

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Thilorbin®
4,0 mg/ml
0,8 mg/ml

Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 4,0 mg Oxybuprocainhydrochlorid und 0,8 mg Fluorescein-Natrium (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Kurzzeitige Oberflächenanästhesie am Auge unter Sichtbarmachung von Hornhautoberfläche oder Epitheldefekten, bei der Vorbereitung auf die Augeninnendruckmessung, bei der Feststellung von Hornhautschäden, bei der Entfernung oberflächlich liegender Fremdkörper und zur kurzen örtlichen Betäubung des Tränennasenkanals.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 Tropfen in das betreffende Auge tropfen.

Da Oxybuprocain ein rasch wirkendes Lokalanästhetikum ist, soll der vorgesehene Eingriff unmittelbar nach Applikation durchgeführt werden.

Es liegt in der Verantwortung des Arztes, sich von der ausreichenden Anästhesie zu überzeugen und gegebenenfalls nachzutropfen.

Da bis zum vollständigen Eintritt der Wirkung der Lidschlußreflex durch die Betäubung eingeschränkt ist, soll der Patient angehalten werden die Augen bis zum Eingriff geschlossen zu halten, um Beeinträchtigungen entgegenzuwirken, die durch Austrocknung des Auges bewirkt werden.

Sofort nach Durchführung der ärztlichen Maßnahme sollte die Hornhaut bzw. Augenoberfläche mit Hilfe der Spaltlampe kontrolliert werden. Darüber hinaus wird empfohlen, durch Anwendung eines

Tränenersatzmittels möglichen Hornhautschäden entgegenzuwirken, die aus der mangelnden Lidschlagfrequenz während der Anästhesiedauer resultieren.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Oxybuprocainhydrochlorid, Fluorescein-Natrium oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere örtliche Betäubungsmittel aus der Substanzgruppe der p-Aminobenzoessäureester und andere Wirkstoffe, die Paragruppen enthalten, wie z.B. Sulfonamide.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei oberflächlichen Hornhautschäden, wie traumatische Erosion bei Keratitis superficialis punctata (nach „Verblitzung“), können die Schmerzen für kürzere Zeit (ca. bis zu 0,5 Stunden) durch Lokalanästhetika stark vermindert werden. Dabei kommt es durch die Lokalanästhetika nicht zu einem echten therapeutischen Effekt, wohl aber unter Umständen zur weiteren Schädigung der Hornhaut (s. a. Abschnitt Nebenwirkungen). Thilorbin darf daher nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Thilorbin wird zur einmaligen Oberflächenanästhesie angewendet. Eine häufige Anwendung kann zu bleibenden Hornhautschäden führen.

Hinweis für Kontaktlinsenträger:

Kontaktlinsen sollten vor jedem Eintropfen herausgenommen und erst nach vollständigem Abklingen der Betäubung - frühestens 1 Stunde nach dem Eintropfen - wieder eingesetzt werden, da die Kontaktlinsen andernfalls Hornhautschädigungen verursachen oder sich verfärben können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Um eine evtl. Beeinträchtigung der Fluoreszenz zu vermeiden, sollte Thilorbin nicht gleichzeitig mit anderen Augentropfen angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sulfonamiden am Auge kann Oxybuprocain die antimikrobielle Wirkung der Sulfonamide vermindern.

Ferner wird der lokalanästhesierende Effekt von Oxybuprocain durch Cholinesterase-Hemmer (Ecothiopatiodid oder Physostigmin) verstärkt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über eine Anwendung von Thilorbin in der Schwangerschaft vor. Für Oxybuprocain liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Thilorbin in der Schwangerschaft nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über eine Anwendung von Thilorbin in der Stillzeit vor. Ob Oxybuprocain in die Muttermilch ausgeschieden wird, ist nicht bekannt. Daher darf Thilorbin in der Stillzeit nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Wegen möglicher lokaler Nebenwirkungen (Hornhautödem) sind Auswirkungen auf das Führen von Kraftfahrzeugen oder die Bedienung von Maschinen nicht völlig auszuschließen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In seltenen Fällen können Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auftreten.

