

やメペリジンよりも弱い。ヒスタミン分析およびヒトにおける皮膚みみず腫試験は、SUBLIMAZE によって臨床的に顕著なヒスタミンの遊離が稀に起こることを示している。ヒトにおける最近の試験では、50 $\mu$ g/kg(0.05mg/kg)(1ml/kg)までの用量では、臨床的に顕著なヒスタミンの遊離は認められなかった。SUBLIMAZE は心臓の安定性を保護し、高用量ではストレスに関連するホルモンの変化を抑制する。

SUBLIMAZE の薬物動態は、三分画モデルで述べることができる。すなわち、分布時間は 1.7 分、再分布時間は 13 分、最終排泄半減期は 219 分である。SUBLIMAZE の分布量は 4L/kg である。

SUBLIMAZE の血漿蛋白結合能は、本剤のイオン化の増加と共に減少する。pH の変化は、血漿と中枢神経系の分布割合に影響を与える可能性がある。本剤は骨格筋および脂肪に蓄積され、血中に徐々に放出される。SUBLIMAZE は主として肝で代謝されるが、初期排泄率は高く、静注された量の約 75%が尿中に排泄される。この内の大部分は代謝産物であり、未変化体は 10%以下である。投与量の約 9%が、主として代謝産物の形で糞中に排泄される。SUBLIMAZE の作用発現はほとんど静注直後から認められるが、最大の鎮痛作用および呼吸抑制作用は、投与後数分間は認められない。鎮痛作用の通常持続時間は、100 $\mu$ g(0.1mg)(2.0ml)までの 1 回静注後 30 分から 60 分である。筋注では、作用発現は 7 分から 8 分後であり、持続時間は 1 時間から 2 時間である。長時間型麻薬性鎮痛剤と同様に、SUBLIMAZE の呼吸抑制作用の持続は鎮痛作用よりも長い。ヒトに対する SUBLIMAZE の投与後、次のような二酸化炭素に対する異なった呼吸反応が報告されている。

1. 二酸化炭素刺激に対する感受性の低下は、呼吸率の減少よりも長時間持続する可能性がある。(健常人に対して SUBLIMAZE 600 $\mu$ g(0.6mg)(12ml)を 1 回投与すると、4 時間後まで二酸化炭素刺激に対する感受性の変化が観察された。) SUBLIMAZE は、しばしば呼吸率を遅延させ、その呼吸抑制の期間および程度は用量に相関している。
2. SUBLIMAZE の 1 回静注による最大呼吸抑制効果は、注射後 5 分から 15 分間認められる。呼吸抑制に関する警告および注意事項を参照のこと。

#### 効能・効果および投与方法

SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) の効能・効果は、下記の通りである。

- ・ 麻酔期間、前投薬、導入および維持、ならびに必要な場合(回復室における)術直後にお

ける短期間の鎮痛。

- ・ 全身および局部麻酔における補助用麻薬性鎮痛剤としての使用。
- ・ 麻酔前投薬としての INAPSINE®(ドロペリドール)注射液のような神経抑制剤との併用、麻酔導入ならびに全身および局部麻酔維持のための補助剤として。
- ・ 開放性心臓外科、ある種の複雑な神経系または整形外科的手術のような非常にリスクの高い患者において、酸素と共に麻酔剤として使用。

### 禁忌

SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) は、本剤または他の麻薬に耐容性がないことが判明している患者には禁忌である。

### 警告

SUBLIMAZE(クエン酸フェンタニル)は、静注用麻酔剤の使用や強力な麻薬の呼吸に対する効果の管理について、特別に訓練を受けた者によってのみ投与されるべきである。

麻薬拮抗剤、蘇生および挿管のための機器、ならびに酸素は常時用意しておくべきである。

注意事項および過量投与の項の麻薬拮抗剤に関する記述を参照のこと。

もしも SUBLIMAZE を INAPSINE (ドロペリドール) のような精神安定剤と併用する場合には、使用者はこれらの各薬剤の特性、特に作用持続期間の相違について熟知しているべきである。さらに、これらの薬剤を併用する場合には、血圧低下の管理のため水分、およびその他の対策を立てておくべきである。

他の強力な麻薬と同様に、SUBLIMAZE の呼吸抑制作用は、鎮痛効果よりも長時間持続する可能性がある。投与される全ての麻薬の総投与量は、麻酔からの回復期間中に麻薬性鎮痛剤を指示する前に臨床医によって計算されるべきである。麻薬が必要な場合には、始めは通常投与量の 1/4 から 1/3 という少量の投与が推奨される。

SUBLIMAZE は、筋硬直、特に呼吸に関与する筋の硬直を起こす可能性がある。この硬直は、通常高用量を投与した患者の長期にわたる術後に、頻繁ではないが起こり、また反復することが報告されている。さらに、フェンタニルによる麻酔の導入期に、末梢、頸および外眼における各種の平滑筋の運動が報告されている。これらの報告されている運動は、稀なものであるが、患者管理上は問題となるに十分なほど強いものである。この作用は、投与量および注射速度に相関しており、その発現は次のようにして減らすことができる。1) SUBLIMAZE 投与の直前に、麻痺を起こす量の 1/4 までの量の非脱分極性神経筋遮断剤を投与する、2) SUBLIMAZE

の麻酔量を徐々に点滴静注している時、まつげ反射の消失後に神経筋遮断剤の麻痺量を投与する、または、3) SUBLIMAZE の麻酔量を急速に投与する場合、SUBLIMAZE と神経筋遮断剤の麻痺量を同時に投与する。使用される神経筋遮断剤は、患者の心脈管系状態に適合したものであるべきである。

SUBLIMAZE の麻酔量を投与する場合には、術後観察および患者の換気について充分整った設備を有しているべきである。中等量または高用量 (10 $\mu$ g/kg 以上) を使用する場合には、SUBLIMAZE 投与患者の術後観察や、必要な場合には換気の十分な設備を有していなければならない。これらの設備は本質的に、いかなる程度の呼吸抑制にも充分対処できるものでなければならない。

SUBLIMAZE は、多幸感、縮瞳、徐脈および気管支収縮などの麻薬性鎮痛剤の特徴的症候を表す可能性がある。

他の麻薬性鎮痛剤において、MAO 阻害剤によって重篤および予知できない増強作用が報告されている。この報告は、フェンタニルについて報告されたものではないが、フェンタニルでは起こらない、という十分なデータはない。それ故、14 日以内に MAO 阻害剤を投与した患者にフェンタニルを投与する場合には、適切な観察および血圧上昇の治療のため、血管拡張剤およびベータブロッカーを準備しておくことが指示されている。

#### 頭部損傷および頭蓋内圧上昇の場合：

SUBLIMAZE は、頭部損傷または脳腫瘍を有する昏睡患者のような呼吸抑制を特に起こしやすい患者に対しては、注意が必要である。さらに、SUBLIMAZE は、頭部損傷患者の臨床経過を隠蔽する可能性がある。

#### 使用上の注意

一般的注意事項：SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) の初回量は、老人および虚弱患者においては適切に減量すべきである。初回量による効果によって、増量の決定について考慮すべきである。

