

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Broxil 250 mg harde capsules
Broxil 500 mg harde capsules
Broxil 125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Broxil 250 mg harde capsule bevat 250 mg feneticilline (als feneticillinekalium).
Elke Broxil 500 mg harde capsule bevat 500 mg feneticilline (als feneticillinekalium).
Broxil 125 mg/5 ml orale suspensie bevat 25 mg feneticilline (als feneticillinekalium) per ml suspensie na toevoeging van water, zie rubriek 6.6.

Broxil suspensie bevat aspartaam, natrium en sorbitol.
Broxil suspensie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 20 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Broxil 250 mg en Broxil 500 mg: harde capsule
De harde capsules zijn ivoorwit met zwart, met op de ene zijde de opdruk "Broxil" en op de andere zijde de opdruk "250" respectievelijk "500 mg".

Broxil 125 mg/5 ml: poeder voor orale suspensie
Het poeder is lichtroze en na reconstitutie met water ontstaat een aangenaam smakende orale suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niet ernstige tot matig ernstige infecties veroorzaakt door voor feneticilline gevoelige micro-organismen, met name streptokokkeninfecties, zoals bij:

- bovenste luchtweginfecties zoals faryngitis
- onderste luchtweginfecties zoals pneumonie
- infecties van de huid en weke delen zoals impetigo of abscessen

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

Dosering

Bij niet ernstige infecties in goed doorbloede organen:

Volwassenen:
3 maal daags 250 mg (om de 8 uur).

Kinderen:
Kinderen tot 2 jaar gemiddeld één kwart en kinderen van 2-10 jaar gemiddeld de helft van de dosis voor volwassenen. De dosering per etmaal is weergegeven in de onderstaande tabel.

	kinderen 0-2 jaar	kinderen 2-10 jaar	volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar
Harde capsules			3 x 1 harde capsule à 250 mg
Orale suspensie 125 mg/5 ml	3 x 2,5 ml	3 x 5 ml	3 x 10 ml

Richtlijnen voor bijzondere doseringen

- Men kan bovenstaande dosering voor matig ernstige infecties opvoeren door de hoeveelheid Broxil per keer te verdubbelen en het aantal doses per 24 uur te verhogen tot maximaal 6 (om de 4 uur). Indien een hoge tot zeer hoge dosering gewenst is en de noodzaak voor een parenterale toediening niet of niet meer aanwezig is, kan men 3 tot 6 maal per etmaal 1 harde capsule à 500 mg geven.
- Voor het elimineren van infecties met β -hemolytische streptokokken in de keel wordt een kuur van 10 dagen aanbevolen.
- Ter preventie van polyarthritis rheumatica acuta geeft men gedurende lange tijd twee giften per dag: volwassenen 2 x 250 mg en kinderen 2 x 125 mg.

Ouderen

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moeten hoge doseringen Broxil met voorzichtigheid worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Bij voorkeur op een lege maag 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd.

Harde capsules: innemen met wat water, thee of limonade. De harde capsule in zijn geheel doorslikken.

Poeder voor orale suspensie:

Het poeder moet eerst worden gereconstitueerd met water, zie rubriek 6.6.

De maatbeker heeft maatstrepen voor 5 ml tot/met 15 ml; zet de maatbeker neer en vul deze tot aan het merkteken. Giet de orale suspensie in de mond en drink hierna nog wat vloeistof, zoals water of limonade.

Voor doseringen lager dan 5 ml dient de hoeveelheid afgemeten te worden met een spuitje.

Geadviseerd wordt om een spuitje en spuit-adapter mee te leveren. Draai de adapter op het flesje en zuig de suspensie op in het spuitje. Laat de patiënt de suspensie direct vanuit het spuitje innemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een of meer penicillinesoorten, voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Kruisovergevoeligheid met cefalosporinen in de anamnese.

Broxil suspensie bevat aspartaam en is gecontra-indiceerd bij kinderen met fenylketonurie (PKU) en zwangere vrouwen met fenylketonurie, indien de dagelijkse aspartaamconsumptie meer dan 45 mg aspartaam (= 25 mg fenylalanine) bedraagt.

Patiënten met fructose-intolerantie mogen geen Broxil suspensie gebruiken vanwege de aanwezigheid van sorbitol, zie ook rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat kruisovergevoeligheid met andere penicillines, cefalosporinen en andere β -lactam-antibiotica. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een historie van allergie, in het bijzonder op geneesmiddelen. Er bestaat kruisresistentie met andere penicillines. Kruisresistentie met cefalosporinen is ook mogelijk. Broxil is niet stabiel tegen stafylokokken- en gonokokken-penicillinase en niet werkzaam tegen Gram-negatieve staaftjes.

Langdurige behandeling met hoge dosering

De nieren, de lever en de hematologische status moeten gecontroleerd worden bij langdurige behandeling met hoge dosering. Voorzichtigheid is geboden wanneer zeer hoge doseringen penicillines gegeven worden, in het bijzonder bij een slechte nierfunctie, vanwege het risico op neurotoxiciteit.

Neutropenie

Neutropenie is gerapporteerd bij patiënten die Broxil ontvingen (zie rubriek 4.8). Tekenen van neutropenie omvatten koorts, rash en eosinofilie. Het controleren van het aantal leukocyten wordt aanbevolen bij langdurige behandeling met hoge doseringen.

Superinfectie

Door behandeling met penicillines, in het bijzonder bij langdurig gebruik, verandert de normale bacteriële flora wat kan leiden tot een superinfectie met penicillineresistente organismen, waaronder *Clostridium difficile*- of *Candida*-infecties. Bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van een antibioticum dient pseudomembraneuze colitis als diagnose overwogen te worden. Indien antibiotica-geassocieerde colitis optreedt dan moet onmiddellijk worden gestopt met het gebruik van Broxil, een arts worden geraadpleegd en een passende behandeling worden ingezet. Geneesmiddelen die de darmperistaltiek vertragen zijn in dat geval gecontra-indiceerd.

Diagnostische testen

Net als bij andere penicillines, kan Broxil een aantal diagnostische testen beïnvloeden, zoals het testen van glucose in de urine met kopersulfaat, directe antiglobuline (Coombs-)testen en een aantal testen voor urine en serumproteïnen. Penicillines kunnen testen, waarbij bacteriën gebruikt worden, beïnvloeden, bijvoorbeeld de Guthrietest waarbij *Bacillus subtilis* organismen gebruikt worden om fenylketonurie aan te tonen.

Kaliumgehalte

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of hartaandoening moeten hoge doseringen Broxil met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Waarschuwingen voor de hulpstoffen

Broxil suspensie bevat aspartaam (E951) en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met fenylketonurie. Bij homozygote patiënten met fenylketonurie moet de hoeveelheid fenylalanine die door aspartaam wordt geleverd, worden doorberekend in het voedingsvoorschrift.

Broxil suspensie bevat tevens natriumbenzoaat (E211) en sorbitol (E420) (zie rubriek 6.1). Broxil suspensie bevat circa 25 gram sorbitol per 100 ml. Elke doseereenheid van 5 ml levert circa 1,3 gram sorbitol.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bacteriostatische middelen

Broxil mag niet gelijktijdig met bacteriostatische middelen worden toegediend.

Tubulaire secretieremming door geneesmiddelen

Probenecide, fenylbutazon, oxyfenbutazon en in mindere mate acetylsalicylzuur, indometacine en sulfinpyrazon, kunnen de tubulaire secretie van feneticilline remmen, waardoor de halfwaardetijd van feneticilline wordt verlengd.

Antistollingsmiddelen

Net als andere breed spectrum bactericiden, kan feneticilline de protrombinetijd verlengen. Een gelijktijdige toediening van antibiotica, waaronder feneticilline, met antistollingsmiddelen, zoals acenocoumarol en fenprocoumon, kan de instelling van antistollingsmiddelen ontregelen. Aanpassing van de dosis van het antistollingsmiddel kan noodzakelijk worden.

Andere antibiotica

Feneticilline kan de werkzaamheid van tetracyclinen doxycycline, minocycline en tetracycline antagonistisch beïnvloeden. Daardoor moet de gelijktijdige toediening van deze middelen vermeden worden.

Orale tyfusvaccin

De toediening van feneticilline tegelijkertijd met het orale tyfusvaccin kan de werkzaamheid van het vaccin opheffen in de maag. Deze interactie is niet waargenomen bij de parenterale toediening.

Methotrexaat

Bij verscheidene penicillines wordt een opvallende verminderde klaring van intraveneus toegediende methotrexaat gerapporteerd.

Kalium gehalte

Bij patiënten die andere kaliumbevattende geneesmiddelen of kaliumsparende diuretica ontvangen, moeten hoge doseringen feneticilline met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die hoge doseringen Broxil en kaliumhoudende geneesmiddelen of kaliumsparende diuretica ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zwangerschap

Broxil kan, voor zover bekend, zonder gevaar voor de vrucht, overeenkomstig het voorschrift worden gebruikt in de zwangerschap.

Borstvoeding

Tijdens de zoogperiode is Broxil toegestaan. Met uitzondering van het risico van sensibilisatie is niets bekend over nadelige effecten voor de zuigeling.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid en het reactievermogen. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8. Bijwerkingen

De volgende frequenties zijn gebruikt voor de aanduiding van bijwerkingen:

zeer vaak $\geq 1/10$

vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$

soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$

zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

zeer zelden $< 1/10.000$

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed en lymfesysteemaandoeningen

Zeer zelden: tekort aan witte bloedcellen

Niet bekend: neutropenie (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: ernstige allergische verschijnselen met onder andere dyspnoe, zwelling van mond, keel of strottenhoofd, shock
Niet bekend: anafylactische reactie, anafylactische shock, overgevoeligheidsreacties (dyspnoe, zwelling van mond, keel of strottenhoofd)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hyperkaliëmie (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: diarree, misselijkheid en braken, pseudomembraneuze colitis, pijnlijke mond of tong, zwartharige tong

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: rash, typische allergische verschijnselen van het type I zoals (urticaria, en purpura)

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 Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Overdosering kan leiden tot maagdarmstelselaandoeningen en een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans. De behandeling dient symptomatisch plaats te vinden met het op peil houden van de vocht- en elektrolytenbalans. Na orale overdosering de patiënt zo mogelijk laten braken en water met actieve kool laten drinken en eventueel een osmotisch werkende laxans toedienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bèta-lactamasegevoelige penicillines, ATC-code: J01CE05

Werkingsmechanisme

Broxil bevat het maagzuurstabiele penicillinederivaat feneticillinekalium. Feneticilline behoort tot de penicillines. Penicillines remmen de synthese van de celwand doordat zij de celwand-synthetiserende eiwitten, de penicilline-bindende eiwitten (PBP's), remmen.

Feneticilline is een bacteriedodend smalspectrum penicilline, werkzaam tegen Gram-positieve staafjes en kokken en enkele Gram-negatieve kokken. Feneticilline is niet werkzaam tegen β -lactamase producerende micro-organismen. Feneticilline wordt geïnactiveerd door β -lactamasen van stafylokokken en gonokokken.

Relatie tussen PK/PD

Er zijn geen gegevens bekend betreffende de relatie tussen PK/PD.

Resistentiemechanismen

Resistentie voor feneticilline treedt op ten gevolge van de productie van β -lactamasen en gemodificeerde penicillinebindende eiwitten (PBPs).

Kruisresistentie

Feneticilline vertoont kruisresistentie met andere penicillinen, combinaties van β -lactam-antibiotica/ β -lactamaseremmers en cefalosporinen.

De MRC (minimale remmende concentratie) breekpunten voor feneticilline zijn volgens CLSI (voorheen NCCLS).

Organisme	Gevoeligheidsbreekpunten (mg/l)		
	Gevoelig (S)	Verminderd gevoelig (matige in-vitroactiviteit) (I)	Resistent (R)
<i>Enterobacteriaceae:</i>	≤ 8 mg/l	16 mg/l	≥ 32 mg/l
<i>Staphylococcus-soorten</i>	≤ 0,25 mg/l	-	≥ 0,5 mg/l
<i>Enterococcus-soorten</i>	≤ 8 mg/l	-	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus-soorten</i>	≤ 1 mg/l	2 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus-soorten*</i> (anders dan <i>S. pneumoniae</i>)	≤ 0,25 mg/l	0,5-4 mg/l	≥ 8 mg/l

* Een pneumokokken-isolaat dat gevoelig is voor penicilline, kan beschouwd worden als zijnde gevoelig voor feneticilline.

De prevalentie van resistentie kan voor de geselecteerde stammen geografisch en in de tijd variëren en lokale informatie met betrekking tot resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij het behandelen van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies ingewonnen te worden als de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is, dat het gebruik van het middel voor ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

Normaal gevoelige soorten
<i>Staphylococcus-soorten - niet bèta-lactamase producerend</i>
<i>Enterococcus-soorten</i>
<i>Streptococcus-soorten*</i>
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Staphylococcus-soorten</i>
<i>Enterococcus-soorten</i>
<i>Haemophilus-soorten</i>
<i>Streptococcus-soorten*</i>
Soorten die van nature resistent zijn
<i>bèta-lactamase producerende micro-organismen</i>

* Anders dan *S. pneumoniae*. Een pneumokokken-isolaat dat gevoelig is voor penicilline, kan beschouwd worden als zijnde gevoelig voor feneticilline.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De eliminatie in de urine, die onafhankelijk is van de serumconcentratie of het farmacokinetisch model, is een maat voor de absorptie. Na orale toediening op een lege maag bedraagt deze $72,4 \pm 17\%$ van de toegediende dosis.

De C_{max} na een orale dosis van 250 mg wordt na ongeveer 1 uur bereikt en bedraagt circa 4 mg/l. De absorptie wordt negatief beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in de maag. Verdubbeling van de dosis geeft nagenoeg verdubbeling van de serumconcentraties.

Distributie

De binding aan serumeiwitten bedraagt 82%. Het distributievolume bedraagt 1,3 l/kg. Placentapassage is goed. In navelstrengbloed worden concentraties gemeten die lagen tussen 10% en 100% van de concentraties in het bloed van de moeder. Concentraties in moedermelk en liquor zijn niet bekend.

Biotransformatie

Van de oraal toegediende dosis wordt ongeveer 30% als metaboliet in de urine teruggevonden. De voornaamste metaboliet is het penicilloïnezuur van feneticilline.

Eliminatie

De halfwaardetijd (β -fase) is circa 0,77 uur. In een tijdsbestek van 0-12 uur na toediening wordt $49,8 \pm 12,3\%$ van een orale dosis in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden en $22,2 \pm 14,4\%$ wordt als penicilloïnezuur in de urine teruggevonden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Broxil 250 mg en Broxil 500 mg

Capsule-inhoud: magnesiumstearaat (E470B)

Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)

Inktpdruk: schellak (E904), titaniumdioxide (E171) en plantaardige koolstof (E153)

Broxil 125 mg/5 ml

aspartaam (E951) (15 mg/5 ml overeenkomend met 8,3 mg fenylalanine per 5 ml)

natriumchloride

watervrij natriumcitraat

dinatriumedetaat

natriumbenzoaat (E211)

conchenillerood A (E124)

sorbitol (E420)

smaakstoffen: banaan, passievrucht, chocolade, pepermint

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Broxil 250 mg en 500 mg: 36 maanden

Broxil 125 mg/5 ml: 36 maanden

De gereconstitueerde Broxil 125 mg/5 ml orale suspensie moet in de koelkast (2-8°C) bewaard worden en is dan 14 dagen houdbaar. Bewaar de fles met de bereide orale suspensie in de buitenverpakking. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar Broxil 250 mg en 500 mg harde capsules, Broxil 125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie in de buitenverpakking in de koelkast (2-8°C).

Stabiliteitsdata tonen aan dat Broxil 250 mg en 500 mg harde capsules buiten de koelkast stabiel zijn gedurende 15 dagen, mits bewaard beneden 25 °C.

Stabiliteitsdata tonen aan dat de ongeopende Broxil 125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie buiten de koelkast stabiel is gedurende 1 maand, mits bewaard beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van de gereconstitueerde Broxil orale suspensie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Broxil 250 mg en Broxil 500 mg

Verpakking van 20 (2x10) harde capsules in PVC/PCTFE/Alu-blisterverpakking.

Broxil 125 mg/5 ml

Bruine glazen fles met 30 gram poeder voor orale suspensie.

De bijgeleverde maatbeker kan doseren in hoeveelheden van respectievelijk 5 ml tot/met 15 ml.

Voor lagere doseringen dient een spuitje meegeleverd te worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Reconstitutie van Broxil suspensie:

Het poeder goed loskloppen en daarna 80 ml water toevoegen. Goed schudden zodat 100 ml suspensie ontstaat. De bereide orale suspensie steeds voor gebruik goed schudden.

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

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Nederland
+31 36 547 4091
ace@ace-pharm.nl

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Broxil 250 mg harde capsules:	RVG 04959
Broxil 500 mg harde capsules:	RVG 09101
Broxil 125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:	RVG 02672

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Broxil 250 mg harde capsules:	30 juni 1965 / 3 juni 2022
Broxil 500 mg harde capsules:	03 juni 1982 / 3 juni 2022
Broxil 125 mg/5 ml poeder voor orale suspensie:	24 april 1968 / 3 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijzigingen betreffen rubrieken 6.3, 6.4 en 9: 20 oktober 2023.