

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Terra-Cortril met polymyxine-B, oogzalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Terra-Cortril met polymyxine-B, oogzalf bevat per gram:

Oxytetracyclinehydrochloride overeenkomend met 5 mg oxytetracycline, 10 mg hydrocortisonacetaat, polymyxine-B sulfaat overeenkomend met 10.000 IE polymyxine-B.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogzalf

Geel tot beige homogene zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Blepharitis squamosa.

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen, bijvoorbeeld nationale aanbevelingen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antimicrobiële middelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Breng 2-3 maal per dag een streng van ongeveer 1 cm zalf aan op de binnenzijde van de onderste oogleden.

De duur van de behandeling zal in het algemeen variëren van enkele dagen tot maximaal 14 dagen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute purulente infecties van het oog en de oogleden (blepharitis ulcerosa).
- Epitheliale herpes simplex keratitis (keratitis dendritica) vaccinia, varicella, en vele andere virusaandoeningen van de cornea en de conjunctiva.
- Mycobacteriële infecties van het oog.
- Schimmelaandoeningen van het oog.
- Het gebruik van deze combinatiepreparaten is altijd gecontra-indiceerd na een ongecompliceerde verwijdering van een vreemd lichaam uit de cornea.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De toepassing van oxytetracycline en andere antibiotica kan resulteren in een overgroei van resistente micro-organismen, vooral *Candida* en stafylokokken.

Secundaire infecties: de ontwikkeling van secundaire bacteriële- of schimmelinfecties is voorgekomen na gebruik van combinatiepreparaten die steroïden en antibiotica bevatten. Door langdurig steroïden te appliceren, is met name de cornea gevoelig voor de ontwikkeling van schimmelinfecties. De mogelijkheid van een schimmelinfectie dient te worden overwogen bij elke persisterende corneale ulceratie waar een behandeling met steroïden is toegepast. Secundaire bacteriële ooginfecties als gevolg van onderdrukking van het afweermechanisme kunnen ook voorkomen.

Visusstoornis:

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot verhoging van de intra-oculaire druk (glaucoom), zelden oogzenuwschade, vorming van posterior subcapsulair cataract en vertraagde wondheling. In verband met de mogelijkheid van verhoging van de intra-oculaire druk is controle van de oogdruk, in het bijzonder bij patiënten met glaucoom of bij wie glaucoom in de familie voorkomt, vereist.

Corticosteroïden kunnen een ooginfectie maskeren of verergeren en het risico van een secundaire infectie van het ooglid doen toenemen. Indien zich dit voordoet dienen passende maatregelen te worden genomen.

Toepassing bij corneadefecten kan perforatie tot gevolg hebben.

Rebound-symptomen (topisch steroïdenontwenningssyndroom)

Rebound-symptomen (topisch steroïdenontwenningssyndroom) zijn gemeld na langdurig continu gebruik van topische steroïden wanneer de behandeling wordt stopgezet. Deze rebound-symptomen kunnen zich buiten het oorspronkelijke behandelingsgebied verspreiden. Ze komen vaker voor wanneer gevoelige huidgebieden zoals het gezicht en de geslachtsdelen worden behandeld. Ontwenningssymptomen moeten worden vermoed als de aandoening binnen enkele dagen tot weken na een succesvolle behandeling terugkeert. Herhaalde toepassing moet met voorzichtigheid gebeuren en in deze gevallen wordt aanbevolen een specialist te raadplegen of andere behandelingsopties te overwegen.

Kinderen:

Systemisch gebruik van tetracyclines gedurende de ontwikkeling van de tanden (laatste helft van de zwangerschap en kinderen tot 8 jaar) kan permanente verkleuring veroorzaken van de tanden en vertraging van de ontwikkeling van het skelet. Tevens is hypoplasie van het tandglazuur gemeld. Hoewel het niet waarschijnlijk is dat deze effecten optreden na lokale applicatie van tetracyclines, dient met de mogelijkheid rekening gehouden te worden.

Wanneer occlusie technieken gebruikt worden, neemt de kans op systemische absorptie toe en zullen preventief maatregelen genomen dienen te worden, met name bij kinderen en zuigelingen.

Bij toepassing onder occlusie neemt de kans op corticosteroïd gerelateerde bijwerkingen toe.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Corticosteroiden passeren de placenta. Bij de mens zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor teratogene effecten, zoals waargenomen in dierstudies. Bij systemisch gebruik zijn, bij hogere doseringen, effecten op de ongeborene/neonaat (intra-uteriene groeivertraging, remming van de bijnierschorsfunctie) beschreven. Hoewel de gegevens over topicale toepassing tijdens de zwangerschap bij de mens beperkt zijn, kunnen, gezien de geringe systemische absorptie, zwak en vrij sterk werkende (klasse 1 en 2) corticosteroiden, zoals hydrocortison, kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden toegepast. Bij langdurig gebruik, of bij toepassing op grotere of beschadigde huidoppervlakken, kunnen de hierboven beschreven effecten niet worden uitgesloten.

Tetracyclines zijn bij systemisch gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap schadelijk voor de vrucht: zij vertragen de osteogenese waardoor beenderen brozer worden, en zij hebben een negatieve invloed op de tandontwikkeling (irreversibele verkleuring, hypoplasie van het tandemail). Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van oxytetracycline tijdens het eerste trimester. Gezien de geringe absorptie worden, bij kortdurend topicaal gebruik van oxytetracycline tijdens de zwangerschap, geen schadelijke effecten verwacht op het ongeboren kind.

Over het gebruik van polymyxine-B tijdens de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens bekend om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Polymyxine-B wordt nauwelijks geabsorbeerd na gebruik op intacte huid of via het oog. Dierstudies wijzen tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Terra-Cortril met polymyxine-B kan tijdens de zwangerschap kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden gebruikt. Langdurig gebruik, of toepassing op grotere of beschadigde huidoppervlakken dient alleen op zeer dringende indicatie te gebeuren.

Borstvoeding:

Bij kortdurend gebruik op kleine huidoppervlakken worden corticosteroiden slechts in geringe hoeveelheden in de melk uitgescheiden. Oxytetracycline gaat bij systemisch gebruik in geringe mate over in de moedermelk. Bij topicaal, kortdurend gebruik worden geen schadelijke effecten verwacht bij het kind. Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van polymyxine-B in moedermelk. Gezien de verwaarloosbare absorptie bij topicaal gebruik worden geen relevante hoeveelheden in moedermelk verwacht. Terra-Cortril met polymyxine-B kan tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt, mits de therapie kortdurend is en het middel op kleinere huidoppervlakken wordt toegepast. In geval van langdurig gebruik, of bij toepassing op grote of beschadigde huidoppervlakken, wordt het geven van borstvoeding ontraden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Terra-Cortril met polymyxine-B oogzalf heeft op zich geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, direct na applicatie kan een periode van minder scherp zien optreden, als gevolg van de verdeling van de zalf over de cornea.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Secundaire bacteriële of schimmelinfecties.

Oogaandoeningen

Tranen, een voorbijgaand prikkend of branderig gevoel, een gevoel dat er "iets in het oog zit", cornea perforatie, glaucoom, oogzenuwbeschadiging, posterior subcapsulair cataract, vertraagde wondheling, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Branderig gevoel, jeuk, irritatie, droogheid van de huid, folliculitis, hypertrichosis, acne-achtige huiduitslag, huidhyperpigmentatie (frequentie niet bekend [kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald]), hypopigmentatie, periorale dermatitis, allergische contact dermatitis, maceratie van de huid, huid atrofie, striae en miliaria.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Oxytetracycline is qua structuur vergelijkbaar met antibacteriële geneesmiddelen uit de tetracyclineklasse en kan vergelijkbare bijwerkingen hebben. Dergelijke bijwerkingen kunnen zijn: fixed eruption.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

In het algemeen is de toxiciteit na overdosering zeer gering. Misselijkheid en braken kunnen voorkomen. Gezien de geringe toxiciteit is geen absorptieverminderende therapie nodig, tenzij extreme hoeveelheden zijn ingenomen. De verdere behandeling, indien nodig, is symptomatisch. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ophthalmologica: combinatie van hydrocortison en antimicrobiële middelen, ATC-code: S01CA03

Terra-Cortril met polymyxine-B combineert de antimicrobiële activiteit van oxytetracycline en polymyxine-B met de antiflogistische werking van hydrocortison. Terra-Cortril met polymyxine-B kan dus worden toegepast bij de behandeling van aandoeningen waarbij antibacteriële en anti-inflammatoire werking wordt verlangd.

Aanvullende orale antibacteriële behandeling kan noodzakelijk zijn bij ernstige infecties die algemeen kunnen worden.

Werkingsmechanisme

Hydrocortison

Hydrocortison is een glucocorticoïde. Het onderdrukt de inflammatoire reactie veroorzaakt door allergische reacties, infecties of trauma's.

Oxytetracycline

Oxytetracycline is een metabolisatieproduct van *Streptomyces rimosus* en behoort tot de familie van tetracycline antibiotica. Oxytetracycline is primair bacteriostatisch en veroorzaakt een antimicrobieel effect door inhibitie van de eiwitsynthese. Oxytetracycline is actief tegen een breed spectrum gram-negatieve en gram-positieve organismen. Geneesmiddelen binnen de tetracycline-groep hebben vergelijkbare spectra, waarbij kruisresistentie voor kan komen.

Polymyxine-B sulfaat

Polymyxine-B sulfaat, één van de groep gerelateerde antibiotica afkomstig van de *Bacillus polymyxa*, is bactericide voor gram-negatieve organismen. Polymyxine-B is werkzaam doordat het veranderingen in de structuur van het bacteriële membraan veroorzaakt. Hierdoor lekken essentiële intracellulaire

stoffen weg. Het is met name effectief tegen *Pseudomonas aeruginosa*, die regelmatig bij lokale ooginfecties een rol speelt.

Resistentiemechanisme

Oxytetracycline

Resistentie-mechanismen die zijn waargenomen tegen oxytetracycline zijn:

- 1) afgenomen accumulatie van oxytetracycline als gevolg van een toegenomen efflux uit de bacteriële cel
- 2) verminderde toegang van oxytetracycline tot het ribosoom ten gevolge van ribosoom beschermende eiwitten

Polymyxine-B sulfaat

Er bestaat volledige kruis-resistentie tussen de polymyxines. Verworven resistentie bij normaal gevoelige soorten is echter zeldzaam.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft geen “Minimum inhibitory concentration” (MIC) breekpunten voor gevoeligheidstests vastgesteld voor oxytetracycline en Polymyxine B.

Prevalentie van resistentie

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in de tijd variëren. Lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

Gevoeligheid voor oxytetracycline:

Categorie
Gevoelige soorten <u>Gram-positieve aeroben</u> <i>Bacillus spp</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (gevoelig voor meticilline) <u>Gram-negatieve aeroben</u> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <u>Anaeroben</u> <i>Propionibacterium acnes</i>
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn <u>Gram-positieve aeroben</u> <i>Streptococcus A</i> (20 %) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (20 - 40 %) <u>Gram-negatieve aeroben</u> <i>Escherichia coli</i> (20 - 40 %) <i>Haemophilus influenzae</i> (10 %) <i>Klebsiella spp</i> (10 - 30 %)
Resistente soorten <u>Gram-positieve aeroben</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (resistent voor meticilline)* (70 - 80 %) <i>Streptococcus B</i> (80 - 90 %)

Gram-negatieve aeroben

Acinetobacter spp
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas spp
Serratia spp

* Circa 30-50 % van alle staphylococcen is resistent tegen meticilline en deze komen voornamelijk voor in ziekenhuizen.

Gevoeligheid voor polymyxine-B sulfaat:

Categorie

Gevoelige soorten

Gram-negatieve aeroben

Acinetobacter spp
Enterobacter spp
Escherichia coli
Klebsiella spp
Moraxella spp
Pseudomonas aeruginosa

Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn

Resistente soorten

Gram-positieve aeroben

Coccen en bacillen

Gram-negatieve aeroben

Branhamella catarrhalis
Brucella spp
Burkholderia cepacia
Burkholderia pseudomallei
Campylobacter spp
Chryseobacterium meningosepticum
Legionella spp
Morganella spp
Neisseria spp
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp
Vibrio cholerae El Tor

Anaeroben

Coccen en bacillen

Anderen

Mycobacteriën

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oxytetracycline

Er is geen informatie gepubliceerd over systemische absorptie van oxytetracycline na dermale applicatie. In een onderzoek bij konijnen met geperforeerde corneas werden oxytetracycline hydrochloride spiegels gemeten van 28 microgram/ml, in het waterig oogvocht, 30 minuten na een 5 minuten durend oogbad, met een oplossing van 5 mg/ml geneesmiddel.

Hydrocortison

Na lokale toediening van steroïden zijn verschillende maten van absorptie gemeld, met name bij toediening op grote oppervlakten en bij gebruik van occlusieve technieken, gedurende langere tijd. Corticosteroiden worden opgenomen in het waterige vocht, cornea, iris, chorion, wimpers en retina. Systemische absorptie treed op, maar is alleen significant bij hogere doseringen en bij uitgebreide therapie in kinderen.

Polymyxine-B

Polymyxine-B wordt niet geabsorbeerd in een meetbare hoeveelheid door intacte of kale huid. Het wordt slecht opgenomen in mucoze membranen. In een onderzoek bij konijnen werden 0,1 microgram/ml polymyxine concentraties gemeten in het waterige vocht en het glasachtig lichaam na 6 lokale applicaties van 0,25% polymyxine-B, elke 10 minuten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Oxytetracycline toegediend tijdens de dracht veroorzaakte viscerale afwijkingen en skeletafwijkingen bij honden. Topicale toediening van corticosteroiden aan drachtige dieren in hoge doseringen kan abnormaliteiten veroorzaken gedurende de foetale ontwikkeling, zoals bijvoorbeeld open gehemelte en intra-uteriene groeivertraging. Verder voegen preklinische gegevens geen relevante informatie toe aan de reeds bestaande klinische ervaring.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Vloeibare paraffine
Zachte witte paraffine.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Terra-Cortril met polymyxine-B, oogzalf wordt geleverd in aluminium tubes van 3,5 gram.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij de toediening van Terra-Cortril dient contaminatie van de tube met exsudaat van de geïnfecteerde plek te worden vermeden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 03543

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 06 oktober 2025.

NLD 25J06