亜酸化窒素は、SUBLIMAZE の高用量を併用した場合、心脈管系を抑制することが報告されている。脊髄麻酔やある種の硬膜外麻酔のようなある型の伝導麻酔は、肋間神経の阻害によって呼吸が変化し得る。その他の作用機序によっても (臨床薬理の項、参照)、SUBLIMAZE は呼吸を変化させ得る。それ故、SUBLIMAZE をこれらの麻酔の補助に使用する場合には、麻酔医は影響され得る生理学的変化に熟知しており、また、これらの型の麻酔を受けた患者の管

理が充分出来なければならない。

INAPSINE (ドロペリドール)のような精神安定剤を SUBLIMAZE と併用する場合には、肺動脈圧が低下する可能性がある。この事実は、患者の最後管理を決定するものであるので、診断または手術を行う者によって、肺動脈圧の測定が行われる時には考慮せねばならない。SUBLIMAZE の高用量または麻酔量を使用した場合、ジアゼパムは比較的少用量でも心脈管系の抑制を起こす可能性がある。

SUBLIMAZE は、INAPSINE (ドロペリドール) のような精神安定剤と併用すると、血圧低下が起こり得る。もしも起こったら、血液量減少の可能性をも考慮すべきであり、適切な注射用水分療法が必要である。

手術状況が許す場合には、静脈血の心への返還を改善するために、患者の体位を変えることを考慮すべきである。起立性低血圧の可能性があるので、患者を動かしたり体位を変えたりする場合には注意を要する。水分およびその他の対処法による容量増加によっても低血圧が治らない場合には、エピネフリン以外の昇圧剤の投与を考慮すべきである。INAPSINE (ドロペリドール) のアルファアドレナリン阻害作用が故に、INAPSINE を投与した患者においては、エピネフリンは血圧を逆説的に低下させる。

以前に高血圧の既往があろうがなかろうが、SUBLIMAZE を INAPSINE (ドロペリドール) と併用すると、血圧が上昇することが報告されている。これは、高用量を投与した後の交感神経活性の説明出来ない変化による可能性があるが、これは軽度麻酔でもしばしば、麻酔および外科的刺激に帰するものでもある。

INAPSINE (ドロペリドール) を SUBLIMAZE と併用した後、脳波計を術後の管理に使用すると、脳波が徐々に正常に戻ることが認められている。

生命徴候は常時測定すべきである。

麻薬性鎮痛剤による呼吸抑制は、ナロキソンのような麻薬拮抗剤によって回復することが出来る。SUBLIMAZE による呼吸抑制の持続時間は麻薬拮抗剤の作用持続時間よりも長いので、適切な監視が必要である。全ての強力な麻薬と同様に、高度の無疼痛が呼吸抑制と共に起こり、二酸化炭素刺激に対する感受性が低下し、それは術後期間中、持続し反復する可能性がある。術後期間に、胸壁硬直による二次的呼吸抑制が報告されている。術中の呼吸亢進は、二酸化炭素に対する術後反応にさらに変化を与える可能性がある。患者を回復室から移動する前に呼吸に対する刺激を行わない時は、十分な自発的な呼吸を確保し維持するために、適切な術後管理が行われるべきである。

悪化した呼吸障害：SUBLIMAZE は、慢性閉塞性肺疾患患者、呼吸予備能減少患者、強度の妥協呼吸患者においては注意して使用すべきである。そのような患者においては、麻薬は、呼吸力をさらに減少させ、気道抵抗を増加させる。麻酔期間中、これらは補助的または管理された呼吸で補うことが出来る。

肝または腎機能障害：肝および腎は医薬品の代謝および排泄に重要であるので、これらの臓器に機能障害がある患者においては、SUBLIMAZE は注意して投与すべきである。

心脈管系に対する作用：SUBLIMAZE は、徐脈を惹起する可能性があるが、アトロピンで治療し得る。SUBLIMAZE は、心徐脈性不整脈患者には注意して使用すべきである。

薬剤相互作用：他の中枢神経抑制剤（例えば、バルビツール酸塩、精神安定剤、麻薬および全身麻酔剤）は、SUBLIMAZE の作用の相加または増強効果を有する。患者がこれらの薬剤の投与を受けた場合には、SUBLIMAZE の投与量は通常よりも減量することが必要である。SUBLIMAZE の投与後も、その他の中枢神経抑制剤の投与量は減量すべきである。

発癌性、変異原性、生殖に対する障害：SUBLIMAZE については、発癌性または変異原性試験は実施されていない。ラットの繁殖試験において、全ての実験群で妊娠率の著明な低下が認められている。この減少は、高用量群（1.25mg/kg、すなわちヒトへの投与量の 12.5 倍量）において最も顕著に認められ、妊娠したのは 20 匹中 1 匹であった。

妊娠 — カテゴリー C：SUBLIMAZE は、ラットにヒト高用量の 0.3 倍量を 12 日間投与して、生殖障害および殺胚作用が認められた。ラットに SUBLIMAZE を投与しても、催奇形作用は見られなかった。妊婦における十分な、かつ良好に管理された試験は無い。SUBLIMAZE は妊娠中、便益性が胎児に対する危険性を正当化する時のみ使用すべきである。

陣痛および分娩：陣痛および分娩時に SUBLIMAZE の使用を支持するに足る十分なデータはない。従って、これらに対する使用は推奨されない。

授乳婦：本剤がヒト乳汁中に分泌されるか否かについては、明らかでない。多くの薬剤が乳汁中に分泌されることが知られているので、SUBLIMAZE を授乳婦に投与する場合には注意す

べきである。

小児への使用：2才以下の小児に対する SUBLIMAZE の安全性と効果は、未だ確立されていない。早産の新生児の緊急麻酔および手術において、フェンタニル、バンクロニウムおよびアトロピンの併用によって、説明し得ない臨床的に顕著なメトヘモグロビン血症の稀な症例が報告されている。直接的原因および併用されたこれらの薬剤と報告されたメトヘモグロビン血症との関係は、確立されていない。

#### 副作用

他の麻薬性鎮痛剤と同様に、SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) によって惹起されると報告されている最も一般的な重篤な副作用は、呼吸抑制、無呼吸、硬直および徐脈であり、もしも治療をしないで放置しておく、呼吸停止、循環抑制または心停止を起こす。報告されているその他の副作用は、血圧上昇、血圧低下、眩暈、かすみ目、悪心、嘔吐、発汗、かゆみ、蕁麻疹、喉頭痙攣およびアナフィラキシーである。術後に二次的な反動性の呼吸抑制が時として起こる可能性がある、と報告されている。この可能性が故に、患者を観察し、必要に応じて適切な処置を取るべきである。

INAPSINE (ドロペリドール) のような精神安定剤を SUBLIMAZE と併用する時には、次のような副作用が起こり得る；悪寒および/または震え、落ち着きの無さおよび (時として一過性の精神抑制を伴った) 術後幻覚。錐体外路系症状 (異常緊張症、長時正座不能および眼運動性分利) が術後 24 時間までに認められる。これらの症状が起こった場合、錐体外路系症状は抗パーキンソン剤の投与で通常管理することが出来る。INAPSINE (ドロペリドール) の使用後に術後嗜眠もしばしば報告されている。

#### 薬物乱用および依存性

SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) は麻薬第 II 表の収載薬剤であり、モルヒネ様の薬物依存を生ずる。従って、乱用される可能性がある。

#### 過量投与

発現症状：SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) の過量投与時の症状は、他の麻薬性鎮痛剤と同様に過剰な薬理学的活性 (臨床薬理、参照) として発現する。SUBLIMAZE の静注時 LD50 は、ラットで 3mg/kg、ネコで 1mg/kg、イヌで 14mg/kg、サルでは 0.03 である。

治療：肺気量減退または無呼吸がある場合には、酸素を投与すべきであり、指示に従って呼吸は補助または管理されるべきである。開放性の気道を確保しなければならない。咽頭口腔性気道または気管内チューブが指示される。もしも呼吸抑制が筋硬直を伴うものであれば、補助または管理呼吸を促進するために神経筋阻害剤の静注が必要である。患者は 24 時間注意深く観察されるべきであり、体温を保持し、十分な水分摂取に留意すべきである。もしも血圧低下が起こり、かつ重篤で、または持続的である場合には、血液量減少およびその可能性を考慮して、適切な水分の注射療法が必要である。ナロルフィン、レバロルファンまたはナロキソンのような特定の麻薬拮抗剤は、呼吸抑制の管理に指示どおりに使用されるべく準備されているべきである。しかしこれは、さらに緊急の処置の使用を妨げるものではない。SUBLIMAZE 過量投与後の呼吸抑制の持続時間は、麻薬拮抗剤の作用時間よりも長い可能性がある。その使用の詳細については、個々の麻薬拮抗剤の説明書を参照されたい。

#### 用法および用量

50 $\mu$ g = 0.05mg = 1ml

用量は個々に定められるべきである。用量の決定において考慮すべき要素は、年齢、体重、身体的状態、基礎的病理学的状況、他剤の併用、使用された麻酔の種類および施行した手術の方法である。老人または虚弱患者においては、減量すべきである（使用上の注意、参照）。生命徴候は常時観察すべきである。

- I. 前投薬 — 前投薬は、（老人、虚弱または他の抑制剤を投与している患者では、適切に調整すべきであるが、）50~100 $\mu$ g(0.05~0.1mg)(1~2ml) が、術前 30 分から 60 分に筋注される。
- II. 全身麻酔の補助 — 用量範囲表、参照。
- II. 局部麻酔の補助 — 追加の麻酔が必要な場合には、50~100 $\mu$ g(0.05~0.1mg)(1~2ml)を筋注、または1分から2分以上かけてゆっくり静注する。
- IV. 術後（回復室） — 50~100 $\mu$ g(0.05~0.1mg)(1~2ml)が、疼痛、呼吸促進、および緊急精神錯乱の管理に筋注される。必要に応じて、1時間ないし2時間毎に繰り返す。

小児への使用：2才から12才の小児における導入および維持には、2~3 $\mu$ g/kgの低用量が推奨される。

（投与量範囲表、参照）

### 全身麻酔剤として

外科的ストレスに対する反応の減弱が特に重要な場合には、50~100 $\mu$ g/kg(0.05~0.1mg/kg)(1~2ml/kg)の用量が、酸素ガスおよび筋弛緩剤と共に投与される。この方法は、麻酔剤の追加使用なしに麻酔が可能であると報告されたものである。ある症例では、150 $\mu$ g/kg(0.15mg/kg)(3ml/kg)までの用量が、麻酔効果を得るために必要である。この方法は、開放性心臓外科、および過剰酸素要求から心筋を防御することが特に指示されている患者におけるある種のその他の大手術、およびある種の複雑な神経的および整形外科に使用される。

上記の通り、呼吸抑制の管理には熟練した医師と十分な設備が必要である。SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) を他の中枢神経抑制剤と併用する場合や異なった反応を示す患者の場合には、警告および使用上の注意の項を参照のこと。

注射剤は、溶液および包装が許す場合はいつでも、使用前に微粒子や変色について、目で見て検査すべきである。

### 包装

SUBLIMAZE (クエン酸フェンタニル) 注射液は、次のような包装で供給される。

NDC 11098-030-02: フェンタニル塩基 50 $\mu$ g/ml、2ml アンプル、10 本入り

NDC 11098-030-05: フェンタニル塩基 50 $\mu$ g/ml、5ml アンプル、10 本入り

NDC 11098-030-10: フェンタニル塩基 50 $\mu$ g/ml、10ml アンプル、5 本入り

NDC 11098-030-20: フェンタニル塩基 50 $\mu$ g/ml、20ml アンプル、5 本入り

要遮光、室温 (59°-77°F/15°-25°C) 保存

AKORN MANUFACTURING, INC.

Decatur, Illinois 62525

AFCA0N

1996年2月改訂



---

## 投与量範囲表

---

### 総投与量

---

低用量 — SUBLIMAZE 2 $\mu$ g/kg(0.002mg/kg)(0.04ml/kg)

少用量の SUBLIMAZE は、小さいが疼痛を伴う手術に最も有用である。手術中鎮痛剤を併用することにより、SUBLIMAZE は術直後の疼痛を緩解させる。

中等量 — SUBLIMAZE 2~20 $\mu$ g/kg(0.002~0.02mg/kg)(0.04~0.4ml/kg)

手術がより大規模になった場合、より大量が必要となる。この用量では、十分な鎮痛に加えて、ストレス反応の消失が期待される。しかし、呼吸抑制に関しては、麻酔中は人工呼吸器が必要であり、術後の呼吸を注意深く観察する必要がある。

高用量 — SUBLIMAZE 20-50 $\mu$ g/kg(0.02~0.05mg/kg)(0.4~1ml/kg)

開放性心臓外科ならびにある種のさらに複雑な神経手術および長時間を要する整形外科手術や、さらには、手術に対するストレス反応が患者の機態に悪影響を与える、との麻酔医の意見がある場合には、20~50 $\mu$ g/kg(0.02~0.05mg/kg)(0.4~1ml/kg)の SUBLIMAZE を亜酸化窒素/酸素ガスと使用すると、循環発育ホルモン、カテコールアミン、ADH およびプロラクチン値の上昇によって、ストレス反応の減弱が認められる。この用量範囲を手術中に使用する時には、術後の呼吸抑制が過大になるので、術後の換気および観察が必要である。この方法の主たる目的は、「ストレスのない」麻酔の構築である。

---

---

## 投与量範囲表

---

### 維持量

---

低用量 — SUBLIMAZE 2 $\mu$ g/kg(0.002mg/kg)(0.04ml/kg)

これらに小手術では、SUBLIMAZE の追加投与はあまり必要でない。

中等量 — SUBLIMAZE 2~20 $\mu$ g/kg(0.002~0.02mg/kg)(0.04~0.4ml/kg)

運動および/または生命徴候の変化が外科的ストレスまたは鎮痛の減弱を示した場合、25 から 100 $\mu$ g(0.025~0.1mg)(0.5~2.0ml)が静注または筋注される。

高用量 — SUBLIMAZE 20~50 $\mu$ g/kg(0.02~0.05mg/kg)(0.4~1.0ml/kg)

維持量[25 $\mu$ g(0.025mg)(0.5ml)から最初の負荷量の半量に相当する量]が、ストレスや鎮痛の減弱として示される生命徴候の変化によって決められる。しかし、特に残された手術時間が短くなった時には、追加の用量は個々に決めなければならない。

---

警告：習慣性あり。

静注または筋注使用のみ。

Fentanyl Citrate and Droperidol 注射液の 2 つの成分であるクエン酸フェンタニルおよびドロペリドールは、異なった薬理的活性を有している。Fentanyl Citrate and Droperidol 注射液を投与する前に、使用者は、個々の薬剤の特性、特に作用時間の大きな相違について熟知していなければならない。

(効能・効果、用法および用量、使用上の注意および副作用の詳細については、包装中の説明書を参照のこと。)

#### 包装

Fentanyl Citrate and Droperidol 注射液は、その 1 mL 中に、0.05mg(50mcg)のフェンタニル塩基に相当するクエン酸フェンタニル (警告：習慣性あり)、ドロペリドール 2.5mg および pH 調整のために乳酸を含有し、次の様な包装で供給されている。

#### アンプル

NDC 0186-1230-03: 2mL アンプル、10 本入り

NDC 0186-1231-03: 5mL アンプル、10 本入り

#### バイアル

NDC 0186-1232-13: 2mL 1 回投与用バイアル、10 本入り

NDC 0186-1233-13: 5mL 1 回投与用バイアル、10 本入り

(麻薬性鎮痛剤の使用について特別に訓練を受けた医療従事者によってのみ静注される。)

要遮光。15°~30°C(59°~86°F)の室温に要保存

注意：連邦法は、本剤については処方箋なしの場合の調剤を禁止している。

021881R03

1994 年 12 月改訂

## 警告

Sublimaze (クエン酸フェンタニル) を、静脈麻酔や強力なオピオイドによる呼吸作用管理に適用する際には、特別な訓練を受けた者によってのみ投与されるべきである。

オピオイド拮抗剤、蘇生及び挿管装置と酸素が、容易に入手出来るように準備しておくこと。

注意および過量投与事項につき麻薬拮抗剤の記載を参照のこと。

もしも、Sublimaze が Inapsine (ドロペリドール) のような精神安定剤と併用投与される場合には、使用者は各薬剤の特性、特に作用持続性に大幅な差があることを熟知しているべきである。更に、そのような併用投与を行う場合、低血圧対策として体液や他の事後処理が執れるようにしなければならない。他の強力な麻薬剤と併用の場合、Sublimaze の呼吸抑制作用は、測定されている鎮痛効果よりも長く持続する可能性がある。投与される麻薬性鎮痛剤の総用量は、麻酔からの回復期を通じて麻薬性鎮痛剤を指図するまえに、担当医によって検討されること。麻薬剤が必要とされた場合、初めは通常推奨用量の 1/4 から 1/3 といった低減用量を使用することが望ましい。

Sublimaze は、特に呼吸器筋肉といった筋肉の硬直を惹起する可能性がある。このような硬直は、通常高用量投与を伴った延長術後期間に発現したり、稀に再発すると報告されている。更に、肢、頸部と外眼で各部位での骨格筋運動が、フェンタニル麻酔導入中に起こることが報告されている。これら報告された運動は、稀な場合ではあったが、患者管理上の問題を提起するに十分なほど強力なものであった。この作用は用量と注入速度に関係している、そしてその発症頻度は、1) Sublimaze 投与直前に非分極神経筋遮断薬の完全麻痺用量の 1/4 量までの投与、2) Sublimaze が低速静脈内注入法により滴定された麻酔用量で使用された場合、睫毛反射の低下に応じた神経筋遮断薬の完全分極用量の投与、そして 3) Sublimaze が迅速麻酔投与法で使用された場合の、Sublimaze と完全分極用量神経筋遮断薬の同時投与によって低減する。この神経筋遮断薬投与は、患者の心血管状態に適合したものでなければ

ばならない。

麻酔剤 Sublimaze を服用した患者の術後モニターと換気に関して、適切な施設を用意すること。中程度ないし高用量（10 $\mu$ g/kg 以上）を使用する場合、必要に応じて、Sublimaze 服用患者の術後観察と換気のため適切な施設でなければならない。これらの施設は、全ての度合いの呼吸抑制に対処できる装置が、完備されていることが必須である。

Sublimaze には、多幸症、生活力欠如、徐脈そして気管支収縮を含む麻薬性鎮痛剤に特有な、その他の徴候や症候を発現する可能性がある。

MAO（モノアミン酸化酵素）阻害剤による重篤かつ予測し難い増強作用が、その他の麻薬性鎮痛剤で報告されている。これらのことはフェンタニルでは報告されていないが、フェンタニルで発現しないことを確定するにはデータが不足している。

従って、MAO 阻害剤投後 14 日以内の患者にフェンタニルを投与する場合には、高血圧治療に関し適切なモニターと血管拡張剤やベータ遮断剤の適用準備が指示されている。

#### 頭部損傷と脳圧上昇

例えば頭部損傷とか脳腫瘍をもつ意識障害患者のような、特に呼吸抑制が懸念される患者への Sublimaze 投与は特に注意が必要である。更に、Sublimaze は頭部損傷患者の臨床経過を混濁させる可能性がある。

#### 使用上の注意

基本的注意：Sublimaze（クエン酸フェンタニル）の初回量は、高齢および衰弱した患者では適切に減量すること。初回量の効果を、増加用量を決定する上で考慮すること。

笑気（亜酸化窒素）は、高用量の Sublimaze を投与した場合に心血管抑制を惹起すると報告されている。脊髄麻酔とか硬膜周囲麻酔といったある種の伝導麻酔は、肋骨内面性神経を遮断することで呼吸作用を変調させることがある。その他の機序（臨床薬理の項を参照）に依っても、Sublimaze は呼吸作用を変調させることがある。従って、Sublimaze を上記麻酔

法の補助薬として使用する場合、麻酔医は併発する生理的な変調を熟知し、上記麻酔を受けた患者での変調を管理できるよう備えること。

Inapsine（ドロペリドール）といった精神安定剤を Sublimaze と併用した場合、肺動脈血圧が低下することがある。この事実は、肺動脈血圧測定の解釈によって患者の最終治療管理を決定するような、診断ないし手術処置を受けた患者に関して考慮すべきである。Sublimaze の高用量ないし麻酔用量を採択した場合、比較的少量のジアゼパムでも心血管抑制が起こる可能性がある。

Sublimaze が Inapsine（ドロペリドール）といった精神安定剤と併用された場合、低血圧が起こることがある。低血圧となった場合、血液量不足症の可能性も考慮すべきで、適切な非経口的体液療法で処置すること。

心臓への静脈還流を改善するため患者を復位することも、手術条件が許容される場合は考慮すること。起立性低血圧の可能性があるため、介護は患者の移動ないし復位中に練習しておくこと。

もしも、体液の容量増大に加えて他の事後処理でも低血圧が矯正されない場合は、エピネフィリンよりも昇圧剤の投与を考慮すること。Inapsine（ドロペリドール）の $\alpha$ -アドレナリン作動遮断作用のため、エピネフィリンが Inapsine（ドロペリドール）治療を受けた患者での血圧を逆に低下させることがある。

Sublimaze と Inapsine（ドロペリドール）を併用したことで、以前からの高血圧の有無とは関係無い血圧上昇が報告されている。このことは大投与量に伴う交換神経作用の説明不能な変調に基づくとされているが、しかし、軽度麻酔中での麻酔的ないし手術的な刺激に頻繁に起因することもある。

Inapsine（ドロペリドール）が Sublimaze と併用され、心電図が術後モニターに使用された場合、心電図パターンが徐々に正常に戻ることが所見されることもある。生命徴候は日常的に監視すること。

オピオイド鎮痛剤で惹起された呼吸抑制は、ナロキサンのようなオピオイド拮抗剤で逆転することがある。Sublimazeによって発現した呼吸抑制の持続がオピオイド拮抗作用の持続よりもっと長いため、適切な監視機構を維持すること。全ての有効なオピオイドに関することであるが、深在性鎮痛剤は呼吸抑制を伴い、術後期間に持続ないし再発させる可能性がある。CO<sub>2</sub>刺激への感受性を低減させる。胸壁硬直に副次的な呼吸抑制が、術後期間中に報告された。術中の過呼吸が、さらにCO<sub>2</sub>に対する術後応答性を変調させる可能性がある。適切な術後患者が回復病棟から退院するのに先だって、適合自然呼吸が確立し刺激無しに維持されていることを保証するための、適切な術後モニター法を用いること。

呼吸障害：慢性閉塞性肺疾患の患者、呼吸逆転が低下している患者そして他の潜在的消耗性呼吸の患者に対して、Sublimazeは注意深く使用すること。このような患者では、麻薬剤がさらに呼吸努力を低減し、気道抵抗を増大させる可能性がある。麻酔中、このことは人工呼吸とか調節呼吸によって処置することが可能である。

肝または腎機能障害：肝臓や腎臓機能不全患者では、これらの臓器が薬剤の代謝および排泄に重要なため、Sublimazeは注意深く使用すること。

心血管作用：Sublimazeは徐脈を引起すことがあるが、これはアトロピンで治療することが可能である。Sublimazeは、心徐脈型不整脈患者には注意深く使用すること。

薬物相互作用：他の中枢神経抑制剤（例えば、バルビツル酸系催眠薬、精神安定剤、麻薬剤と一般的な麻酔剤）は、Sublimazeと相加的または潜在的な作用を有するであろう。患者がこのような薬剤投与を受けている場合、Sublimazeの必要量は通常より少なくなるであろう。Sublimaze投与に追隨する場合には、他の中枢神経抑制剤の用量は低減すべきである。

発癌性、催奇性、不妊性：Sublimazeに関する、発癌性とか催奇性研究は実施されていない。  
ラットでの生殖試験研究では、全実験群で妊娠率の顕著な低下が明らかとなった。この妊娠率低下は高用量群（1.25mg/kg、ヒト用量の12.5倍）で顕著であった、この群では20匹中1匹が妊孕した。

妊娠 - カテゴリーC：ラットに12日間にわたりヒト上限用量の0.3倍のSublimazeを与えた場合、Sublimazeがラットでの受精率を妨げ胚破壊作用を有することが示された。催奇作用の事象は、ラットへのSublimaze投与後でも認められなかった。妊婦での適合性および良く管理された治験研究は成されていない。Sublimazeは、その潜在的利便性が胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断された場合のみ、妊娠期間中に使用することができる。

分娩と出産：分娩および出産時でのSublimaze使用に関する、十分なデータが不足している。  
従って、分娩および出産時での使用は推奨されない。

授乳婦：本剤が人乳中に排出されるか否かは不明である。多くの薬物が人乳中に排出されていることから、Sublimazeを授乳婦へ投与する場合には注意深く施行すること。

小児への使用：2歳以下の小児での、Sublimazeの安全性と有効性は確認されていない。説明不能な臨床的に顕著なメトヘモグロビン血症の稀少症例が、フェンタニル、パンクロニウムそしてアトロピンの併用を伴った緊急麻酔ないし手術を受けた未成熟新生児で報告されている。これら薬剤と報告されたメトヘモグロビン血症間の直接原因と効果との相関関係は、確立されていない。



## 有害作用

他の麻薬性鎮痛剤と同様に、Sublimaze（クエン酸フェンタニル）で発現したと報告された最も一般的な重篤な有害作用は、呼吸抑制、無呼吸、硬直そして徐脈である。これらの有害作用を未処置にした場合、呼吸静止、循環抑制または心拍静止が起こり得る。その他の報告された有害作用には、高血圧、低血圧、眩暈、視力障害、悪心、嘔吐、発汗、心因性掻痒、じんま疹、喉頭痙攣そして過敏症がある。術後には時々、二次的な反跳呼吸抑制が起こることが報告されている。患者は本有害作用の可能性につきモニターされ、必要に応じて適切な事後処理を受けるべきである。

Inapsine（ドロペリドール）のような精神安定剤が Sublimaze と併用された場合、以下のような有害作用が発現し得る。悪寒そして/または振戦、情動不安そして術後の幻覚性興奮事象（時として精神的抑うつ移行期と関連している）；術後 24 時間までに観察された錐体外路系症状（失調症、静座不能そして注視発症）。これらの症候が発現した場合、錐体外路系症状は通常、抗パーキンソン氏病薬剤で対処することができる。術後傾眠もまた、Inapsine（ドロペリドール）使用を伴った場合、頻繁に報告されている。

## 薬物乱用と依存性

Sublimaze（クエン酸フェンタニル）は、スケジュールⅡ規制薬物であり、モルヒネ型の薬物依存性を惹起するので薬物乱用に繋がる潜在性を有する。

## 過量投与

症状発現：Sublimaze（クエン酸フェンタニル）過量投与の症状発現は、他のオピオイド鎮痛剤と同じく、その薬理作用が増幅されたものである（臨床薬理を参照のこと）。Sublimaze の静脈内 LD<sub>50</sub> は、ラットで 3mg/kg、ネコで 1mg/kg、イヌで 14mg/kg そしてサルで 0.03mg/kg である。

治療：低換気症候または無呼吸状態では、酸素の供給し、そして指示通りに呼吸の介助または処置を行うこと。患者の気道は確保されること；経口咽頭チューブまたは気管内チューブが必要となろう。もしも、低下した呼吸が筋肉硬直と関連している場合は、静脈内神経系筋肉遮断剤が、呼吸介助ないし処置を容易にするために必要となることがある。患者を24時間にわたり注意深く観察すべきであり、体温と適合した体液補給の保持に努めること。もしも、低血圧が発現し重篤かつ持続的であった場合、血液量不足症の可能性を考慮すべきであり、適切な非経口的体液療法を施行すること。呼吸抑制を治療するため指示通りに使用できるように、ナロルフィン (nalorphine)、レバロルファン (levallorphan) またはナロキソンのような特殊な麻薬拮抗剤を用意しておくこと。これは、決して迅速な事後処置の適用を排除するものではない。Sublimaze の過量投与にともなう呼吸抑制の持続性は、麻薬拮抗剤作用の持続性より長い可能性がある。使用上の詳細に関しては、個々の麻薬拮抗剤の添付文書を調べること。

SINE. The micronucleus test in female rats revealed no mutagenic effects in single oral doses as high as 160 mg/kg. An oral study in rats (Segment D) revealed no impairment of fertility in either male or female at 0.63, 2.5 and 10 mg/kg doses (approximately 2, 9 and 36 times maximum recommended human iv/im dosage).

**Pregnancy—Category C.** INAPSINE administered intravenously has been shown to cause a slight increase in mortality of the newborn rat at 4 times the upper human dose. At 44 times the upper human dose, mortality rate was comparable to that for control animals. Following intramuscular administration, increased mortality of the offspring at 1.8 times the upper human dose is attributed to CNS depression in the dams who neglected to remove placenta from their offspring. INAPSINE has not been shown to be teratogenic in animals. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. INAPSINE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Labor and Delivery.** There are insufficient data to support the use of INAPSINE in labor and delivery. Therefore, such use is not recommended.

**Nursing Mothers:** It is not known whether INAPSINE is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when INAPSINE is administered to a nursing mother.

**Pediatric Use:** The safety of INAPSINE in children younger than two years of age has not been established.

**ADVERSE REACTIONS**

The most common somatic adverse reactions reported to occur with INAPSINE (droperidol) are mild to moderate hypotension and tachycardia, but these effects usually subside without treatment. If hypotension occurs and is severe or persists, the possibility of hypovolemia should be considered and managed with appropriate parenteral fluid therapy.

The most common behavioral adverse effects of INAPSINE (droperidol) include dysphoria, postoperative drowsiness, restlessness, hyperactivity and anxiety, which can either be the result of an inadequate dosage (lack of adequate treatment effect) or of an adverse drug reaction (part of the symptom complex of akathisia).

Care should be taken to search for extrapyramidal signs and symptoms (dystonia, akathisia, oculogyric crisis) to differentiate these different clinical conditions. When extrapyramidal symptoms are the cause, they can usually be controlled with anticholinergic agents.

Postoperative hallucinatory episodes (sometimes associated with transient periods of mental depression) have also been reported.

Other less common reported adverse reactions include anaphylaxis, dizziness, chills and/or shivering, laryngospasm, and bronchospasm.

Elevated blood pressure, with or without pre-existing hypertension, has been reported following administration of INAPSINE combined with SUBLIMAZE (fentanyl citrate) or other parenteral analgesics. This might be due to unexplained alterations in sympathetic activity following large doses; however, it is also frequently attributed to anesthetic or surgical stimulation during light anesthesia.

**OVERDOSAGE**

**Manifestations:** The manifestations of INAPSINE (droperidol) overdosage are an extension of its pharmacologic actions.

**Treatment:** In the presence of hypoventilation or apnea, oxygen should be administered and respiration should be assisted or controlled as indicated. A patent airway must be maintained; an oropharyngeal airway or endotracheal tube might be indicated. The patient should be carefully observed for 24 hours; body warmth and adequate fluid intake should be maintained. If hypotension occurs and is severe or persists, the possibility of hypovolemia should be considered and managed with appropriate parenteral fluid therapy. (See PRECAUTIONS).

If significant extrapyramidal reactions occur in the context of an overdose, an anticholinergic should be administered. The intravenous LD<sub>50</sub> of INAPSINE is 20-43 mg/kg in mice; 30 mg/kg in rats; 25 mg/kg in dogs and 11-13 mg/kg in rabbits. The intramuscular LD<sub>50</sub> of INAPSINE is 196 mg/kg in mice; 104-110 mg/kg in rats; 97 mg/kg in rabbits and 200 mg/kg in guinea pigs.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Dosage should be individualized. Some of the factors to be considered in determining the dose are age, body weight, physical status, underlying pathological condition, use of other drugs, type of anesthesia to be used and the surgical procedure involved.

Vital signs should be monitored routinely.

**Usual Adult Dosage**

I. Premedication—(to be appropriately modified in the elderly, debilitated and those who have received other depressant drugs) 2.5 to 10 mg (1 to 4 mL) may be administered intramuscularly 30 to 60 minutes preoperatively.

**II. Adjunct to General Anesthesia—**

**Induction—**2.5 mg (1 mL) per 20 to 25 pounds may be administered (usually intravenously) along with an analgesic and/or general anesthetic. Smaller doses may be adequate. The total amount of INAPSINE (droperidol) administered should be titrated to obtain the desired effect based on the individual patient's response.

**Maintenance—**1.25 to 2.5 mg (0.5 to 1 mL) usually intravenously.

**III. Use without a general anesthetic in diagnostic procedures**

—Administer the usual IM premedication 2.5 to 10 mg (1 to 4 mL) 30 to 60 minutes before the procedure. Additional 1.25 to 2.5 mg (0.5 to 1 mL) amounts of INAPSINE may be administered, usually intravenously.

**NOTE:** When INAPSINE is used in certain procedures, such as bronchoscopy, appropriate topical anesthesia is still necessary.

**IV. Adjunct to regional anesthesia—**2.5 to 5 mg (1 to 2 mL)

may be administered intramuscularly or slowly intravenously when additional sedation is required.

**Usual Children's Dosage**

For children two to 13 years of age, a reduced dose as low as 1.0 to 1.5 mg (0.4 to 0.6 mL) per 20 to 25 pounds is recommended for premedication or for induction of anesthesia. See WARNINGS and PRECAUTIONS for use of INAPSINE with other CNS depressants and in patients with altered response.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If such abnormalities are observed, the drug should not be administered.

**HOW SUPPLIED**

INAPSINE (droperidol) Injection is available as: NDC 11098-010-01, 2.5 mg/mL, 1 mL ampoules in packages of 10

NDC 11098-010-02, 2.5 mg/mL, 2 mL ampoules in packages of 10

PROTECT FROM LIGHT. STORE AT ROOM TEMPERATURE 15C-30C (59F-86F)

AKORN MANUFACTURING, INC.

Decatur, Illinois 62525  
ADPAON Rev. 2/96

**SUBLIMAZE®**

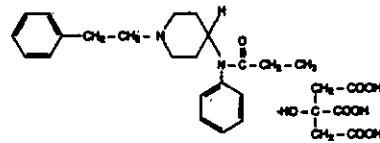
(fentanyl citrate) Injection

C B

**CAUTION: Federal Law Prohibits Dispensing Without Prescription**

**DESCRIPTION**

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) Injection is a potent narcotic analgesic. Each milliliter of solution contains fentanyl citrate equivalent to 50 µg of fentanyl base, adjusted to pH 4.0-7.5 with sodium hydroxide. SUBLIMAZE is chemically identified as N-(1-phenethyl-4-piperidyl) propionanilide citrate (1:1) with a molecular weight of 628.60. The empirical formula is C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. The structural formula of SUBLIMAZE is:



SUBLIMAZE is a sterile, non-pyrogenic, preservative free aqueous solution for intravenous or intramuscular injection.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) is a narcotic analgesic. A dose of 100 µg (0.1 mg) (2.0 mL) is approximately equivalent in analgesic activity to 10 mg of morphine or 75 mg of meperidine. The principal actions of therapeutic value are analgesia and sedation. Alterations in respiratory rate and alveolar ventilation, associated with narcotic analgesics, may last longer than the analgesic effect. As the dose of narcotic is increased, the decrease in pulmonary exchange becomes greater. Large doses may produce apnea. SUBLIMAZE appears to have less emetic activity than either morphine or meperidine. Histamine assays and skin wheel testing in man indicate that clinically significant histamine release rarely occurs with SUBLIMAZE. Recent assays in man show no clinically significant histamine release in dosages up to 50 µg/kg (0.06 mg/kg) (1 mL/kg). SUBLIMAZE preserves cardiac stability, and blunts stress-related hormonal changes at higher doses.

The pharmacokinetics of SUBLIMAZE can be described as a three-compartment model, with a distribution time of 1.7 minutes, redistribution of 13 minutes and a terminal elimination half-life of 219 minutes. The volume of distribution for SUBLIMAZE is 4 L/kg.

SUBLIMAZE plasma protein binding capacity decreases with increasing ionization of the drug. Alterations in pH may affect its distribution between plasma and the central nervous system. It accumulates in skeletal muscle and fat, and is released slowly into the blood. SUBLIMAZE, which is primarily transformed in the liver, demonstrates a high first pass clearance and releases approximately 75% of an intravenous dose in urine, mostly as metabolites with less than 10% representing the unchanged drug. Approximately 9% of the dose is recovered in the feces, primarily as metabolites. The onset of action of SUBLIMAZE is almost immediate when the drug is given intravenously; however, the maximal analgesic and respiratory depressant effect may not be noted for several minutes. The usual duration of action of the analgesic effect is 30 to 60 minutes after a single intravenous dose of up to 100 µg (0.1 mg) (2.0 mL). Following intramuscular administration, the onset of action is from seven to eight minutes, and the duration of action is one to two hours. As with longer acting narcotic analgesics, the duration of the respiratory depressant effect of SUBLIMAZE may be longer than the analgesic effect. The following observations have been reported concerning altered respiratory response to CO<sub>2</sub> stimulation following administration of SUBLIMAZE to man.

1. DIMINISHED SENSITIVITY TO CO<sub>2</sub> STIMULATION MAY PERSIST LONGER THAN DEPRESSION OF RESPIRATORY RATE. (Altered sensitivity to CO<sub>2</sub> stimulation has been demonstrated for up to four hours following a single dose of 600 µg (0.6 mg) (12 mL) SUBLIMAZE to healthy volunteers.) SUBLIMAZE frequently slows the respiratory rate, duration and degree of respiratory depression being dose related.
2. The peak respiratory depressant effect of a single intravenous dose of SUBLIMAZE is noted 5 to 15 minutes following injection. See also WARNINGS and PRECAUTIONS concerning respiratory depression.

**INDICATIONS AND USAGE**

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) is indicated:

- for analgesic action of short duration during the anesthetic period, premedication, induction and maintenance, and in the immediate postoperative period (recovery room) as the need arises.
- for use as a narcotic analgesic supplement in general or regional anesthesia.
- for administration with a neuroleptic such as INAPSINE® (droperidol) Injection as an anesthetic premedication, for the induction of anesthesia and as an adjunct in the maintenance of general and regional anesthesia.
- for use as an anesthetic agent with oxygen in selected high risk patients, such as those undergoing open heart surgery or certain complicated neurological or orthopedic procedures.

**CONTRAINDICATIONS**

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) is contraindicated in patients with known intolerance to the drug or other opioid agonists.

**WARNINGS**

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) SHOULD BE ADMINISTERED ONLY BY PERSONS SPECIFICALLY TRAINED IN THE USE OF INTRAVENOUS ANESTHETICS AND MANAGEMENT OF THE RESPIRATORY EFFECTS OF POTENT OPIOIDS.

AN OPIOID ANTAGONIST, RESUSCITATIVE AND INTUBATION EQUIPMENT AND OXYGEN SHOULD BE READILY AVAILABLE.

See also discussion of narcotic antagonists in PRECAUTIONS and OVERDOSAGE.

If SUBLIMAZE is administered with a tranquilizer such as INAPSINE (droperidol), the user should become familiar with the special properties of each drug, particularly the widely differing duration of action. In addition, when such a combination is used, fluids and other countermeasures to manage hypotension should be available.

As with other potent narcotics, the respiratory depressant effect of SUBLIMAZE may persist longer than the measured analgesic effect. The total dose of all narcotic analgesics administered should be considered by the practitioner before ordering narcotic analgesics during recovery from anesthesia. It is recommended that narcotics, when required, should be used in reduced doses initially, as low as 1/3 to 1/2 those usually recommended.

SUBLIMAZE may cause muscle rigidity, particularly involving the muscles of respiration. This rigidity has been reported to occur or recur infrequently in the extended postoperative period usually following high dose administration. In addition, skeletal muscle movements of various groups in the extremities, neck and external eye have been reported dur-

Continued on next page

Consult 1997 supplements and future editions for revisions

## Akorn—Cont.

ing induction of anesthesia with fentanyl; these reported movements have, on rare occasions, been strong enough to pose patient management problems. This effect is related to the dose and speed of injection and its incidence can be reduced by: 1) administration of up to  $\frac{1}{4}$  of the full paralyzing dose of a non-depolarizing neuromuscular blocking agent just prior to administration of SUBLIMAZE; 2) administration of a full paralyzing dose of a neuromuscular blocking agent following loss of eyelash reflex when SUBLIMAZE is used in anesthetic doses titrated by slow intravenous infusion; or, 3) simultaneous administration of SUBLIMAZE and a full paralyzing dose of a neuromuscular blocking agent when SUBLIMAZE is used in rapidly administered anesthetic dosages. The neuromuscular blocking agent used should be compatible with the patient's cardiovascular status.

Adequate facilities should be available for postoperative monitoring and ventilation of patients administered anesthetic doses of SUBLIMAZE. Where moderate or high doses are used (above 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), there must be adequate facilities for postoperative observation, and ventilation if necessary, of patients who have received SUBLIMAZE. It is essential that these facilities be fully equipped to handle all degrees of respiratory depression.

SUBLIMAZE may also produce other signs and symptoms characteristic of narcotic analgesics including euphoria, miosis, bradycardia and bronchoconstriction. Severe and unpredictable potentiation by MAO inhibitors has been reported for other narcotic analgesics. Although this has not been reported for fentanyl, there are insufficient data to establish that this does not occur with fentanyl. Therefore, when fentanyl is administered to patients who have received MAO inhibitors within 14 days, appropriate monitoring and ready availability of vasodilators and beta-blockers for the treatment of hypertension is indicated. Head injuries and increased Intracranial Pressure—SUBLIMAZE should be used with caution in patients who may be particularly susceptible to respiratory depression, such as comatose patients who may have a head injury or brain tumor. In addition, SUBLIMAZE may obscure the clinical course of patients with head injury.

## PRECAUTIONS

**General:** The initial dose of SUBLIMAZE (fentanyl citrate) should be appropriately reduced in elderly and debilitated patients. The effect of the initial dose should be considered in determining incremental doses.

Nitrous oxide has been reported to produce cardiovascular depression when given with higher doses of SUBLIMAZE. Certain forms of conduction anesthesia, such as spinal anesthesia and some peridural anesthetics, can alter respiration by blocking intercostal nerves. Through other mechanisms (see CLINICAL PHARMACOLOGY) SUBLIMAZE can also alter respiration. Therefore, when SUBLIMAZE is used to supplement these forms of anesthesia, the anesthetic should be familiar with the physiological alterations involved, and be prepared to manage them in the patients selected for these forms of anesthesia.

When a tranquilizer such as INAPSINE (droperidol) is used with SUBLIMAZE, pulmonary arterial pressure may be decreased. This fact should be considered by those who conduct diagnostic and surgical procedures where interpretation of pulmonary arterial pressure measurements might determine final management of the patient. When high dose or anesthetic dosages of SUBLIMAZE are employed, even relatively small dosages of diazepam may cause cardiovascular depression.

When SUBLIMAZE is used with a tranquilizer such as INAPSINE (droperidol), hypotension can occur. If it occurs, the possibility of hypovolemia should also be considered and managed with appropriate parenteral fluid therapy. Repositioning the patient to improve venous return to the heart should be considered when operative conditions permit. Care should be exercised in moving and positioning of patients because of the possibility of orthostatic hypotension. If volume expansion with fluids plus other countermeasures do not correct hypotension, the administration of pressor agents other than epinephrine should be considered. Because of the alpha-adrenergic blocking action of INAPSINE (droperidol), epinephrine may paradoxically decrease the blood pressure in patients treated with INAPSINE (droperidol).

Elevated blood pressure, with and without pre-existing hypertension, has been reported following administration of SUBLIMAZE combined with INAPSINE (droperidol). This might be due to unexplained alterations in sympathetic activity following large doses; however, it is also frequently attributed to anesthetic and surgical stimulation during light anesthesia.

When INAPSINE (droperidol) is used with SUBLIMAZE and the ECG is used for postoperative monitoring, it may be found that the ECG pattern returns to normal slowly.

## DOSAGE RANGE CHART

## TOTAL DOSAGE

Low Dose—2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.002 mg/kg) (0.04 ml/kg) SUBLIMAZE. SUBLIMAZE in small doses is most useful for minor, but painful, surgical procedures. In addition to the analgesia during surgery, SUBLIMAZE may also provide some pain relief in the immediate postoperative period.	Moderate Dose—2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.002-0.02 mg/kg) (0.04-0.4 ml/kg) SUBLIMAZE. Where surgery becomes more major, a larger dose is required. With this dose, in addition to adequate analgesia, one would expect to see some abolition of the stress response. However, respiratory depression will be such that artificial ventilation during anesthesia is necessary and careful observation of ventilation postoperatively is essential.	High Dose—20-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.02-0.05 mg/kg) (0.4-1 ml/kg) SUBLIMAZE. During open heart surgery and certain more complicated neurosurgical and orthopedic procedures where surgery is more prolonged, and in the opinion of the anesthesiologist, the stress response to surgery would be detrimental to the well being of the patient, dosages of 20-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.02-0.05 mg) (0.4-1 ml) of SUBLIMAZE with nitrous oxide/oxygen have been shown to attenuate the stress response as defined by increased levels of circulating growth hormone, catecholamines, ADH and prolactin. When dosages in this range have been used during surgery, postoperative ventilation and observation are essential due to extended postoperative respiratory depression. The main objective of this technique would be to produce "stress free" anesthesia.
---	---	---

## DOSAGE RANGE CHART

## MAINTENANCE DOSAGE

Low Dose—2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.002 mg/kg) (0.04 ml/kg) SUBLIMAZE.	Moderate Dose—2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.002-0.02 mg/kg) (0.04-0.4 ml/kg) SUBLIMAZE.	High Dose—20-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.02-0.05 mg/kg) (0.4-1.0 ml/kg) SUBLIMAZE. Maintenance dosage (ranging from 25 $\mu\text{g}$ (0.025 mg) (0.5 ml) to one half the initial loading dose) will be dictated by the changes in vital signs which indicate stress and lightening of analgesia. However, the additional dosage selected must be individualized especially if the anticipated remaining operative time is short.
Additional dosages of SUBLIMAZE are infrequently needed in these minor procedures.	25 to 100 $\mu\text{g}$ (0.025-0.1 mg) (0.5-2.0 ml) may be administered intravenously or intramuscularly when movement and/or changes in vital signs indicate surgical stress or lightening of analgesia.	

Vital signs should be monitored routinely.

Respiratory depression caused by opioid analgesics can be reversed by opioid antagonists such as naloxone. Because the duration of respiratory depression produced by SUBLIMAZE may last longer than the duration of the opioid antagonist action, appropriate surveillance should be maintained. As with all potent opioids, profound analgesia is accompanied by respiratory depression and diminished sensitivity to  $\text{CO}_2$  stimulation which may persist into or recur in the postoperative period. Respiratory depression secondary to chest wall rigidity has been reported in the postoperative period. Intraoperative hyperventilation may further alter postoperative response to  $\text{CO}_2$ . Appropriate postoperative monitoring should be employed to ensure that adequate spontaneous breathing is established and maintained in the absence of stimulation prior to discharging the patient from the recovery area.

**Impaired Respiration:** SUBLIMAZE should be used with caution in patients with chronic obstructive pulmonary disease, patients with decreased respiratory reserve, and others with potentially compromised respiration. In such patients, narcotics may additionally decrease respiratory drive and increase airway resistance. During anesthesia, this can be managed by assisted or controlled respiration.

**Impaired Hepatic or Renal Function:** SUBLIMAZE should be administered with caution in patients with liver and kidney dysfunction because of the importance of these organs in the metabolism and excretion of drugs.

**Cardiovascular Effects:** SUBLIMAZE may produce bradycardia, which may be treated with atropine. SUBLIMAZE should be used with caution in patients with cardiac bradyarrhythmias.

**Drug Interactions:** Other CNS depressant drugs (e.g. barbiturates, tranquilizers, narcotics and general anesthetics) will have additive or potentiating effects with SUBLIMAZE. When patients have received such drugs, the dose of SUBLIMAZE required will be less than usual. Following the administration of SUBLIMAZE, the dose of other CNS depressant drugs should be reduced.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:** No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with SUBLIMAZE. Reproduction studies in rats revealed a significant decrease in the pregnancy rate of all experimental groups. This decrease was most pronounced in the high dosed group (1.25 mg/kg-12.5X human dose) in which one of twenty animals became pregnant.

**Pregnancy—Category C:** SUBLIMAZE has been shown to impair fertility and to have an embryocidal effect in rats when given in doses 0.3 times the upper human dose for a period of 12 days. No evidence of teratogenic effects have been observed after administration of SUBLIMAZE to rats. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. SUBLIMAZE should be used during pregnancy

only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Labor and Delivery:** There are insufficient data to support the use of SUBLIMAZE in labor and delivery. Therefore, such use is not recommended.

**Nursing Mothers:** It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when SUBLIMAZE is administered to a nursing woman.

**Pediatric Use:** The safety and efficacy of SUBLIMAZE in children under two years of age have not been established. Rare cases of unexplained clinically significant methemoglobinemia have been reported in premature neonates undergoing emergency anesthesia and surgery which included the combined use of fentanyl, pancuronium and atropine. A direct cause and effect relationship between the combined use of these drugs and the reported cases of methemoglobinemia has not been established.

## ADVERSE REACTIONS

As with other narcotic analgesics, the most common serious adverse reactions reported to occur with SUBLIMAZE (fentanyl citrate) are respiratory depression, apnea, rigidity, and bradycardia; if these remain untreated, respiratory arrest, circulatory depression or cardiac arrest could occur. Other adverse reactions that have been reported are hypertension, hypotension, dizziness, blurred vision, nausea, emesis, diaphoresis, pruritis, urticaria, laryngospasm and anaphylaxis. It has been reported that secondary rebound respiratory depression may occasionally occur postoperatively. Patients should be monitored for this possibility and appropriate countermeasures taken as necessary.

When a tranquilizer such as INAPSINE (droperidol) is used with SUBLIMAZE, the following adverse reactions can occur: chills and/or shivering, restlessness, and postoperative hallucinatory episodes (sometimes associated with transient periods of mental depression); extrapyramidal symptoms (dystonia, akathisia, and oculogyric crisis) have been observed up to 24 hours postoperatively. When they occur, extrapyramidal symptoms can usually be controlled with anti-parkinson agents. Postoperative drowsiness is also frequently reported following the use of INAPSINE (droperidol).

## DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) is a Schedule II controlled drug substance that can produce drug dependence of the morphine type and therefore has the potential for being abused.

## OVERDOSAGE

**Manifestations:** The manifestations of SUBLIMAZE (fentanyl citrate) overdose are an extension of its pharmacologic actions (see CLINICAL PHARMACOLOGY) as with other