases)..

Also observations for adverse reaction were made for 3 days after the injection.

### Adverse reaction and clinical trial abnormal values

No. of evaluated cases	397 cases	Rate of adverse reaction	6.3%
No. of adverse reaction cases	25 cases	No. of reported adverse reaction	29 cases

Adverse reaction type	No. of adverse reaction cases (%)	No. of reported adverse reaction
Hypersensitivity	4 (1.0)	4
Rash	2 (0.5)	2
Itching	1 (0.3)	1
Redness	1 (0.3)	1
Nervous system disorder	4 (1.0)	4
Headache	4 (1.0)	4
Digestive system	6 (1.5)	7
Diarrhea	4 (1.0)	4
Thirst	2 (0.5)	2
Vomiting	1 (0.3)	1

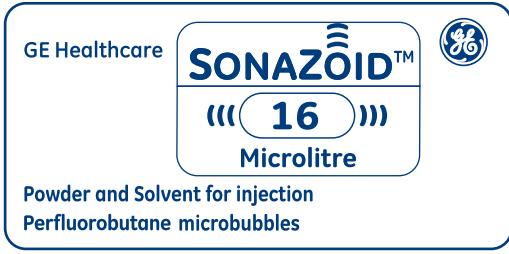
## Important

### Sonazoid\* injection dosage by body weight

Weight (kg)	Injection dosage	
	Suspension liquid (mL)	Perflubutane microbubbles (μL MB)
40	0.60	4.8
45	0.68	5.4
50	0.75	6.0
55	0.83	6.6
60	0.90	7.2
65	0.98	7.8
70	1.05	8.4

Weight (kg)	Injection dosage	
	Suspension liquid (mL)	Perflubutane microbubbles (μL MB)
75	1.13	9.0
80	1.20	9.6
85	1.28	10.2
90	1.35	10.8
95	1.43	11.4
100	1.50	12.0

\*Sonazoid administration and dosage: Suspend 16μL (1 vial) of perflubutane microbubbles in the included 2mL injection solvent. Usual dosage for an adult is 0.015mL/kg body weight in a single intravenous injection.



소나조이드주 Sonazoid  
과플루오르부탄 (Perfluorobutane)  
전문의약품  
분류번호: 729

#### 【원료약품의 분량】

분말주사제 1바이알 당  
주성분: 과플루오르부탄(별규) 16마이크로리터  
안정제: 경화에그포스파티딜세린나트륨(별규)  
0.2밀리그램  
부형제: 백당(EP) 184밀리그램  
첨부용제 1앰플 당

**주사용수 (JP) 2밀리리터**

첨부물: 의약품 주입여과기(형명: Chemoprotect Spike) 1개

#### 【성상】

분말주사제: 백색의 동결건조된 다공질 분말 또는 덩어리가 든 무색 투명한 유리 바이알  
첨부용제: 무색투명한 액이 든 유리앰플로, 용제를 바이알에 도입하기 위한 의약품 주입여과기가 첨부되어 있다.

#### 【효능 · 효과】

성인 환자의 간부위 종양성 병변 초음파 검사시 조영증강

#### 【용법 · 용량】

1. 성인: 16 uL의 과플루오르부탄 미세기포를 포함하는 분말주사제 1개 바이알을 2mL의 용제로 녹여 혼탁액으로 만듭니다. 체중 1kg 당 0.015mL (체중 1kg 당 0.12uL 과플루오르부탄 미세기체)가 되도록 아래 표에 따라 적절한 용량을 정맥 내 투여합니다.

체중(kg)	용량	
	현탁액(mL)	과플루오르부탄 미세기체(uL)
40	0.60	4.8
50	0.75	6.0
60	0.90	7.2
70	1.05	8.4
80	1.20	9.6
90	1.35	10.8
100	1.50	12.0

#### 2. 준비 방법

현탁액은 준비된 뒤 2시간 내에 사용되어야 합니다.

- (1) 동봉된 주사용수 2mL를 빙 시린지에 넣습니다.
- (2) 동봉된 의약품 주입여과기를 동결건조 분말바이알에 삽입합니다.
- (3) 2mL의 주사용수가 들어있는 시린지의 주사바늘을 제거한 다음 의약품주입여과기의 뚜껑을 열어 장착하고 바이알에 주사용수를 주입한 뒤 시린지를 장착된 상태로 즉시 1분간 흔들어 섞습니다.
- (4) 약간의 주사용수가 의약품주입여과기의 일부 공간에 남아있게 되므로 시린지로 현탁액을 뽑아 다시 바이알로 주입합니다. 곧바로 사용하지 않는 경우 시린지를 빼고 의약품주입여과기의 뚜껑을 닫습니다.
- (5) 투여직전 현탁액을 뽑을 때에는 의약품주입여과기의 뚜껑을 열고 주사바늘을 제거한 시린지를 장착하여 필요한 용량을 취합니다.

#### 【사용상의 주의사항】

##### 1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 좌우단락환자, 중증 폐성 고혈압환자, 호흡 곤란환자

##### 2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여합니다.

① 달걀 또는 달걀로 만든 제품에 알러지의 병력이 있는 환자 [이 약은 달걀유래 성분(H-EPSNa: hydrogenated egg phosphatidyl-serine sodium)이 있으므로 알러지 반응을 일으킬 수 있습니다.]

2) 이 약은 아래의 환자에 투여 시 주의해야 합니다.

- ① 우-좌 동정액 측루술을 하거나 폐 단락술을 한 환자(이 제품은 폐를 통하지 않고 직접적으로 순환계에 들어가서 미세혈관의 폐색과 허혈을 일으킬 수 있습니다.)
- ② 중증의 심장질환 환자(증상이 악화될 수 있습니다. 3. 이상반응 참조바랍니다.)
- ③ 중증의 폐질환 환자(이 약은 일차적으로 폐를 통해 배설되므로, 폐기능이 저하된 환자의 경우 증상이 악화될 수 있습니다. 9. 기타 참조바랍니다.)

#### 3. 이상반응

허가 전 임상시험으로 허가 시에 397명의 피험자가 평가 되었고 25건 (6.3%)의 이상반응이 보고 되었습니다. 가장 흔한 이상반응은 설사 (1.0%, 4건), 두통(1.0%, 4건), 단백뇨(0.8%, 3건), 호중구 감소증 (0.5%, 2건), 발진(0.5%, 2건), 구갈(0.5%, 2건), 주사부위 불편감 (0.5%, 2건)입니다.

1) 임상적으로 유의한 이상반응(비교 의약품)

외국에서 수행된 생물학적으로 동등한 의약품에 대한 임상시험에서, 관상동맥 질환을 가진 환자에서 심근허혈 또는 심근경색에 동반하여 과민반응, 서맥, 저혈압의 이상 반응을 보였습니다.

2) 그 외 이상반응

아래의 이상반응이 나타날 수 있으며, 이상이 있을 시에 필요하면 적절한 치료가 수행되어야 합니다.

발생률 0.1~5.0% 미만
과민반응
신경계
소화계
임상 수치
기타

#### 4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 일반적인 성인의 용량은 1일1회 투여입니다. (이 약의 반복적인 투여에 대한 임상적인 경험이 없습니다.)
- 2) 고조파 초음파 검사로 영상촬영이 수행됩니다.
- 3) 전-시험: 이 약을 사용한 초음파 검사는 복강경술, 기포제를 사용하는 바울 조영 또는 다른 소화관 시험을 한 날을 피해야 합니다.(8.기타 참조바랍니다.)
- 4) 투여 경로: 이 약은 반드시 정맥투여해야 하며, 동맥투여에서는 안됩니다.
- 5) 준비: 바이알에 주사용수를 넣은 후 현탁액을 만들 때, 항상 동봉된 Chemoprotect Spike를 사용해서 시린지에 제품을 옮겨야 합니다. 제품을 시린지로 뽑았다가 다시 바이알로 넣을 때, 과도한 강압/가입을 피하기 위해 천천히 해야 합니다. 동봉된 재구성 용제 외의 용제를 사용하는 것은 집합체 형성을 유발할 수 있습니다.
- 6) 동봉된 재구성 용제의 개봉: 오염을 피하기 위해 앰플을 절단하기 전에 소독용 애탈을 면봉으로 닦습니다.
- 7) 투여:
  - ① 현탁액(재구성된 제품)은 실온에서 만든 지 2시간 이내에 사용되어야 합니다.
  - ② 시린지의 주사침은 적어도 22G(게이지)이어야 합니다.
  - ③ 세워두면 현탁액의 분리가 나타날 것이므로 내용물이 균질함을 보장하도록 투여 직전에 현탁 액을 흔들어 섞습니다.
  - ④ 투여 경로는 보통제품 투여 직후에 소량의 등장성 염화 나트륨 용액(SCS)을 흘려보냅니다.
  - ⑤ 개봉 후: 제품 바이알은 단회 검사에만 사용하고, 남은 주사용액은 Chemoprotect Spike와 함께 사용 후에 반드시 폐기되어야 합니다.

- ⑥ 초음파 검사: 제품의 조영 효과는 투여 직후의 혈관-상 영상과 투여 약 10분 후의 쿠파-상 영상으로 얻어집니다. 쿠파에서의 적절한 영상을 보장하기 위해, 영상 활영은 미소기체의 분해를 막기 위해 혈관 활영 후에 중단되어야 합니다. 간 종양성 병변 내의 쿠파 세포의 존재는 제품의 투여 후의 쿠파-상 영상의 죠점과 구별해내기가 어려울 것으로 것으로 예상됩니다.

## 5. 상호작용

약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았습니다.

## 6. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 임부 또는 임신의 가능성이 있는 여성에게 사용합니다.
  - 2) 이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. 수유부에게 투여는 피해해야 합니다. 만약 이 약이 꼭 투여되어야 하는 경우에는 투여 동안 수유를 중단해야 합니다.

## 7. 소아에 대한 투여

저체중아, 신생아, 유아, 소아 및 20세 미만 환자에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않습니다.(임상경험이 없습니다.)

## 8. 고령자에 대한 투여

고령자는 보통 생체 기능이 저하되어 있으므로, 이 약은 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여되어야 합니다. 80세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

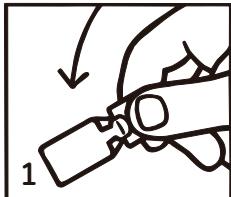
## 9. 기타

- 1) 이 악으로 시험한 렛트의 폐에서 경미한 염증 병변이 관찰되었습니다.
  - 2) 동물 시험에서 혈관 내 기체 색전증으로 인한 소화관의 점막 병변이 관찰되었습니다. 이 동물들의 소화관내의 이산화탄소 농도는 높았습니다.

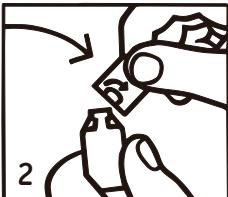
[포장단위]

소나조이드 분말주사제 1바이알, 첨부용제 1앰플, 의약품  
주입여과기 1개/box

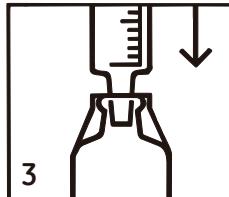
## [첨부용제 사용준비과정]



마개부분에 있는 액을 제거하기 위해 앰플의 입구쪽을 잡고, 아래쪽으로 흔든다.

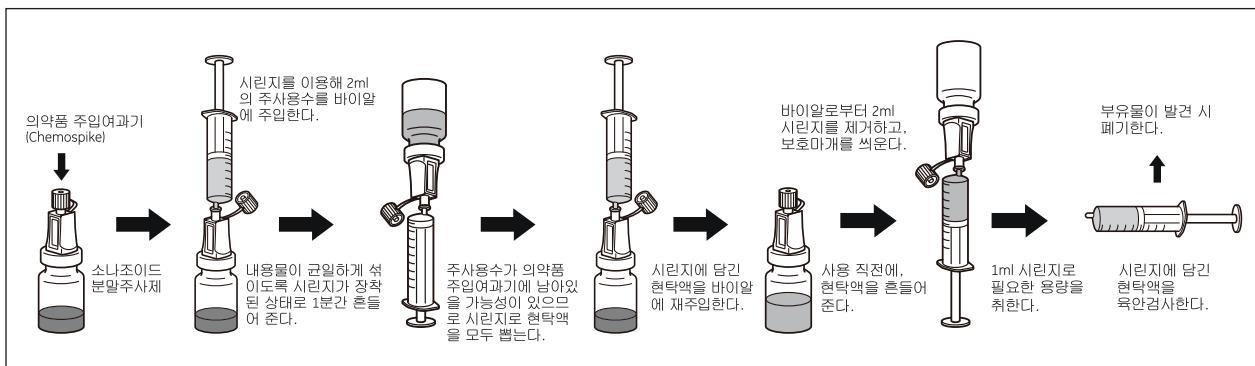


앰플을 잡고 윗부분을 화살표 방향으로 꺽는다. 이때 비틀어서는 안된다.



앰플의 마개부분에 직접 시  
린지를 장착한다. (주사바늘  
없는 시린지 사용)

## [소나조이드주 사용준비과정]



## GE Healthcare에 대해서

GE헬스케어는 혁신적인 의료 기술과 서비스를 제공해 환자 케어의 새 시대를 열고 있다. 의료영상기술과 정보기술, 조영제, 환자 모니터링 시스템, 신약 개발, 바이오 의약품 제조기술, 의료 서비스의 개선을 위한 컨설팅 등 의 전문성을 통해 의료인 들이 더 낮은 비용으로 더 많은 사람들에게 더 나은 의료 서비스를 제공 하는데 기여하고 있으며, 의료 전문가들과 협력 하며 지속 가능한 의료 제도를 성공적으로 추진하기 위해 필요한 글로벌 정책을 만들어 나가는데 힘쓰고 있다.

서울특별시 강남구 학동로 343 POBA 강남타워 7층  
[www.gehealthcare.co.kr](http://www.gehealthcare.co.kr)



GE imagination at work

JB14604KO