

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FORENE®

100 % (V/V)

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Isofluran (2-Chlor-2-difluormethoxy-1,1,1-trifluorethan bzw. 1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyldifluoromethylether)

100 ml Forene® enthalten 100 ml Isofluran.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Forene® eignet sich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose.

Forene® wird angewendet bei Erwachsenen und bei Kindern unter den in Abschnitt 4.2 und 4.3 genannten Bedingungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Prämedikation**

Die Prämedikation sollte entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten unter Berücksichtigung der Tatsachen ausgewählt werden, dass Forene® konzentrationsabhängig zu einer Atemdepression führt, eine leicht sekretionsfördernde Wirkung und einen geringen Einfluss auf die Herzfrequenz hat. Die Anwendung von Anticholinergika ist Ermessenssache; für die Einleitung einer Inhalationsnarkose bei Kindern können diese aber ratsam sein.

Einleitung

Die Einleitung mit Forene® in Sauerstoff oder in Kombination mit Sauerstoff-Lachgas-Mischungen kann Husten, Atemanhalten oder Laryngospasmen zur Folge haben. Dies lässt sich durch Anwendung einer hypnotischen Dosis eines kurzwirkenden intravenösen Narkotikums (z. B. eines ultrakurzwirkenden Barbiturates) vor der Forene®-Inhalation vermeiden. Die zur Einleitung empfohlene Anfangskonzentration von Forene® beträgt 0,5 Vol.-%. Bei inspiratorischen Konzentrationen von 1,5 bis 3,0 Vol.-% Forene® ist eine für die Chirurgie ausreichende Narkosetiefe in der Regel nach 7 bis 10 Minuten erreicht.

Narkoseeinleitung bei Kindern:

Forene® wird nicht zur Narkoseeinleitung bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern empfohlen, da Husten, Atemanhalten, Desaturierung, vermehrte Sekretion und Laryngospasmus auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).

Erhaltung

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Lachgas und Sauerstoff beträgt die durchschnittliche Erhaltungskonzentration in Abhängigkeit von der chirurgischen Stimula-

tion 1,0 bis 2,5 Vol.-%. Wird die Narkose durch intravenöse Narkotika und/oder Opioide supplementiert, muss die MAC-senkende Wirkung von Opioiden und intravenösen Anästhetika berücksichtigt werden. Da die zu verwendende Isoflurankonzentration von Art und Menge der eingesetzten Opioide abhängt, sollte die individuelle Dosierung ins Ermessen des Arztes gestellt werden. Da auch Lachgas den MAC-Wert von Inhalationsanästhetika reduziert, müssen bei alleiniger Beatmung mit Sauerstoff oder einem Sauerstoff-Raumluft-Gemisch die inspiratorischen Konzentrationen um 0,5 bis 1,0 Vol.-% höher gewählt werden. Sollte eine zusätzliche Relaxation erforderlich sein, können – unter Berücksichtigung der muskelrelaxierenden Wirkung von Forene® – Muskelrelaxantien gegeben werden (siehe auch „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Die Forene®-MAC-Werte sind altersabhängig und vermindern sich bei zunehmendem Lebensalter (MAC = minimale alveoläre Konzentration, die bei 50 % der Patienten eine Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz unterdrückt):

Siehe Tabelle unten

Ein außergewöhnlicher Blutdruckabfall kann mit einer zu großen Narkosetiefe zusammenhängen (soweit er nicht auf Hypovolämie beruht). Die inspiratorische Forene®-Konzentration sollte dementsprechend verringert werden.

Zur Beendigung der Narkose

Nach Beendigung der Forene®-Applikation und Zufuhr von reinem Sauerstoff in einem Nicht-Rückatmungssystem erwacht der Patient in der Regel nach 10 Minuten. Eine Reduktion der Forene®-Konzentration auf 0,5 Vol.-% kann bereits gegen Ende der Operation erfolgen (z. B. bei Verschluss der Operationswunde).

Dosierung bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es ist keine Dosisänderung erforderlich.

Ältere Patienten

Wie bei anderen Inhalationsanästhetika auch, sind für die Erhaltung der Narkose bei

älteren Menschen normalerweise geringere Konzentrationen von Forene® erforderlich (siehe auch die Tabelle zur Altersabhängigkeit der MAC-Werte von Forene®).

Art und Dauer der Anwendung

Forene® ist nur mit konventionellen, speziell für Forene® kalibrierten Verdampfern zu verabreichen. Die Dauer der Forene®-Narkose hängt von der Art des operativen Eingriffs ab.

4.3 Gegenanzeigen

Forene® ist nicht angezeigt, wenn aus der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen den Wirkstoff Isofluran oder ein anderes halogeniertes Inhalationsanästhetikum bekannt geworden ist. Bei Vorgeschichte einer malignen Hyperthermie oder bei genetischer Disposition zu einer malignen Hyperthermie ist Forene® kontraindiziert (siehe auch „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Forene® soll nicht eingesetzt werden bei Patienten, in deren Vorgeschichte es nach einer Narkose mit halogenierten Inhalationsanästhetika zu Leberfunktionsstörungen, Ikterus, unklaren Fieberzuständen bzw. Leukozytose (Anstieg der weißen Blutkörperchen) oder Eosinophilie gekommen ist.

Forene® soll zur Narkoseeinleitung nicht verwendet werden bei Kindern unter 2 Jahren (siehe auch „4.8 Nebenwirkungen“).

Die Kombination mit nicht selektiven MAO-Hemmern ist kontraindiziert, da das Risiko eines perioperativen Kollapses besteht. Die Behandlung mit MAO-Hemmern muss 15 Tage vor dem operativen Eingriff abgesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sind speziell für Isofluran kalibrierte Verdampfer zu verwenden, damit die verabreichte Konzentration von Forene® genau kontrolliert werden kann. Mit zunehmender Narkosetiefe nehmen Atemdepression und Blutdruckabfall konzentrationsabhängig zu.

Erwachsene		
Alter	Durchschnittlicher MAC-Wert in 100 % Sauerstoff	Durchschnittlicher MAC-Wert in 70 % Lachgas
26 ± 4 Jahre	1,28 %	0,56 %
44 ± 7 Jahre	1,15 %	0,50 %
64 ± 5 Jahre	1,05 %	0,37 %
Pädiatrische Population		
Alter	Durchschnittlicher MAC-Wert in 100 % Sauerstoff	
Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen	1,28 %	
Frühgeborene 32–37 Schwangerschaftswochen	1,41 %	
1 Tag – 1 Monat	1,60 %	
1 bis 6 Monate	1,87 %	
6 bis 12 Monate	1,80 %	
1 bis 5 Jahre	1,60 %	

Bei Patientinnen, bei denen ein Schwangerschaftsabbruch unter Forene®-Narkose vorgenommen wurde, wurden erhöhte Blutverluste beobachtet. Diese waren mit den unter anderen Inhalationsnarkotika beobachteten Blutverlusten vergleichbar. Forene® relaxiert die Uterusmuskulatur und sollte daher bei Eingriffen im Rahmen der Geburtshilfe so niedrig wie möglich dosiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

In Einzelfällen wurde bei der Anwendung von fluorierten Inhalationsanästhetika (d.h. Desfluran, Enfluran und Isofluran) über erhöhte Serumwerte von Carboxyhämoglobin berichtet. Bei normalem Feuchtigkeitsgehalt der verwendeten CO₂-Absorbentien (Atemkalk) entstehen jedoch keine klinisch signifikanten Konzentrationen von Kohlenmonoxid. Die Gebrauchsanleitungen der Hersteller der CO₂-Absorbentien (Atemkalk) sollten unbedingt beachtet werden.

Austausch von ausgetrocknetem Atemkalk

Es wurde über einzelne Fälle von extremer Hitze-Entwicklung, Rauchbildung und/oder spontanem Feuer im Narkosegerät während der Narkose mit Anästhetika aus dieser Stoffklasse berichtet, wenn die Anästhetika zusammen mit ausgetrocknetem Atemkalk verwendet wurden. Diese Fälle traten zu meist dann auf, wenn Kaliumhydroxid-haltige Absorber (z. B. Baralyme) verwendet wurden. Wenn ein Hinweis besteht, dass der Atemkalk ausgetrocknet sein könnte, muss der Atemkalk vor der Isofluranzufuhr ausgetauscht werden. Die Färbung der meisten Atemkalken verändert sich nicht notwendigerweise infolge einer Austrocknung. Daher darf das Ausbleiben einer signifikanten Farbbänderung nicht als Beweis für einen ausreichenden Feuchtigkeitsgehalt aufgefasst werden. Der Atemkalk sollte unabhängig von der Färbung routinemäßig ausgetauscht werden.

Allgemein

Die Anwendung von Forene® sollte nur unter der Verantwortung eines Anästhesisten und unter Verfügbarkeit einer adäquaten apparativen Ausrüstung zur Anästhesie und Wiederbelebung erfolgen.

Da sich die Narkosetiefe unter Forene® schnell und leicht ändern lässt, sollten nur Verdampfer, die die eingestellte Forene®-Menge verlässlich und exakt abgeben, oder Methoden, bei denen die ein- und ausgeatmeten Konzentrationen überwacht werden können, verwendet werden. Das Ausmaß von Blutdrucksenkung und Atemdepression kann Hinweise auf die Narkosetiefe liefern.

Es gibt Berichte über das Auftreten einer QT-Verlängerung, verbunden mit Torsade de pointes (in Ausnahmefällen, tödlich). Daher sollte Forene® bei für eine QT-Verlängerung anfälligen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Allgemeinanästhesie, einschließlich einer solchen mit Forene®, sollte bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Wie bei allen halogenierten Inhalationsanästhetika ist bei einer Wiederholung der Narkose innerhalb kurzer Zeit besondere Vorsicht geboten.

Berichten zufolge kann Forene® Schädigungen der Leber bewirken, die von einem leichten vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme bis zu sehr seltenen Fällen tödlich verlaufender Leberzellnekrosen reichen.

Es wurde berichtet, dass eine vorausgegangene Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen die Gefahr für eine Leberschädigung erhöhen kann, insbesondere dann, wenn seither weniger als drei Monate vergangen sind. Leberzirrhose, Virushepatitis oder andere vorbestehende Lebererkrankungen können ein Grund für die Wahl eines nicht halogenierten Anästhetikums sein.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines intrakraniellen Druckanstieges sollte Forene® mit Vorsicht verwendet werden. In solchen Fällen kann eine Hyperventilation erforderlich werden. Während einer leichten Narkose mit Forene® bleibt die Hirndurchblutung unverändert, nimmt jedoch bei tieferer Anästhesie in der Regel deutlich zu. Ein eventuell auftretender vorübergehender Anstieg des Druckes der Cerebrospinalflüssigkeit ist durch Hyperventilation voll reversibel.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – besonders bei solchen mit subendokardialer Ischämie – ist besonders auf die hämodynamische Stabilität zu achten, um eine Myokardischämie zu verhindern.

Die Anwendung von Forene® bei Patienten mit Hypovolämie, Hypotonie oder bei geschwächten Patienten wurde nicht näher untersucht. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten niedrigere Konzentrationen anzuwenden.

Forene® führt zu einer peripheren Vasodilatation. Bei Patienten mit einem Volumenmangel sollte Forene® wie alle Narkotika vorsichtig verwendet werden.

Die Wirkung aller allgemein angewendeten Muskelrelaxantien wird durch Forene® merklich verstärkt; bei nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ist dieser Effekt am stärksten ausgeprägt.

Forene® kann für zwei bis vier Tage nach der Anwendung eine leichte Verringerung der intellektuellen Fähigkeiten bewirken. Kleinere Stimmungsveränderungen können bis zu sechs Tage lang anhalten. Dies muss bei der Wiederaufnahme der üblichen Alltagsaktivitäten, einschließlich der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder des Bedienens von Maschinen, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.7).

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie Myasthenia gravis kann die neuromuskuläre Ermüdung verstärkt werden. Forene® sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die eine Bronchokonstriktion entwickeln können, sollte Forene® aufgrund der Gefahr eines Bronchospasmus mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Forene® kann eine Atemdepression verursachen, die durch die Prämedikation oder andere atemdepressive Arzneimittel verstärkt werden kann. Die Atmung sollte überwacht und, falls erforderlich, unterstützt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Narkoseeinleitung können sich Speichelfluss und tracheobronchiale Sekretion erhöhen und, insbesondere bei Kindern, zu einem Laryngospasmus führen (siehe Abschnitt 4.8).

Maligne Hyperthermie

Bei genetischer Disposition kann die Anwendung von Forene® eine maligne Hyperthermie (krankhafte Erhöhung der Körpertemperatur) auslösen. Das klinische Erscheinungsbild einer malignen Hyperthermie ist gekennzeichnet durch Hyperkapnie und kann sich durch Rigidität der Skelettmuskulatur, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und Blutdruckänderungen äußern. Einige dieser Symptome können auch während einer flachen Narkose, akuter Hypoxie, Hyperkapnie und Hypervolämie auftreten. Der Sauerstoffpartialdruck und der pH-Wert können sinken, eine Hyperkaliämie sowie ein Basendefizit können auftreten.

Nach Markteinführung wurde über das Auftreten von maligner Hyperthermie berichtet. Einige dieser Ereignisse waren tödlich.

Die Sofortmaßnahmen bei Auftreten einer malignen Hyperthermie bestehen im Absetzen von Forene®, in der Verwendung eines anderen Beatmungsgerätes und neuer Narkoseschläuche, der Hyperventilation mit reinem Sauerstoff, der Gabe von intravenösem Dantrolen® sowie einer symptomatischen Behandlung, die Maßnahmen zur Senkung der Körpertemperatur, zur Unterstützung der Atemfunktion und des Kreislaufs sowie die Wiederherstellung des ausgeglichenen Elektrolyt-Flüssigkeitshaushaltes und des Säure-Basen-Status einschließt (nähere Angaben sollten der Gebrauchsinformation der dantrolenhaltigen Arzneimittel entnommen werden). Als Spätkomplikation kann es zu Nierenversagen kommen. Eine kontrollierte Diurese sollte aufrechterhalten werden.

Perioperative Hyperkaliämie

Die Verwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase. Patienten mit latenten oder offenkundigen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am stärksten gefährdet zu sein. In den meisten, jedoch nicht in allen, beobachteten Fällen wurde gleichzeitig Succinylcholin angewendet. Bei diesen Patienten waren außerdem die Kreatinkinase-Spiegel im Serum deutlich erhöht und in einigen Fällen wurde Myoglobin mit dem Urin ausgeschieden. Trotz der Ähnlichkeiten zur malignen Hyperthermie zeigte keiner dieser Patienten Anzeichen oder Symptome wie Muskelsteifigkeit oder einen erhöhten Stoffwechsel. Frühzeitiges und energisches Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf noch nicht entdeckte neuromuskuläre Erkrankungen.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bereits vorliegender Lebererkrankung. Wie bei anderen halogenierten Inhalationsanästhe-

tika erhöht die wiederholte Verabreichung von Forene® die Gefahr der Lebertoxizität (siehe auch „4.8 Nebenwirkungen“).

Die Anwendung von Forene® bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte mit besonderer Vorsicht vorgenommen werden. In der Regel ist keine Dosisänderung erforderlich (siehe „4.2 Dosierung“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In den meisten Fällen besteht kein Grund, vor einer Allgemeinanästhesie mit Forene® die Behandlung mit anderen notwendigen Arzneimitteln abzusetzen. Es genügt, wenn der Anästhesist darüber informiert ist.

Die gleichzeitige Verabreichung von Forene® und den folgenden Arzneimitteln erfordert eine strenge klinische Überwachung des Patienten:

a) Nicht empfohlene Kombinationen

Nicht selektive MAO-Hemmer

Die Behandlung mit MAO-Hemmern muss 15 Tage vor dem operativen Eingriff abgesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Forene® trägt das Risiko eines perioperativen Kollapses.

Alpha- und Betasympathomimetika (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), Betasympathomimetika (z. B. Isoprenalin, Orciprenalin)
Aufgrund des Risikos schwerer ventrikulärer Arrhythmien sollten diese Stoffe während einer Forene®-Narkose nur mit erhöhter Vorsicht angewendet werden.

b) Mit Vorsicht einzusetzende Kombinationen

Muskelrelaxantien

Die muskelrelaxierende Wirkung von Forene® ist bei normaler Narkosetiefe für intraabdominelle Eingriffe ausreichend. Die Wirkung aller allgemein angewendeten Muskelrelaxantien wird durch Forene® merklich verstärkt; bei nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ist dieser Effekt am stärksten ausgeprägt. Die Wirkung nicht depolarisierender Relaxantien wird durch Neostigmin aufgehoben, nicht jedoch die neuromuskuläre Depression von Forene®.

Succinylcholin

Die gleichzeitige Anwendung von Succinylcholin und Inhalationsanästhetika wurde in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serumkaliumspiegel, die bei pädiatrischen Patienten während der postoperativen Phase zu Herzrhythmusstörungen und Tod führten, in Verbindung gebracht.

Lachgas, Opiate und andere zentral dämpfende Medikamente

Die narkotische Wirkung von Forene® wird durch die gleichzeitige Gabe von N₂O, Opioid-Analgetika und anderen zentral dämpfenden Medikamenten sowie unter Hypothermie verstärkt, so dass niedrige Dosierungen ausreichend sein können.

Die MAC-Werte Erwachsener werden durch N₂O vermindert (siehe Abschnitt 4.2); über eine Verminderung der MAC-Werte durch Clonidin wurde berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Forene® mit anderen zentral dämpfenden Medika-

menten wie z.B. Opioiden, Benzodiazepinen oder anderen sollte aufgrund einer möglichen additiven atemdepressiven Wirkung mit Vorsicht erfolgen.

Adrenalin (das zum Zwecke der lokalen hämostatischen Wirkung durch subkutane oder gingivale Injektionen verabreicht wird)

Isofluran scheint die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Adrenalin zu erhöhen. Im Rahmen klinischer Studien mit Forene® ergaben sich nach subkutaner Verabreichung von 0,25 mg Adrenalin (50 ml einer Verdünnung 1 : 200 000) keine Hinweise auf eine Zunahme der Häufigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen.

Betarezeptorenblocker und andere Antihypertensiva

Kardiovaskuläre Kompensationsreaktionen können durch Betarezeptorenblocker beeinträchtigt werden.

Generell sollte die Behandlung mit Betarezeptorenblockern sowie anderen Antihypertensiva nicht abgebrochen und eine abrupte Dosisreduktion vermieden werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Calcium-Antagonisten, insbesondere aus der Klasse der Dihydropyridine, behandelt werden, kann Forene® eine deutliche Hypotension verursachen.

Aufgrund des Risikos für additive negativ inotrope Effekte sollten Calcium-Antagonisten nur mit Vorsicht zusammen mit Forene® angewandt werden.

CYP2E1-Induktoren

Arzneimittel und Substanzen, die die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2E1 erhöhen, zum Beispiel Isoniazid und Alkohol, können die Verstoffwechslung von Isofluran steigern und zu einem signifikanten Anstieg der Fluoridkonzentrationen im Plasma führen.

Indirekt wirkende Sympathomimetika (Amphetamine und deren Derivate, Psychostimulantien, Appetitzügler, Ephedrin und dessen Derivate)

Risiko einer perioperativen Blutdrucksteigerung. Bei geplantem operativem Eingriff sollte die Behandlung vorzugsweise einige Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Isoniazid

Die Behandlung mit Isoniazid sollte eine Woche vor dem operativen Eingriff abgesetzt und nicht früher als 15 Tage nach der Operation wieder aufgenommen werden, da das Risiko der Potenzierung der lebertoxischen Wirkung besteht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es fehlen ausreichende Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Forene® in der Schwangerschaft. Es konnte gezeigt werden, dass Isofluran ein teratogenes Potential bei Mäusen besitzt, jedoch nicht bei Ratten und Kaninchen. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar. Forene® sollte während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn es der behandelnde Arzt für unbedingt notwendig erachtet und der Nutzen die Risiken überwiegt.

Wie auch andere Inhalationsanästhetika relaxiert Forene® die Uterusmuskulatur, weshalb ein mögliches Risiko für Uterusblutungen besteht. Für den Nachweis der Unbedenklichkeit von Forene® bei der Narkose während der Geburtshilfe liegen mit Ausnahme der Anwendung bei Kaiserschnitt keine ausreichenden Erfahrungen vor. Forene® sollte daher bei Eingriffen im Rahmen der Geburtshilfe so niedrig wie möglich dosiert werden.

Anwendung bei Kaiserschnitt

Die Sicherheit der Anwendung von Forene® in Konzentrationen von bis zu 0,75 % zur Aufrechterhaltung einer Narkose wurde belegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isofluran oder seine Metaboliten mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneistoffe mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollte Forene® bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht angewendet werden. Mütter sollten darauf hingewiesen werden, ihre Kinder bis zu 24 Stunden nach Beendigung der Anästhesie nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Forene® kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Nach einer Forene®-Narkose darf der Patient mindestens 24 Stunden lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen. Seine diesbezüglichen Fähigkeiten können nach einer Forene®-Narkose zwei bis vier Tage lang beeinträchtigt sein. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben. Wie auch bei anderen Anästhetika können Veränderungen im Verhalten oder der intellektuellen Fähigkeiten bis zu sechs Tage lang anhalten (siehe Abschnitt 4.4). Dies muss bei der Wiederaufnahme der üblichen Alltagsaktivitäten, einschließlich der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder des Bedienens von Maschinen, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Forene® auftretende Nebenwirkungen wie Atemdepression, Hypotonie oder Herzrhythmusstörungen sind in der Regel dosisabhängige Ausweitungen der pharmakologischen Wirkungen. Potenziell schwerwiegende unerwünschte Effekte sind maligne Hyperthermie, Hyperkaliämie, erhöhte Kreatinkinase, Myoglobinnurie, anaphylaktische Reaktionen und die Leber betreffende Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In der postoperativen Phase wurden Zittern, Übelkeit, Erbrechen und Darmverschluss beobachtet.

Im Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie mit Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran, wurde Herzstillstand beobachtet.

b) Nebenwirkungstabelle

Die folgende Tabelle (Tabelle 1) zeigt die Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer

Studien und Beobachtungen nach Markteinführung gemeldet wurden. Die Nebenwirkungen wurden nach Organsystem und nach Häufigkeit geordnet; dies geschah unter Anwendung folgender Klassifizierung: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) sowie nicht bekannt (Häufig-

keit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorübergehende Anstiege der Zahl der weißen Blutzellen wurden auch ohne chirurgischen Eingriff beobachtet.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Dyspnoe, keuchender Atemgeräusche, Brustbeschwerden, Schwellungen des Gesichts oder anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet, insbesondere in Verbindung mit langfristiger berufsbedingter Exposition gegenüber Inhalationsanästhetika, einschließlich Isofluran. Diese Reaktionen wurden in klinischen Untersuchungen (z. B. Methacholin-Provokationstest) bestätigt.

Die Ursachen der anaphylaktischen Reaktionen während der Exposition gegenüber Inhalationsanästhetika sind jedoch nicht geklärt, da die Betroffenen gleichzeitig mehreren anderen Arzneistoffen ausgesetzt sind, von denen viele dafür bekannt sind, solche Reaktionen auszulösen.

Als Folge des Wirkstoffabbaus im Körper kann der Spiegel anorganischen Fluorids im Serum während oder nach einer Forene®-Narkose geringfügig erhöht sein. Es ist unwahrscheinlich, dass die niedrigen beobachteten Serum-Fluoridspiegel (durchschnittlich $4,4 \mu\text{mol/l}$ in einer Studie) nierentoxisch sind, da sie deutlich unter den Schwellenwerten für eine Nierentoxizität liegen.

Forene® hat dosisabhängig negativ inotrope Effekte. Bei der Anwendung von Forene® kommt es, wie bei anderen Inhalationsanästhetika auch, zu einer dosisabhängigen Atemdepression.

Sehr selten kann Forene® eine maligne Hyperthermie auslösen.

Manche Patienten empfinden den Geruch von Forene® als unangenehm. Husten und Laryngospasmen können die Einleitung der Narkose verlangsamen.

Wie auch andere Inhalationsanästhetika reduziert Forene® konzentrationsabhängig den Uteruston. Eine gesteigerte uterine Blutungsneigung bei geburtshilflichen Eingriffen kann nicht ausgeschlossen werden. Nach Kürettage wurde ein erhöhter Blutverlust beobachtet.

Forene® kann, ähnlich wie andere Inhalationsanästhetika, das Verhalten der Patienten für zwei bis vier Tage im Sinne einer Verlangsamung zahlreicher Reaktionen beeinträchtigen. Forene® kann ebenfalls geringe Änderungen der Gemütslage bis zu sechs Tagen bewirken.

Bei Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma oder großen raumfordernden Prozessen wurde bei mittleren Konzentrationen (0,7 bis 1,0 Vol.-%) ein Anstieg des intrakraniellen Druckes beobachtet.

Sehr selten kommt es unter Isofluran zu Veränderungen im EEG.

d) Kinder

Die Verwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern wurde eine erhöhte Irritabilität der oberen Atemwege (Speichelsekretion, Husten, Atemanhalten, Laryngospasmen) durch Forene®, insbesondere bei fehlender

Tabelle 1

Zusammenfassung der häufigsten Nebenwirkungen		
Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt	Carboxyhämoglobinämie ²
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen ¹ Überempfindlichkeit ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	nicht bekannt	Hyperkaliämie ² erhöhte Blutzuckerwerte
Psychiatrische Erkrankungen	nicht bekannt	Agitation Delirium Veränderungen der Gemütslage ⁵
Erkrankungen des Nervensystems	sehr selten	Krampfanfälle
	nicht bekannt	mentale Beeinträchtigungen ⁴
Herzkrankungen	nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen Tachykardie Bradykardie QT-Verlängerung ⁶ Herzstillstand Torsade de pointes
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	Hypotonie ² Hämorrhagie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	nicht bekannt	Bronchospasmus ² Dyspnoe ¹ keuchende Atemgeräusche ¹ Atemdepression ² Laryngospasmus ²
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	häufig	Erbrechen Übelkeit
	sehr selten	Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Leberzellnekrose ² hepatozelluläre Schäden ²
	nicht bekannt	Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	nicht bekannt	Gesichtsschwellungen ¹ Kontaktdermatitis ¹ Hautausschlag ¹
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	nicht bekannt	Erhöhung des Kreatininspiegels im Blut Erniedrigung des Harnstoffspiegels im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Frösteln
	sehr selten	maligne Hyperthermie ²
	nicht bekannt	Brustschmerzen ¹
Untersuchungen	sehr selten	Zahl der weißen Blutzellen erhöht ¹ Leberenzyme erhöht ²
	nicht bekannt	Fluoridspiegel erhöht ¹ Anomalitäten im Elektroenzephalogramm Cholesterolverwerte im Blut erniedrigt Blutspiegel der alkalischen Phosphatase erniedrigt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	nicht bekannt	Myoglobinurie Rhabdomyolyse

¹ siehe Abschnitt 4.8 c)

² siehe Abschnitt 4.4

³ bei Patientinnen mit Schwangerschaftsabbruch (siehe Abschnitt 4.4)

⁴ Kann für 2 bis 4 Tage nach der Anästhesie eine leichte Verminderung der intellektuellen Funktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

⁵ Kleine Veränderungen der Stimmung und Symptome können bis zu sechs Tage anhalten (siehe Abschnitt 4.4).

⁶ Es gibt Berichte über das Auftreten einer QT-Verlängerung, verbunden mit Torsade de pointes (in Ausnahmefällen, tödlich, siehe Abschnitt 4.4).

Prämedikation, beobachtet. In der Einleitungsphase der Narkose können sich Speichelfluss und tracheobronchiale Sekretion erhöhen und Laryngospasmen auslösen.

e) Weitere besondere Patientengruppen

Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen

Die Verwendung von Inhalationsanästhetika ist in seltenen Fällen mit einem Anstieg der Serum-Kaliumspiegel in Verbindung gebracht worden. Dieser Anstieg führte zu Herzrhythmusstörungen und zum Tod pädiatrischer Patienten in der postoperativen Phase. Patienten mit latenten oder offensichtlichen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere mit Duchenne-Muskeldystrophie, scheinen am stärksten gefährdet zu sein. Frühzeitiges und energisches Behandeln der Hyperkaliämie und resistenter Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, ebenso die nachfolgende Untersuchung auf noch nicht entdeckte neuromuskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind für die Erhaltung der Narkose normalerweise geringere Konzentrationen von Forene® erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Sie Nebenwirkungen beobachten, die nicht in dieser Gebrauchs- und Fachinformation aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Zufuhr von Forene® unterbrochen, die Atemwege offengehalten und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff vorgenommen werden.

Hypotonie und Atemdepression wurden beobachtet. Die engmaschige Überwachung von Blutdruck und Atmung wird empfohlen. Möglicherweise sind unterstützende Maßnahmen erforderlich, um Hypotonie und Atemdepression, die auf der zu tiefen Narkose beruhen, zu korrigieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsanästhetikum

ATC-Code: N01AB06

Isofluran ist ein Inhalationsanästhetikum aus der Gruppe der halogenierten Kohlenwas-

serstoffe. In Abhängigkeit von der Dosierung löst Isofluran reversibel eine Ausschaltung des Bewusstseins, Beseitigung des Schmerzempfindens, Dämpfung vegetativer Reflexe und Unterdrückung der Willkür-Motorik aus. Atmung und Kreislauf werden gedämpft.

Im Allgemeinen kommt es unter Isofluran zu einer schnellen und komplikationslosen Narkoseeinleitung und -ausleitung. Obwohl die Geschwindigkeit der Narkoseeinleitung durch den leicht stechenden Geruch limitiert sein kann, scheint Isofluran keinen verstärkten Speichelfluss auszulösen oder die Bronchialsekretion zu stimulieren. Rachen- und Kehlkopfflexe werden rasch herabgesetzt. Die Narkosetiefe kann mit Isofluran gut kontrolliert werden. Die Herzfrequenz bleibt stabil. Mit zunehmender Narkosetiefe kommt es dosisabhängig zur Atemdepression. Die Atmung sollte daher sorgfältig überwacht und, falls nötig, unterstützt werden.

Die Atemdepression durch Isofluran wird durch chirurgische Stimulation teilweise aufgehoben, dennoch sollte die Atmung assistiert werden. Isofluran verursacht eine Seufzer-Response.

Der Blutdruck nimmt während der Einleitung der Narkose im Allgemeinen ab. Während des operativen Eingriffs steigt der Blutdruck wieder an. Es besteht eine approximative Korrelation zwischen Narkosetiefe und Blutdruckabfall.

Isofluran wirkt negativ inotrop.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Aufnahme von Isofluran erfolgt über die Lungenalveolen. Die Geschwindigkeit der Isofluran-Anflutung im Gehirn korreliert mit der angebotenen Konzentration in der Inspirationsluft und mit der Ventilation des Patienten.

Durch den niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten kommt es zu einem raschen Anstieg des Isofluran-Partialdrucks im arteriellen Blut. Hierdurch wird schnell ein hoher Partialdruckgradient zwischen Blut und Gehirn aufgebaut. Dies erklärt die rasche Narkoseeinleitung unter Isofluran.

Verteilung

Aus der folgenden Aufstellung einiger Verteilungskoeffizienten lässt sich zum einen erkennen, wie unterschiedlich sich die Gase in einzelnen Körperkompartimenten verteilen und zum anderen, dass Isofluran aufgrund seiner günstigen Verteilungskoeffizienten den Organismus nur minimal belastet.

Verteilungskoeffizienten

Blut/Gas	1,4
Gehirn/Blut	1,6
Herz/Blut	1,6
Leber/Blut	1,8
Niere/Blut	1,1
Muskel/Blut	2,9
Fett/Blut	45,0

(Alle Angaben beziehen sich auf 37 °C.)

Liquorgängigkeit

Liquorgängigkeit ist bei Isofluran gegeben.

Biotransformation

Isofluran wird unverändert über die Lunge ausgeschieden. Ein sehr geringer Anteil (< 0,2 %) wird in der Leber metabolisiert. Die Stoffwechselprodukte werden renal eliminiert. Es handelt sich dabei um anorganisches Fluorid, das im Serum maximale Konzentrationen von im Durchschnitt unter 5 µmol/l erreicht; das sind Werte weit unterhalb der nephrotoxischen Risikoschwelle. Als weitere Stoffwechselendprodukte wurden Chlorid und Trifluoressigsäure identifiziert.

Elimination

- bei eingeschränkter Nierenfunktion
Isofluran wird überwiegend exhaliert. Die Anwendung kann daher auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgen.
- bei eingeschränkter Leberfunktion
Isofluran wird fast ausschließlich in unveränderter Form über die Alveolen mit der Expirationsluft ausgeschieden. In der Leber findet nur eine äußerst geringe Metabolisierung der Substanz statt, so dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Elimination von Isofluran nicht beeinträchtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden reproduktionstoxikologische Untersuchungen nach wiederholter Isofluran-Exposition durchgeführt. Untersuchungen an Ratten ergaben keinen Einfluss auf Fertilität, Schwangerschaft, Geburt oder die Lebensfähigkeit der Nachkommen. Es wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Vergleichbare Untersuchungen an Kaninchen zeigten ebenfalls keine Effekte. Eine Untersuchung an Mäusen zeigte ein erhöhtes Auftreten von Gaumenspalten und Wachstumsstörungen (vermindertes Geburtsgewicht, verminderte Knochenbildung, retardierte Nierenentwicklung). Inwieweit sich diese Untersuchungsergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, ist nicht bekannt.

Es liegen keine Hinweise auf mutagene Wirkungen vor. Es gibt keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung von Isofluran.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile: Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Forene® beträgt 5 Jahre.
Nach Ablauf des auf dem Behältnis angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit 250 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

6 Flaschen mit je 250 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist als Sondermüll gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Tel.: +49 (0) 611-1720-0
Hotline: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

7.1 Hersteller

Aesica Queenborough Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

2594.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. Mai 2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Eigenschaften

Forene® ist ein stabiles, nicht brennbares Inhalationsanästhetikum. Es handelt sich dabei um 2-Chlor-2-difluormethoxy-1,1,1-trifluoethan (1-Chloro-2,2,2-trifluoroethylidifluoromethylether). Forene® ist eine farblose, von Zusätzen und chemischen Stabilisatoren freie Flüssigkeit mit einem leicht stechenden, etherischen Geruch. Es ist nicht entflammbar und im Gemisch mit Luft nicht explosiv. In Kombination mit Gasgemischen ist jedoch zu beachten, dass ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch theoretisch immer eine gewisse Explosionsgefahr in sich birgt.

Nach Einwirkung von Sonnenlicht (über einen Zeitraum von 5 Jahren) wie auch unter UV-Strahlung (30 Stunden) ergaben sich gaschromatographisch keinerlei Veränderungen am Molekül. Die hochgradige Basenstabilität von Isofluran geht daraus hervor, dass die Substanz über 6 Monate ohne Verbrauch von Alkali in einer 1 N Natriummethoxid-Methanol-Lösung aufbewahrt werden kann. In Gegenwart von Natronkalk tritt bei normalen Temperaturen ebenfalls keine Zersetzung von Isofluran auf. Isofluran greift weder Aluminium noch Zinn, Messing, Eisen oder Kupfer an.

Physikalische Konstanten

Molekulargewicht
184,5
Siedepunkt (bei 760 mmHg)
48,5 °C

Brechungsindex n_D^{20}
1,2990 – 1,3005

Spezifisches Gewicht bei 25 °C
1,496 g/cm³

Dampfdruck*	bei 20 °C	238 mmHg
	bei 25 °C	295 mmHg
	bei 30 °C	367 mmHg
	bei 35 °C	450 mmHg

* Gleichung zur Berechnung des Dampfdrucks:

$\log_{10} P_{\text{VAP}} = A + B/T$
A = 8,056
B = -1664,58
T = °C + 273,16 (Kelvin)

Verteilungskoeffizienten bei 37 °C:

Wasser/Gas	0,61
Blut/Gas	1,43
Öl/Gas	90,80

Verteilungskoeffizienten bei 25 °C – Gummi und Kunststoffe:

Leitfähiger Gummi/Gas	62,0
Butyl-Gummi/Gas	75,0
Polyvinylchlorid/Gas	110,0
Polyethylen/Gas	ungefähr 2,0
Polyurethan/Gas	ungefähr 1,4
Polyolefin/Gas	ungefähr 1,1
Butylacetat/Gas	ungefähr 2,5

Reinheit bestimmt durch Gaschromatographie:
> 99,9 %

Entflammbarkeit in Sauerstoff oder Lachgas bei 9 J/s und 23 °C:
Keine

Entflammbarkeit in Sauerstoff oder Lachgas bei 900 J/s und 23 °C:
Keine im Bereich der anästhetischen Konzentrationen

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt