

opioid analgesics. The intravenous LD<sub>50</sub> of SUBLIMAZE is 3 mg/kg in rats, 1 mg/kg in cats, 14 mg/kg in dogs and 0.03 in monkeys.

**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. If depressed respiration is associated with muscular rigidity, an intravenous neuromuscular blocking agent might be required to facilitate assisted or controlled respiration. 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. A specific narcotic antagonist such as nalorphine, levallorphan or naloxone should be available for use as indicated to manage respiratory depression. This does not preclude the use of more immediate countermeasures. The duration of respiratory depression following overdosage of SUBLIMAZE may be longer than the duration of narcotic antagonist action. Consult the package insert of the individual narcotic antagonists for details about use.

**DOSE AND ADMINISTRATION**

50 µg = 0.05 mg = 1 ml

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. Dosage should be reduced in elderly or debilitated patients (see PRECAUTIONS).

Vital signs should be monitored routinely.

- I. Premedication—Premedication (to be appropriately modified in the elderly, debilitated and those who have received other depressant drugs)—50 to 100 µg (0.05 to 0.1 mg) (1 to 2 ml) may be administered intramuscularly 30 to 60 minutes prior to surgery.
- II. Adjunct to General Anesthesia—See Dosage Range Chart
- III. Adjunct to Regional Anesthesia—50 to 100 µg (0.05 to 0.1 mg) (1 to 2 ml) may be administered intramuscularly or slowly intravenously, over one to two minutes, when additional analgesia is required.
- IV. Postoperatively (recovery room)—50 to 100 µg (0.05 to 0.1 mg) (1 to 2 ml) may be administered intramuscularly for the control of pain, tachypnea and emergence delirium. The dose may be repeated in one to two hours as needed.

**Use in Children:** For induction and maintenance in children 2 to 12 years of age, a reduced dose as low as 2 to 3 µg/kg is recommended.

(See tables on top of preceding page.)

**As a General Anesthetic**

When attenuation of the responses to surgical stress is especially important, doses of 50 to 100 µg/kg (0.05 to 0.1 mg/kg) (1 to 2 ml/kg) may be administered with oxygen and a muscle relaxant. This technique has been reported to provide anesthesia without the use of additional anesthetic agents. In certain cases, doses up to 150 µg/kg (0.15 mg/kg) (3 ml/kg) may be necessary to produce this anesthetic effect. It has been used for open heart surgery and certain other major surgical procedures in patients for whom protection of the myocardium from excess oxygen demand is particularly indicated, and for certain complicated neurological and orthopedic procedures.

As noted above, it is essential that qualified personnel and adequate facilities be available for the management of respiratory depression.

See WARNINGS and PRECAUTIONS for use of SUBLIMAZE (fentanyl citrate) 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.

**HOW SUPPLIED**

SUBLIMAZE (fentanyl citrate) Injection is available as:  
 NDC 11098-030-02 50 µg/ml of fentanyl base, 2 ml ampoules in packages of 10  
 NDC 11098-030-05 50 µg/ml of fentanyl base, 5 ml ampoules in packages of 10  
 NDC 11098-030-10 50 µg/ml of fentanyl base, 10 ml ampoules in packages of 5  
 NDC 11098-030-20 50 µg/ml of fentanyl base, 20 ml ampoules in packages of 5  
**PROTECT FROM LIGHT. STORE AT CONTROLLED ROOM TEMPERATURE (59°-77°/15°-25°C).**  
 AKORN MANUFACTURING, INC.  
 Decatur, Illinois 62525

AFAON Rev. 2/96

**Alcon Laboratories, Inc.**  
 and its affiliates  
**CORPORATE HEADQUARTERS**  
 PO BOX 6600  
 6201 SOUTH FREEWAY  
 FORT WORTH, TX 76134

Direct Inquiries to:  
 Sales Services  
 (817) 293-0450

For Medical Information Contact:  
 Medical Department  
 P.O. Box 6380  
 Fort Worth, TX 76115  
 (817) 293-0450

**OPHTHALMIC PRODUCTS**

For information on Alcon ophthalmic products, consult the PDR For Ophthalmology. See a complete listing of products in the Manufacturers' Index section of this book. For information, literature, samples or service items contact Alcon Sales Services.

**ALOMIDE® 0.1%**  
 (Lidoxamide Tromethamine Ophthalmic Solution)

**DESCRIPTION**

ALOMIDE® is a sterile ophthalmic solution containing the most cell stabilizer lidoxamide tromethamine for topical administration to the eyes. Lidoxamide tromethamine is a white, crystalline, water-soluble powder with a molecular weight of 553.91.  
**Chemical Name:**  
 N,N'-[2-chloro-5-cyano-m-phenylene]dioxamic acid tromethamine salt  
 Each ml of ALOMIDE® Ophthalmic Solution contains: Active: 1.78 mg lidoxamide tromethamine equivalent to 1 mg lidoxamide. Preservative: benzalkonium chloride 0.007%. Inactive: mannitol, hydroxypropyl methylcellulose 2910, sodium citrate, citric acid, edetate disodium, tyloxapol, hydrochloric acid and/or sodium hydroxide (adjust pH), and purified water.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Lidoxamide tromethamine is a mast cell stabilizer that inhibits the *in vivo* Type 1 immediate hypersensitivity reaction. Lidoxamide therapy inhibits the increases in cutaneous vascular permeability that are associated with reagin or IgE and antigen-mediated reactions.

*In vitro* studies have demonstrated the ability of lidoxamide to stabilize rodent mast cells and prevent antigen-stimulated release of histamine. In addition, lidoxamide prevents the release of other mast cell inflammatory mediators (i.e., SRS-A, slow-reacting substances of anaphylaxis, also known as the peptide leukotrienes) and inhibits eosinophil chemotaxis. Although lidoxamide's precise mechanism of action is unknown, the drug has been reported to prevent calcium influx into mast cells upon antigen stimulation.

Lidoxamide has no intrinsic vasoconstrictor, antihistaminic, cyclooxygenase inhibition, or other anti-inflammatory activity. The disposition of <sup>14</sup>C-lidoxamide was studied in six healthy adult volunteers receiving a 3 mg (50 µg) oral dose of lidoxamide. Urinary excretion was the major route of elimination. The elimination half-life of <sup>14</sup>C-lidoxamide was 8.5 hours in urine. In a study conducted in twelve healthy adult volunteers, topical administration of ALOMIDE® 0.1% (Lidoxamide Tromethamine Ophthalmic Solution), one drop in each eye four times per day for ten days, did not result in any measurable lidoxamide plasma levels at a detection limit of 2.5 ng/ml.

**INDICATIONS AND USAGE**

ALOMIDE® Ophthalmic Solution 0.1% is indicated in the treatment of the ocular disorders referred to by the terms vernal keratoconjunctivitis, vernal conjunctivitis, and vernal keratitis.

**CONTRAINDICATIONS**

Hypersensitivity to any component of this product.

**WARNINGS**

Not for injection. As with all ophthalmic preparations containing benzalkonium chloride, patients should be instructed not to wear soft contact lenses during treatment with ALOMIDE® Ophthalmic Solution.

**PRECAUTIONS**

**General:** Patients may experience a transient burning or stinging upon instillation of ALOMIDE® Ophthalmic Solution. Should these symptoms persist, the patient should be advised to contact the prescribing physician.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:**  
 A long-term study with lidoxamide tromethamine in rats (two-year oral administration) showed no neoplastic or tumorigenic effects at doses 100 mg/kg/day (more than 5000 times the proposed human clinical dose). No evidence of mutagenicity or genetic damage was seen in the Ames *Salmonella* Assay, Chromosomal Aberration in CHO Cells Assay, or Mouse Forward Lymphoma Assay. In the BALB/c-3T3 Cells Transformation Assay, some increase in the number of transformed foci was seen at high concentrations (greater than 4000 µg/mL). No evidence of impairment of reproductive function was shown in laboratory animal studies.

**Pregnancy:** Pregnancy Category B. Reproduction studies with lidoxamide tromethamine administered orally to rats and rabbits in doses of 100 mg/kg/day (more than 5000 times the proposed human clinical dose) produced no evidence of developmental toxicity. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, ALOMIDE® 0.1% (Lidoxamide Tromethamine Ophthalmic Solution) should be used during pregnancy only if clearly needed.

**Nursing Mothers:** It is not known whether lidoxamide tromethamine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ALOMIDE® Ophthalmic Solution 0.1% is administered to nursing women.

**Pediatric Use:** Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 have not been established.

**ADVERSE REACTIONS**

During clinical studies of ALOMIDE® Ophthalmic Solution 0.1%, the most frequently reported ocular adverse experiences were transient burning, stinging, or discomfort upon instillation, which occurred in approximately 15% of the subjects. Other ocular events occurring in 1 to 5% of the subjects included ocular itching/pruritus, blurred vision, dry eye, tearing/discharge, hyperemia, crystalline deposits, and foreign body sensation. Events that occurred in less than 1% of the subjects included corneal erosion/ulcer, scales on lid/lash, eye pain, ocular edema/swelling, ocular warming sensation, ocular fatigue, chemosis, corneal abrasion, anterior chamber cells, keratopathy/keratitis, blepharitis, allergy, sticky sensation, and epitheliopathy. Nonocular events reported were headache (1.5%) and (at less than 1%) heat sensation, dizziness, somnolence, nausea, stomach discomfort, sneezing, dry nose, and rash.

**OVERDOSAGE**

There have been no reports of ALOMIDE® 0.1% (Lidoxamide Tromethamine Ophthalmic Solution) overdose following topical ocular application. Accidental overdose of an oral preparation of 120 to 180 mg of lidoxamide resulted in a temporary sensation of warmth, profuse sweating, diarrhea, light-headedness, and a feeling of stomach distention; no permanent adverse effects were observed. Side effects reported following systemic oral administration of 0.1 mg to 10.0 mg of lidoxamide include a feeling of warmth or flushing, headache, dizziness, fatigue, sweating, nausea, loose stools, and urinary frequency/urgency. The physician may consider emesis in the event of accidental ingestion.

**DOSE AND ADMINISTRATION**

The dose for adults and children greater than two years of age is one to two drops in each affected eye four times daily for up to 3 months.

**HOW SUPPLIED**

ALOMIDE® Ophthalmic Solution 0.1% is supplied as follows: 10 mL in plastic ophthalmic DROP-TAINER® dispenser.

10 mL: NDC 0065-0345-10

**STORAGE**

Store at 15°C-27°C (59°F-80°F).

**CAUTION**

Federal (USA) law prohibits dispensing without prescription.

**BETOPTIC®**

(betaxolol hydrochloride)  
 0.5% as base  
 Sterile Ophthalmic Solution

**DESCRIPTION**

BETOPTIC® Sterile Ophthalmic Solution contains betaxolol hydrochloride, a cardioselective beta-adrenergic receptor blocking agent, in a sterile isotonic solution. Betaxolol hydrochloride is a white, crystalline powder, soluble in water, with a molecular weight of 343.89.

**Chemical Name:**

(±)-1-[p-[2-(Cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol hydrochloride.

Continued on next page

Consult 1997 supplements and future editions for revisions

英国

JANSSEN-CILAG LTD

データシート

商品名

SUBLIMAZE

(フェンタニル)

**組成** 本剤は、無色、透明な、防腐剤を含有しない等張の注射液で、2ml および 10ml のアンプルとして供給される。本剤 1ml は、注射用蒸留水中に（クエン酸塩として）50mcg のフェンタニルおよび塩化ナトリウムを含有している。

**用途** SUBLIMAZE は麻薬性鎮痛剤である。本剤は低用量で、短時間手術時の鎮痛に使用される。高用量で本剤は、鎮痛剤/呼吸抑制剤として使用されるが、補助呼吸が必要である。神経抑制剤と併用する場合には、SUBLIMAZE には神経遮断鎮痛法の術式が適用される。

**用法および用量** SUBLIMAZE は、成人および小児の双方に静注で投与することが出来る。SUBLIMAZE の用量は、年齢、体重、身体状態、基礎的は病理学的状態、他の併用薬剤および手術や麻酔の種類によって、個々に決められるべきである。通常の投与量は下記の通りである。

	成人 初回 mcg	追加 mcg	小児 初回 mcg/kg	追加 mcg/kg
自発的呼吸下	50~200	50	3~5	1
補助呼吸下	300~3,500	100~200	15	1~3

200mcg 以上の用量は、麻酔のみに使用される。前投薬として、1~2ml の SUBLIMAZE が麻酔導入の 45 分前に筋注される。

前投薬なしで成人患者に静注すると、2ml の SUBLIMAZE は、軽度の疼痛を伴う手術の場合では、10 分から 20 分間十分な鎮痛作用が得られる。大包装の SUBLIMAZE 10ml 注射液は、

鎮痛作用は約1時間持続する。ここで得られる鎮痛作用は、中等度に疼痛を伴う手術に対しても十分なものである。50mcg/kgのSUBLIMAZEを投与すると、4から6時間強力な鎮痛作用が持続し、強烈な刺激を伴う手術に使用される。

老人および虚弱患者に対する使用 老人および虚弱患者においては、初回量を減量する方がよい。初回量の効果は、追加投与量の決定に考慮されるべきである。

SUBLIMAZEは、pHが大きく異なるので、チオペントンおよびメソヘキシトンなどの導入剤とは化学的に配合禁忌である。

#### 禁忌、警告など

禁忌 呼吸抑制や閉塞性気道疾患。モノアミンオキシダーゼ阻害剤との併用または投与中止後2週間以内。フェンタニルまたは他のモルヒネ様薬剤に耐容性でない場合。

警告 耐性および依存性が起こる可能性がある。フェンタニルの静注後、特に血液量減少患者においては一過性の血圧低下を起こす可能性がある。動脈圧の安定を維持するための適切な処置を取るべきである。

フェンタニル200mcg以上を投与すると顕著な呼吸抑制が発症する。この症状およびその他のフェンタニルの薬理学的作用は、(例えばナロキシソンの様な)特定の麻薬拮抗剤によって元にもどる。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用時間よりも長く持続するので、麻薬拮抗剤の追加投与が必要となる可能性がある。

アトロピン非投与患者で徐脈や心収縮不全を起こす可能性があるが、これはアトロピンで拮抗され得る。

(モルヒネ様作用である)筋硬直を惹起する可能性がある。

硬直は胸筋にも影響を与える可能性があるが、次の様な方法で防御できる。

- ・ 緩徐な静注(低用量では通常その必要はない。)

- ・ ベンゾジアゼピンの前投薬
- ・ 筋弛緩剤の使用

使用上の注意：すべての麻薬性鎮痛剤と同様に、重症筋無力症患者にフェンタニルを投与する場合には、注意深く観察すべきである。

老人および虚弱患者に対しては、減量する方が良い。

甲状腺機能低下症、肺疾患、呼吸予備能低下、アルコール中毒および肝または腎障害患者においては、注意深く漸増投与すべきであり、長期間の観察が必要である。

長期にわたる麻薬療法患者または麻薬乱用の前歴がある患者の場合には、より高用量を必要とする可能性がある。

分娩中の使用は、新生児に呼吸抑制を起こす可能性がある。

すべての麻薬性鎮痛剤と同様に、強度の鎮痛は顕著な呼吸抑制を伴い、それは初期術後期間中持続し、反復して起こる可能性がある。大量のフェンタニルの投与後は、回復室から患者を移動させる前に、十分な自発呼吸を確保し維持するよう十分注意すべきである。蘇生機器および麻薬拮抗剤を準備しておくべきである。麻酔中の呼吸亢進は、二酸化炭素に対する患者の反応に影響し、術後呼吸に障害を及ぼす可能性がある。

大量の麻薬の急速な注射は、脳内状況の良好でない患者に対しては、時として脳内環流圧の一過性低下を伴った平均動脈圧の一過性低下が見られるので、投与は避けるべきである。

薬剤相互作用：麻薬前投薬、バルビツール酸塩、ベンゾジアゼピン、神経抑制剤、ハロゲンガスおよび他の非選択性中枢神経抑制剤（例えば、アルコール）は、フェンタニルによる呼吸抑制を増強し持続させる可能性がある。

患者が中枢神経抑制剤の投与を受けている場合には、フェンタニルの必要量は通常よりも少ない。同様に、フェンタニル投与後は、他の中枢神経抑制剤の用量を減量すべきである。

フェンタニルを非迷走神経抑制性筋弛緩剤と併用すると、徐脈が起こり、心収縮不全が起こる可能性がある。

ドロペリドールとの併用で、高い頻度で血圧低下が起こる。

車の運転能および機械操作に対する作用：早期の回復が困難と思われる患者に対しては、投与後 24 時間は車の運転や機械の操作はしないよう、忠告すべきである。

副作用：副作用は、麻薬の静注に伴って起こるものであり、例えば、呼吸抑制、無呼吸、筋硬直（胸筋へも影響を与える可能性あり）、間代性筋痙攣性運動、徐脈、一過性の血圧低下、悪心、嘔吐および眩暈などである。

その他の稀な副作用としては下記のものがある。

- ・ 喉頭痙攣
- ・ 数種の薬剤が併用されているので、因果関係は不明確であるが、アレルギー反応（例えば、アナフィラキシー、気管痙攣、かゆみ、蕁麻疹）および心収縮不全。
- ・ 二次的反動的呼吸抑制が稀に報告されている。

ドロペリドールの様な神経抑制剤をフェンタニルと併用すると、次の様な副作用が認められる可能性がある：悪寒および/または震え、落ち着きの無さ、術後幻覚および錐体外路系障害。

妊婦および授乳婦に対する使用：動物実験で催奇形作用および急性胚毒性は認められていないが、ヒトに対するいかなる有害作用については評価するに足るデータはない。他剤と同様に、危険性の可能性と患者に対する利益の可能性とを比較評価すべきである。

フェンタニルは胎盤を通過し、胎児の呼吸中枢は特に麻薬に対する感受性が高いので、出産時（帝王切開を含む。）には推奨されない。フェンタニルが、それにもかかわらず投与された場合には、小児に対する解毒剤を常に準備しておくべきである。

フェンタニルは乳汁中にも分泌される可能性がある。それ故、投与後 24 時間以内には授乳を

開始しないことが推奨される。

### 過量投与

#### 症状：

フェンタニルの過量投与の症状は、一般的に過大な薬理学的活性として現れる。個々の感受性に従って、臨床像は、呼吸緩徐から無呼吸までの範囲の程度の呼吸抑制によって、主として決められる。

#### 治療：

- ・ 肺気量減退または無呼吸： 酸素の投与、補助または管理呼吸
- ・ 呼吸抑制： 特異的麻薬拮抗剤（例えば、ナロキソン）。これは緊急処置を妨げるものではない。
- ・ 筋硬直： 神経筋遮断剤の静注。

患者を注意深く観察すべきであり、体温および十分な水分摂取を維持すべきである。もしも血圧低下が重篤または持続する時は、血液量減少を考慮すべきであり、その場合には適切な水分の注射によって管理すべきである。

#### 製剤学的注意事項

SUBLIMAZE は、pH が大きく異なるので、チオペントンやメソヘキシトンなどの導入剤とは化学的に配合禁忌である。

SUBLIMAZE は、室温で遮光して保存すべきである。

法的カテゴリー CD(第Ⅱ表)、POM

包装 SUBLIMAZE は、2ml アンプル(0.05mg/ml)10 本入り、および 10ml アンプル(0.05mg/ml)10 本入りとして供給される。

さらなる情報 なし。

製品承認番号 0242/5001 R

最新改訂日 1996年5月

## SUBLIMAZE

(フェンタニル)

### 禁忌、警告等

**禁忌：** 呼吸抑制：閉塞性気道症。モノアミン酸化酵素阻害剤の同時投与ないし服薬中止2週間以内。フェンタニルまたは他の麻薬類似薬への不耐容性が既知の場合。

**警告：** 耐性や依存性が発現することがある。フェンタニル静脈投与後、特に体液欠乏症患者では、一過性の血圧低下が起こることがある。安定した動脈圧を維持するため適切な処置を講じること。

顕著な呼吸抑制が、フェンタニル 200 $\mu$ g 以上の投与で発現することがある。フェンタニルの本作用ならびに他の薬理作用は、特定の麻薬拮抗剤（例えば、ナロキソン）で逆転させることができる。呼吸抑制がオピオイド拮抗剤の作用持続より長くなる可能性があるため、麻薬拮抗剤の追加投与が必要となることがある。

徐脈そして不全収縮様症状が非アトロピン依存症患者で発現することがあるが、アトロピンで拮抗させることができる。

筋肉硬直（モルヒネ様効果）が起こり得る。

胸部筋肉に硬直も包含した硬直は、以下の処置で防ぐことが可能である。

緩速静脈内注射（通常は低用量投与で十分である）

ベンゾジアゼピン類による前処置

筋肉弛緩剤の使用

**注意：** 全てのオピオイド剤と同様に、重症筋無力症患者にフェンタニルを投与する際には注意を要する。

高齢者ならびに衰弱した患者では、投与量を低減することが賢明である。



甲状腺機能不全、肺疾患、予備呼吸量低下、アルコール依存症そして肝腎機能障害の場合、投与量は注意深く規定されるべきであり長期モニターが必要となろう。

慢性オピオイド療法を受けている患者やオピオイド乱用歴のある患者は、より高用量が求められる可能性がある。分娩時での投与は、新生児での呼吸抑制を惹起することがある。

全ての主要オピオイド剤と同様に、深在性鎮痛法は初期術後期間に残存ないし再発する可能性がある、顕著な呼吸抑制を伴うことがある。フェンタニル大量投与ないし注入後には、回復病棟から患者が退院する前に、適切な自然呼吸が確立し維持されているかを確認するケアが必要である。蘇生用機器とオピオイド拮抗剤は、用意に適用できるようにしておくこと。麻酔中の過呼吸は、CO<sub>2</sub>に対する患者の応答性を変化させることで、術後の呼吸に影響を及ぼすことがある。

オピオイドの迅速ボラス注入の適用は、消耗性脳内コンプライアンスの患者では避けるべきである。このような患者では、平均動脈圧の一過性低下が、脳灌流圧の一過性低減を時々伴うことがある。

薬物相互作用： オピオイド前処置、バルビツール酸誘導体、ベンゾジアゼピン類、神経弛緩薬、ハロゲン化ガスそして非選択的中枢神経系抑制剤（例えば、アルコール）は、フェンタニルの呼吸抑制を増強するか延長させる可能性がある。

患者が中枢神経抑制剤を投与されていた場合、必要とされるフェンタニル用量は通常用量より少ないであろう。同様に、フェンタニルが投与されていた場合、他の中枢神経抑制剤の用量が低減されるべきである。

ドロペリドールの併用は、低血圧の高い発症頻度を惹起することがある。

運転能力と機械操作者に及ぼす影響： 早期退院が想定されている場合、患者には服薬後 24 時間は、運転したり機械操作をしないよう警告すべきである。

有害事象： 有害事象は静脈内オピオイドと関連している。例えば、呼吸抑制、無呼吸、筋肉（これには胸部筋肉も含まれることがある）硬直、ミオクローヌス運動、徐脈、一過性低血圧、悪心、嘔吐と眩暈などである。

その他頻繁に報告された有害反応は；

喉頭痙攣。

幾つかの薬剤が併用投与されている場合に病因相関性の有無は明確ではないが、アレルギー反応（例えば、過敏症、気管支痙攣、痒み、じんま疹）と不全収縮。

二次的な反動呼吸抑制が、稀に報告されている。

例えばドロペリドールのような精神安定剤がフェンタニルと併用された場合、次のような有害反応が認められることがある。寒気そして/または振戦、情動不安、術後の幻覚性エピソードと錐体外路系症状。

妊娠期と授乳期での使用： 実験動物では、催奇性や急性胚毒性作用は観察されていないが、ヒトでの有害作用を評価するに足るデータも不足している。他剤と同じく、可能性のあるリスクは、患者にとって有利な利便性を中心として評価すべきである。

フェンタニルが胎盤を交配すること、そして胎児呼吸中枢は特にオピオイドに感受性があるので、帝王切開を含めた出産期での投与は推奨されない。それにも関わらず、フェンタニル

が投与された場合は、子供に対する拮抗剤を常に手元に用意すべきである。

フェンタニルは母乳に入り込む可能性がある。従って、投与治療 24 時間以内は授乳を開始しないことが推奨される。

### 過量投与

#### 症候：

フェンタニル過量投与の兆候は、一般的にその薬理作用の拡張である。個別の感受性に依存するが、臨床像は徐脈から無呼吸まで変動する呼吸抑制の度合いに依って、一次的に確定される。

#### 処置：

過呼吸または無呼吸：	人工呼吸または管理呼吸による、酸素供給
呼吸抑制：	特異的麻薬拮抗剤（例えば、ナロキソン）。これは即時的事後処理の適用を排除するものではない。
筋肉硬直：	神経筋肉遮断剤の静脈内投与

患者は注意深く観察されるべきで、体温そして適合体液摂取が維持されなければならない。低血圧が重篤ないし残存する場合は、血液量減少症の可能性を考慮すべきであり、そうで有った場合には、適切な非経口的体液投与によって調節されなければならない。

JANSSEN-CILAG LTD  
DATA SHEET

PI-Management  
15 NOV 1996  
S. Verheyen - 3109

Trademark  
**SUBLIMAZE\***  
(Fentanyl)

**Presentation** Clear, colourless, preservative-free, isotonic, aqueous injection presented in 2 ml and 10 ml ampoules. Each millilitre contains 50 micrograms fentanyl (as the citrate) in water for injection and sodium chloride.

**Uses** Sublimaze is an opioid analgesic. It is used in low doses to provide analgesia during short surgical procedures. In larger doses it is used as an analgesic/respiratory depressant in patients requiring assisted ventilation. In combination with a neuroleptic, Sublimaze is used in the technique of neuroleptanalgesia.

**Dosage and administration** Sublimaze, by the intravenous route, can be administered to both adults and children. The dosage of Sublimaze should be individualized according to age, bodyweight, physical status, underlying pathological condition, use of other drugs and type of surgery and anaesthesia. The usual dosage regimen is as follows:

	<i>Adults</i>		<i>Children</i>	
	Initial mcg	Supplemental mcg	Initial mcg/kg	Supplemental mcg/kg
Spontaneous respiration	50-200	50	3-5	1
Assisted ventilation	300-3500	100-200	15	1-3

Doses in excess of 200 micrograms are for use in anaesthesia only. As a premedicant, 1-2 ml Sublimaze may be given intramuscularly 45 minutes before induction of anaesthesia.

After intravenous administration in unpremedicated adult patients, 2 ml Sublimaze may be expected to provide sufficient analgesia for 10-20 minutes in surgical procedures involving low pain intensity. 10ml Sublimaze injected as a bolus gives analgesia lasting about one hour. The analgesia produced is sufficient for surgery involving moderately painful procedures. Giving a dose of 50 micrograms/kg Sublimaze will provide intense analgesia for some four to six hours, for intensely stimulating surgery.

Use in elderly and debilitated patients: It is wise to reduce the initial dose in the elderly and debilitated patients. The effect of the initial dose should be taken into account in determining supplemental doses.

Sublimaze is chemically incompatible with the induction agents thiopentone and methohexitone because of the wide differences in pH.

**Contra-indications, warnings, etc**

Contraindications: Respiratory depression: obstructive airways disease. Concurrent administration with monoamine oxidase inhibitors, or within two weeks of their discontinuation. Known intolerance to fentanyl or other morphinomimetics.

Warnings: Tolerance and dependence may occur. Following intravenous administration of fentanyl, a transient fall in blood pressure may occur, especially in hypovolaemic patients. Appropriate measures to maintain a stable arterial pressure should be taken.

Significant respiratory depression will occur following the administration of fentanyl in doses in excess of 200 micrograms. This, and the other pharmacological effects of fentanyl, can be reversed by specific narcotic antagonists (eg naloxone). Additional doses of the latter may be necessary because the respiratory depression may last longer than the duration of action of the opioid antagonist.

Bradycardia and possibly asystole can occur in non-atropinised patients, and can be antagonised by atropine.

Muscular rigidity (morphine-like effect) may occur.

Rigidity, which may also involve the thoracic muscles, can be avoided by the following measures:

- Slow i.v. injection (usually sufficient for lower doses).
- Premedication with benzodiazepines.
- Use of muscle relaxants.

Precautions: As with all opioid analgesics, care should be observed when administering fentanyl to patients with myasthenia gravis.

It is wise to reduce dosage in the elderly and debilitated patients.

In hypothyroidism, pulmonary disease, decreased respiratory reserve, alcoholism and liver or renal impairment the dosage should be titrated with care and prolonged monitoring may be required.

Patients on chronic opioid therapy or with a history of opioid abuse may require higher doses.

Administration in labour may cause respiratory depression in the new born infant.

As with all potent opioids, profound analgesia is accompanied by marked respiratory depression, which may persist into or recur in the early post-operative period. Care should be taken after large doses or infusions of fentanyl to ensure that adequate spontaneous breathing has been established and maintained before discharging the patient from the recovery area. Resuscitation equipment and opioid antagonists should be readily available. Hyperventilation during anaesthesia may alter the patient's response to CO<sub>2</sub>, thus affecting respiration postoperatively.

The use of rapid bolus injections of opioids should be avoided in patients with compromised intracerebral compliance; in such patients the transient decrease in the mean arterial pressure has occasionally been accompanied by a transient reduction of the cerebral perfusion pressure.

Drug interactions: The use of opioid premedication, barbiturates, benzodiazepines, neuroleptics, halogenic gases and other non-selective CNS depressants (eg alcohol) may enhance or prolong the respiratory depression of fentanyl.

When patients have received CNS-depressants, the dose of fentanyl required will be less than usual. Likewise, following the administration of fentanyl, the dose of other CNS-depressant drugs should be reduced.

Bradycardia and possibly asystole can occur when fentanyl is combined with non-vagolytic muscle relaxants.

The concomitant use of droperidol can result in a higher incidence of hypotension.

Effects on driving ability and operation of machinery: Where early discharge is envisaged patients should be advised not to drive or operate machinery for 24 hours following administration.

Side effects: The side effects are those associated with intravenous opioids eg respiratory depression, apnoea, muscular rigidity (which may also involve the thoracic muscles), myoclonic movements, bradycardia, transient hypotension, nausea, vomiting and dizziness.

Other less frequently reported adverse reactions are:

- Laryngospasm;
- Allergic reactions (eg anaphylaxis, bronchospasm, pruritus, urticaria) and asystole although it is uncertain whether there is a causal relationship as several drugs were co-administered;
- Secondary rebound respiratory depression has rarely been reported.

When a neuroleptic such as droperidol is used with fentanyl, the following adverse reactions may be observed:-- chills and/or shivering, restlessness, post-operative hallucinatory episodes and extrapyramidal symptoms.

Use in pregnancy and lactation: Although no teratogenic or acute embryotoxic effects have been observed in animal experiments, insufficient data are available to evaluate any harmful effects in humans. As with other drugs, possible risks should be weighed against potential benefits to the patient.

Administration during childbirth (including Caesarian section) is not recommended because fentanyl crosses the placenta and the foetal respiratory centre is particularly sensitive to opioids. If fentanyl is nevertheless administered, an antidote for the child should always be at hand.

Fentanyl may enter the maternal milk. It is therefore recommended that breast feeding is not initiated within 24 hours of treatment.

### Overdosage

#### Symptoms:

The manifestations of fentanyl overdosage are generally an extension of its pharmacological action. Depending on the individual sensitivity, the clinical picture is determined primarily by the degree of respiratory depression, which varies from bradypnoea to apnoea.

#### Treatment:

- Hypoventilation or apnoea: O<sub>2</sub> administration, assisted or controlled respiration.
- Respiratory depression: Specific narcotic antagonist (eg naloxone). This does not preclude the use of immediate countermeasures.
- Muscular rigidity: Intravenous neuromuscular blocking agent.

The patient should be carefully observed; body warmth and adequate fluid intake should be maintained. If hypotension is severe or if it persists, the possibility of hypovolaemia should be considered, and if present, it should be controlled with appropriate parenteral fluid administration.

**Pharmaceutical precautions** ~~If desired Sublimaze can be mixed with i.v. infusion solutions and with most agents commonly used in anaesthesia, but the product~~ Sublimaze is chemically incompatible with the induction agents thiopentone and methohexitone because of the wide differences in pH.

~~Dilutions with i.v. infusion solutions should be used within 24 hours of preparation.~~

Sublimaze should be stored at room temperature and protected from light.

**Legal category** CD (Sch2), POM.

**Package quantities** Sublimaze is supplied in 2 ml ampoules (0.05 mg/ml) in packs of 10 and in 10 ml ampoules (0.05 mg/ml) in packs of 10.

**Further information** Nil.

**Product licence number** 0242/5001 R.

**Date of last revision:** May 1996