Beim Eintropfen können kurzfristiges Brennen und vereinzelt leichtere Beeinträchtigungen der Hornhaut auftreten, die im Allgemeinen nach 15 bis 30 Minuten abklingen. In seltenen Fällen sind leichte Hornhautödeme möglich.

Bei unkontrolliertem wiederholtem Gebrauch, insbesondere über einen längeren Zeitraum, treten Hornhautschäden ein, die je nach Schweregrad zum Verlust der Sehkraft führen können.

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 über folgende Adresse anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Thilorbin durch den Arzt sind systemische oder lokale Intoxikationen praktisch ausgeschlossen.

Fluorescein besitzt eine geringe Toxizität und führt bei der topischen Anwendung am Auge zu keinen Überdosierungs- oder Vergiftungserscheinungen.

Fehlanwendungen von Oxybuprocain, wie z. B. wiederholte Anwendungen bei Schmerzen, können zu schweren Hornhautschäden, Herabsetzung der Sehschärfe und Verlust der Hornhautsensibilität führen. Nach sofortigem Abbruch der Applikationen regeneriert sich die Hornhaut in manchen Fällen. In anderen Fällen muss eine Keratoplastik durchgeführt werden.

Systemische Vergiftungssymptome wie Unruhe, Schwindel, Hör-, Seh- und Sprachstörungen, Kribbeln, Zittern, Muskelzuckungen, Krampfanfälle, Atemdepression, Blutdruckabfall und Koma können nach Ingestion von Oxybuprocain nicht ausgeschlossen werden. Dies ist jedoch hauptsächlich bei der versehentlichen oralen Einnahme großer Mengen Thilorbin (10 ml) zu beachten. Hingegen ist bei der Einnahme eines Einzeldosisbehältnisses Thilorbin (0,4 ml) kaum mit Vergiftungssymptomen zu rechnen.

Falls erforderlich, sollen die zu ergreifenden Maßnahmen Kreislauf und Atmung aufrechterhalten und eventuell Krämpfe kontrollieren:

- künstliche Beatmung,
- Plasmainfusionen, Vasokonstriktoren – Ephedrin,
- bei Krämpfen Diazepam oder kurzwirksame Barbiturate (Cave Atmung, Kreislauf).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: In-vivo Diagnostikum mit lokalem Kurzzeitanästhetikum für die Ophthalmologie.

ATC-Code: S01JA51

Thilorbin dient u.a. der Vorbereitung der Augeninnendruckmessung mit dem Tonometer. Hierzu muss die Augenoberfläche örtlich betäubt und der Tränenfilm zum Sichtbarmachen der Applanationsfläche gegenüber der Tränenfilmgrenze angefärbt werden. Dies erfordert die gleichzeitige Gabe eines Lokalanästhetikums mit einem Farbstoff.

Fluorescein-Natrium

Der Wirkstoff Fluorescein-Natrium ist ein Fluorochrom, das in der Medizin als Farbstoff-Diagnostikum eingesetzt wird. Am Auge führt jede Verletzung der kornealen Barriere zur schnellen Permeation des Farbstoffes in tieferliegende Schichten der Kornea. Da das intakte Korneaepithel dabei kein Fluorescein annimmt, werden Läsionen sichtbar. Verletzungen oder Schäden der Hornhaut erscheinen unter blauem oder ultraviolettem Licht durch Fluoreszenz leuchtend grün. Eingedrungene Fremdkörper erkennt man durch die um sie herumverlaufenden grün fluoreszierenden Ringe.

Oxybuprocainhydrochlorid

Oxybuprocain ist ein Lokalanästhetikum vom Ester-Typ und chemisch verwandt mit Procain. Es hemmt die Funktion sensorischer, motorischer und autonomer Nervenfasern. Oxybuprocain hebt reversibel und örtlich begrenzt die Erregbarkeit der schmerzvermittelnden Rezeptoren und das Leistungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf. Nach der Schmerzempfindung wird in fallender Reihenfolge die Empfindung für Kälte und Wärme, dann für Berührung und schließlich für Druck herabgesetzt. Dünne Nervenfasern werden durch Lokalanästhetika früher ausgeschaltet als dicke Fasern. Aufgrund des geringen Querschnitts reagieren Schmerzfasern ebenso wie postganglionäre sympathische Fasern am empfindlichsten.

Oxybuprocain setzt die Membranpermeabilität für Kationen, insbesondere für Natrium, in höheren Konzentrationen auch für Kalium, herab. In Abhängigkeit von der Konzentration wird die Erregbarkeit der Nervenfasern herabgesetzt, da der plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität, der zur Ausbildung eines Aktionspotenzials erforderlich ist, vermindert ist. Die Membranstabilisierung beruht wahrscheinlich auf einer durch das ionische Lokalanästhetikum erhöhten Zahl von positiven Ladungen in der Axonmembran. Die Wirkung ist vom pKs-Wert der Substanz und vom pH-Wert des Milieus abhängig, also vom Anteil an ungeladener Base, die besser als das Kation in die lipophile Nervenmembran permeieren kann und das dann dort protoniert wird. Im entzündeten Gewebe ist die Wirkung aufgrund des dort vorliegenden niedrigen pH-Wertes herabgesetzt.

Oxybuprocainlösung (0,4%) ist am Auge ein rasch wirkendes Lokalanästhetikum. Die Wirkung setzt etwa 30-60 Sekunden nach Applikation ein. Innerhalb der folgenden 15 Minuten ist die Anästhesie ausreichend für geplante ärztliche Maßnahmen. Die Empfindlichkeit der Hornhaut ist nach etwa einer halben Stunde in der Regel wiederhergestellt.

Oxybuprocain verursacht keine Pupillenerweiterung und führt nicht zur Akkomodationslähmung.

Oxybuprocain zeigt als Lokalanästhetikum mit einer p-Aminogruppe am phenolischen Ring ein gewisses allergisches Potenzial wie alle Arzneistoffe mit Paragruppen. Deswegen ist in seltenen Fällen eine Gruppensensibilisierung oder eine Kreuzallergie (z.B. mit lokal applizierten Sulfonamiden) nicht auszuschließen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluorescein-Natrium

Die Resorptionsrate durch die intakte Kornea ist gering. Histologische Untersuchungen zeigten, dass Fluorescein die Kornea nicht inter- sondern intrazellulär passiert.

Die höchsten Fluoresceinkonzentrationen werden in der Kornea und im Kammerwasser nach 1-2 Stunden erreicht. Nach Instillation von 3 Tropfen einer 2%igen Lösung im Abstand von 5 Minuten wurden beim Kaninchen nach 2 Stunden 390 ng/ml in der Kornea und 38 ng/ml im Kammerwasser gemessen. Das heißt, dass nur etwa 0,002% der applizierten Menge Fluorescein in der Kornea zu finden sind. Vergleichende Untersuchungen am Menschen ergaben 1 Stunde nach Instillation ähnliche Werte: 453 ng/ml in der Kornea und 58 ng/ml im Kammerwasser.

Topisch appliziertes Fluorescein gelangt hauptsächlich über den Tränennasengang in den Blutkreislauf. Nach Applikation in den Bindehautsack wird 5-40% der Fluoresceinmenge in den folgenden 5 Stunden über den Urin ausgeschieden. Fluorescein wird in der Leber mit Glucuronsäure konjugiert. Der Hauptmetabolit Fluoresceinmonoglucuronid erreicht einige Stunden nach Applikation eine mehrfach höhere Konzentration als die Muttersubstanz und wird wie Fluorescein hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Oxybuprocainhydrochlorid

Zur systemischen Pharmakokinetik von Oxybuprocain liegen nur wenige Daten vor. Lokalanästhetika diffundieren in nichtionisierter Form schnell in umgebende Gewebe und in die Blutbahn. Nach oraler Applikation wird Oxybuprocain fast vollständig resorbiert. Lokalanästhetika vom Estertyp werden durch Cholinesterase-Aktivität des Plasmas gespalten. Die Spaltprodukte haben keine anästhetische Wirkung. Oxybuprocain und seine Metaboliten werden rasch über die Nieren eliminiert.

Nach topischer Applikation eines Tropfens beträgt die initiale Oxybuprocainkonzentration am Auge 30% der Tropfenkonzentration. Die Oxybuprocainkonzentration im Tränenfilm nimmt anschließend rasch ab, wobei nach 15-25 Minuten bereits 90% eliminiert sind.

Bei Oxybuprocain bewirkt die Einführung einer Butoxygruppe eine verbesserte Lipidlöslichkeit im Vergleich mit Procain. Aufgrund dieser höheren Lipidlöslichkeit ist Oxybuprocain in der Lage, durch intakte Schleimhäute bis zu den Nervenendigungen zu permeieren und als Oberflächenanästhetikum zu wirken. Die topische Bioverfügbarkeit von Oxybuprocain ist anhand seines pharmakologischen Effektes nachweisbar. Die Dauer des anästhetischen Effektes ist linear mit dem Logarithmus der Oxybuprocain-Konzentration korreliert. Die niedrigste effektive Konzentration liegt bei etwa 0,06%.

Oxybuprocain reichert sich im Korneaepithel (Kaninchen) an und diffundiert nur wenig ins Stroma. Die korneale Konzentration nimmt rasch ab. Ausgehend von einem Wert nach 1 Minute (100%) waren es nach 15 Minuten 35,9% und nach 30 Minuten 19,3%. Beim Menschen wurden 15 Minuten nach Applikation einer 0,4%igen Oxybuprocainlösung im Kammerwasser 11,7-159,6 µg/ml Oxybuprocain gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Oxybuprocainhydrochlorid

Oxybuprocain erwies sich bei Untersuchungen zur akuten Toxizität bei intravenöser Gabe als um den Faktor neun toxischer als Procain.

Tierexperimentell wurden cytopathische Effekte an Corneazellen der Ratte unter Oxybuprocain-Einwirkung (0,2%, 0,4% und 1%) gefunden.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität von Oxybuprocain liegen nicht vor.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zur genetischen Toxikologie von Oxybuprocain ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes mutagenes Potential.

Langzeitstudien zur Abklärung des kanzerogenen Potentials von Oxybuprocain wurden nicht durchgeführt.

Fluorescein-Natrium

Die akute Toxizität von Fluorescein-Natrium ist gering.

In heutigen Standards nicht entsprechenden Studien mit Fluorescein-Natrium an Ratte und Kaninchen wurden keine teratogenen Effekte gefunden. Untersuchungen auf Effekte von Fluorescein-Natrium auf die Fertilität weiblicher oder männlicher Tiere wurden nicht durchgeführt.

Fluorescein-Natrium passiert bei Ratten die Plazenta und wurde in Fruchtwasser und im Fötus nachgewiesen.

Bisher durchgeführte, vorläufige Untersuchungen zum mutagenen Potential von Fluorescein-Natrium verliefen negativ.

Studien an Mäusen und weiblichen Ratten zur Abklärung des kanzerogenen Potentials von Fluorescein-Natrium verliefen negativ. Die an männlichen Ratten erhobenen Befunde waren uneindeutig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20

Hytellose

Mannitol (Ph.Eur.)

Natriumhydroxid / Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

Die Einzeldosisbehältnisse (0,4 ml) sind unmittelbar nach dem Öffnen zu verwenden. Verbleibende Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Einzeldosisbehältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Thilorbin sollte jedoch nicht gekühlt am Auge angewendet werden, sondern erst, wenn das Einzeldosisbehältnis Raumtemperatur angenommen hat.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thilorbin ist in Packungen mit 10 und 50 Einzeldosisbehältnissen zu 0,4 ml Augentropfen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstr. 9
82178 Puchheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6176696.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig