

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXCEDRIN, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 250 mg acetylsalicylzuur, 250 mg paracetamol en 65 mg cafeïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, langwerpige filmomhulde tablet met de letter “E” aan een kant gegrift.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EXCEDRIN is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de acute behandeling van hoofdpijn en aanvallen van migraine met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (18 jaar en ouder)

Voor hoofdpijn:

De gebruikelijke aanbevolen dosering is 1 tablet; een bijkomende tablet kan worden ingenomen met 4 tot 6 uur tussen de doses. In geval van ernstigere pijn, kunnen 2 tabletten ingenomen worden. Indien nodig kunnen nog eens 2 bijkomende tabletten worden ingenomen met 4 tot 6 uur tussen de doses.

EXCEDRIN is bestemd voor episodisch gebruik gedurende hoogstens 4 dagen voor hoofdpijn.

Voor migraine:

Neem 2 tabletten in als er symptomen optreden. Neem zo nodig nog eens 2 tabletten in met 4 tot 6 uur tussen de doses.

EXCEDRIN is bestemd voor episodisch gebruik gedurende hoogstens 3 dagen voor migraine.

Zowel voor hoofdpijn als voor migraine moet de inname worden beperkt tot 6 tabletten in 24 uur. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt gedurende een langere periode of in een hogere dosering zonder eerst een arts te raadplegen (zie rubriek 4.4).

Drink een vol glas water bij elke dosis.

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en de doeltreffendheid van EXCEDRIN werden niet onderzocht bij kinderen en adolescenten. Gebruik van EXCEDRIN bij kinderen en adolescenten wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Op grond van algemene medische beschouwingen is voorzichtigheid geboden bij ouderen, vooral bij oudere patiënten met een laag lichaamsgewicht.

Lever- en nierinsufficiëntie

Het effect van een lever- of nierziekte op de farmacokinetiek van EXCEDRIN werd niet onderzocht. Gezien het werkingsmechanisme van acetylsalicylzuur en paracetamol zou dat de nier- of leverinsufficiëntie kunnen verergeren. Daarom is EXCEDRIN gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie of

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

ernstig nierfalen (bv. GFR <30 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3) en moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige lever- of nierinsufficiëntie (GRF > 30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten bij wie aanvallen van astma, bronchospasme, angio-oedeem, urticaria of acute rhinitis worden uitgelokt door acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale ontstekingsremmende middelen zoals diclofenac of ibuprofen.
- Actief maag- of darmulcus, maag-darmbloeding of -perforatie en bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptische ulceratie.
- Hemofilie of andere bloedingsstoornissen.
- Ernstig leverfalen of ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen (bv. GFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- Ernstig hartfalen.
- Inname van meer dan 15 mg methotrexaat per week (zie rubriek 4.5).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

- EXCEDRIN mag niet worden gebruikt samen met andere producten die acetylsalicylzuur of paracetamol bevatten.
- Zoals met andere behandelingen voor acute migraine moeten andere mogelijk ernstige neurologische aandoeningen worden uitgesloten vóór een verdachte migraine wordt behandeld bij patiënten die nog niet bekend staan als migrainelijders, en bij migrainelijders met atypische symptomen.
- Patiënten die braken bij > 20% van de migraineaanvallen of die het bed moeten houden bij > 50% van de migraineaanvallen mogen EXCEDRIN niet gebruiken.
- Als de migraine niet vermindert na de eerste dosis van 2 tabletten EXCEDRIN, moet de patiënt het advies van een arts vragen.
- Langdurig gebruik van welk type pijnstiller tegen hoofdpijn dan ook kan de hoofdpijn erger maken. Als deze situatie zich voordoet of vermoed wordt, moet men een arts raadplegen en moet de behandeling worden stopgezet. Bij patiënten met chronische hoofdpijn (15 dagen of meer per maand) met tegelijk overmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn gedurende meer dan drie maanden, moet worden gedacht aan medicatie-afhankelijke hoofdpijn (MAH). Daarom mag dit product niet worden gebruikt op meer dan 10 dagen per maand langer dan 3 maanden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een risico lopen op uitdroging (bv. door ziekte, diarree of voor of na een zware operatie).
- EXCEDRIN kan door zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

Door de aanwezigheid van acetylsalicylzuur:

- Het gelijktijdige gebruik van acetylsalicylzuur met andere systemische NSAID's, waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, moet worden vermeden omwille van mogelijke bijkomende ongewenste effecten (zie rubriek 4.5).
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EXCEDRIN bij patiënten met jicht, een verminderde nier- of leverfunctie, uitdroging, ongecontroleerde hypertensie en diabetes mellitus.
- Acetylsalicylzuur in lage doseringen vermindert de uitscheiding van urinezuur. Daarom kunnen patiënten die de neiging hebben om minder urinezuur uit te scheiden een jichtaanval krijgen.
- Acetylsalicylzuur staat erom bekend dat het natrium- en waterretentie veroorzaakt, wat hypertensie, congestief hartfalen en nierinsufficiëntie mogelijk kan verergeren.
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EXCEDRIN bij patiënten met ernstige glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD), aangezien acetylsalicylzuur hemolyse of hemolytische anemie kan induceren. Factoren die het risico op hemolyse kunnen verhogen zijn vb. hoge dosering, koorts of acute infecties.
- EXCEDRIN kan leiden tot een verhoogde bloedingsneiging tijdens en na heelkundige ingrepen (met inbegrip van lichte operaties zoals tandextractie) gezien het plaatjesaggregatieremmend effect van acetylsalicylzuur. Dit effect blijft ongeveer 4 tot 8 dagen na toediening duren.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- Acetylsalicylzuur zorgt ervoor dat bloedplaatjes minder samenklonteren en verlengt de bloedingstijd. Er kunnen hemorragische en hematologische bijwerkingen optreden die mogelijk ernstig kunnen zijn. Patiënten moeten elk ongebruikelijk bloedingssymptoom aan hun arts melden.
- EXCEDRIN mag niet worden ingenomen met anticoagulantia of andere geneesmiddelen die de plaatjesaggregatie remmen zonder het advies van een arts (zie rubriek 4.5). Patiënten met stoornissen van de hemostase moeten zorgvuldig worden gemonitord. Voorzichtigheid is geboden in geval van metrorragie of menorrhagie.
- EXCEDRIN moet onmiddellijk worden stopgezet als er een maag-darmbloeding of -ulceratie optreedt bij patiënten die dit geneesmiddel krijgen. Maag-darmbloeding, -ulceratie of -perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's en kunnen om het even wanneer tijdens de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale evenementen. Doorgaans hebben ze ernstigere gevolgen bij ouderen. Het risico op maag-darmbloeding kan toenemen met alcohol, corticosteroiden en NSAID's (zie rubriek 4.5).
- EXCEDRIN kan een bronchospasme uitlokken en een exacerbatie van astma (zogeheten intolerantie voor pijnstillers/analgetica-astma) of andere overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Risicofactoren zijn een bestaand bronchiaal astma, seizoengebonden allergische rhinitis, neuspoliepen, chronisch obstructief longlijden en chronische luchtweginfectie (vooral indien samen met allergische rinitisachtige symptomen). Dat geldt ook voor patiënten die allergische reacties vertonen (bv. huidreacties, jeuk, urticaria) op andere stoffen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij dergelijke patiënten (klaar staan voor een urgentie).
- EXCEDRIN mag niet worden gegeven aan kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, tenzij specifiek geïndiceerd, aangezien er een mogelijk verband bestaat tussen acetylsalicylzuur en het Reyesyndroom bij toediening aan kinderen en adolescenten. Het Reyesyndroom is een zeer zeldzame ziekte die de hersenen en de lever aantast en fataal kan zijn.
- Acetylsalicylzuur kan interfereren met schildklierfunctietests wegens fout lage concentraties van levothyroxine (T₄) of tri-iodothyronine (T₃) (zie rubriek 4.5).

Door de aanwezigheid van paracetamol:

- Een overdosis paracetamol kan mogelijk leverfalen veroorzaken, waardoor mogelijk een levertransplantatie nodig is, of tot de dood leiden. Een onderliggende leveraandoening verhoogt het risico op leverschade door paracetamol.
- Er moet rekening worden gehouden met de algemene verhouding tussen voordelen en risico's voordat het middel gebruikt wordt bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.
- Er zijn gevallen van leverdisfunctie/leverfalen gemeld bij patiënten met een tekort aan glutathion, zoals bij patiënten die ernstig ondervoed zijn, anorexia hebben, een lage body mass index (BMI) hebben, chronisch zware drinkers zijn of septicemie hebben.
- Bij patiënten met een tekort aan glutathion kan het gebruik van paracetamol het risico op metabole acidose verhogen.
- Het risico op paracetamoltoxiciteit kan toenemen bij patiënten die andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of geneesmiddelen die enzymen van levermicrosomen induceren (bv. rifampicine, isoniazide, chlooramfenicol, hypnotica en anti-epileptica zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine)(zie rubriek 4.5).
- Patiënten moeten worden gewaarschuwd om geen andere producten die paracetamol bevatten gelijktijdig in te nemen, omwille van het risico op ernstige leverschade in geval van overdosering (zie rubriek 4.9).
- Inname van alcoholische dranken dient te worden vermeden wanneer men dit geneesmiddel inneemt want alcoholgebruik in combinatie met paracetamol kan leverschade veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Door de aanwezigheid van cafeïne:

- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van EXCEDRIN aan patiënten met jicht, hyperthyroïdie en ritmestoornissen.
- De patiënt moet het gebruik van cafeïnehoudende producten beperken bij inname van EXCEDRIN omdat te veel cafeïne zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid en soms een snelle hartslag kan veroorzaken.

Informatie over de hulpstoffen:

EXCEDRIN bevat 0,03 mg benzoëzuur per tablet. Benzoëzuur kan geelzucht bij pasgeboren (tot en met de leeftijd van 4 weken) verergeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die een combinatie bevatten van acetylsalicylzuur, paracetamol en cafeïne, mogen niet samen met andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gebruikt worden, waaronder acetylsalicylzuur en specifieke cyclo-oxygenase-2-remmers, want deze middelen kunnen het risico op bijwerkingen verhogen.

Interacties met andere stoffen die door elk individueel bestanddeel zouden kunnen worden veroorzaakt, zijn goed bekend en er zijn geen aanwijzingen dat dat niet het geval zou zijn bij gecombineerd gebruik. Er zijn geen interacties tussen acetylsalicylzuur en paracetamol die relevant zijn voor de veiligheid.

Acetylsalicylzuur (ASZ)

<i>Combinatie van acetylsalicylzuur met:</i>	<i>Mogelijk resultaat:</i>
Andere niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's)	Er is een hoger risico op maag-darmulcera en -bloedingen door synergetische effecten. Als concomitant gebruik noodzakelijk is, kan het gebruik van gastroprotectie waar geschikt worden overwogen voor de profylaxe van door NSAID's veroorzaakte maag-darmletsels. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Corticosteroiden	Er is een hoger risico op maag-darmulceratie of -bloeding door synergetische effecten. Het kan raadzaam zijn het gebruik van gastroprotectie te overwegen bij patiënten die ASZ en corticosteroiden innemen, vooral als ze ouder zijn. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Orale anticoagulantia (bv. coumarinederivaten)	ASZ kan het antistollingseffect verhogen. Klinische en laboratoriummonitoring van de bloedingstijd en de protrombinetijd is vereist. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Trombolytica	Er is een verhoogd risico op bloeding. Een behandeling met ASZ mag vooral niet worden gestart binnen 24 uur na toediening van alteplase bij patiënten met een acuut CVA. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Heparine & plaatjesaggregatieremmers (ticlopidine, clopidogrel, cilostazol)	Er is een verhoogd risico op bloeding. Klinische en laboratoriummonitoring van de bloedingstijd is vereist. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)	SSRI's kunnen invloed hebben op de stolling of de plaatjesfunctie bij concomitante inname met ASZ, wat in het algemeen leidt tot meer bloedingen en vooral maag-darmbloedingen. Daarom moet concomitant gebruik worden vermeden.
Fenytoïne	ASZ verhoogt de serumspiegels van fenytoïne; de serumfenytoïnespiegels moeten goed worden gemonitord.
Valproaat	ASZ remt het metabolisme van valproaat en kan dus de toxiciteit ervan verhogen; de valproaatspiegels moeten goed worden gemonitord.
Aldosteronantagonisten (spironolacton, canrenoaat)	ASZ kan hun activiteit verlagen door remming van de urinaire natriumexcretie; de bloeddruk moet goed worden gemonitord.
Lisdiuretica (bv. furosemide)	ASZ kan de activiteit van lisdiuretica verminderen door competitie en remming van de urinaire prostaglandines. NSAID's kunnen acuut nierfalen veroorzaken, vooral bij uitgedroogde patiënten. Als een diureticum wordt toegediend tegelijk met ASZ, moet worden gezorgd voor een adequate vochttoediening en moeten de nierfunctie en de bloeddruk worden gemonitord, vooral bij het starten van de diuretische behandeling.
Antihypertensiva (ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, calciumantagonisten)	ASZ kan hun werking verlagen door competitie en remming van urinaire prostaglandines. Deze combinatie kan leiden tot acute nierinsufficiëntie bij oudere of uitgedroogde patiënten. Het wordt aanbevolen de bloeddruk en de nierfunctie goed te monitoren bij de start van de behandeling en de patiënt

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

	moet regelmatig vocht krijgen. Bij combinatie met verapamil moet ook de bloedingstijd worden gemonitord.
Uricosurica (bv. probenecide, sulfinpyrazon)	ASZ kan de activiteit van uricosurica verminderen door remming van de tubulaire resorptie, wat leidt tot hoge plasmaspiegels van ASZ.
Methotrexaat ≤ 15 mg/week	Zoals alle NSAID's vermindert ASZ de tubulaire secretie van methotrexaat, waardoor de plasmaconcentraties en dus ook de toxiciteit van methotrexaat toenemen. Concomitant gebruik van NSAID's wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die worden behandeld met hoge doses methotrexaat (zie rubriek 4.3). Het risico op interacties tussen methotrexaat en NSAID's moet ook in beschouwing worden genomen bij patiënten die lage doses methotrexaat innemen, vooral patiënten met een gewijzigde nierfunctie. Als een gecombineerde behandeling noodzakelijk is, moeten de bloedcellen, de lever- en de nierfunctie worden gemonitord, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling.
Sulfonylureumderivaten en insuline	ASZ verhoogt hun glucoseverlagende effect; een zekere verlaging van de dosering van het antidiabeticum kan dus aangewezen zijn als hoge doses salicylaten worden gebruikt. Een frequentere controle van de bloedglucosewaarden wordt aanbevolen.
Alcohol	Er is een hoger risico op maag-darmbloeding; deze combinatie moet worden vermeden.

Paracetamol

<i>Combinatie van paracetamol met:</i>	<i>Mogelijk resultaat:</i>
Leverenzyminductoren en potentieel hepatotoxische stoffen (bv. alcohol, rifampicine, isoniazide, hypnotica en anti-epileptica zoals fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine)	Verhoogde toxiciteit van paracetamol die zou kunnen leiden tot leverbeschadiging, zelfs met overigens onschadelijke doses van paracetamol; daarom moet de leverfunctie worden gemonitord (zie rubriek 4.4). Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen.
Chlooramfenicol	Paracetamol kan het risico op verhoogde plasmaconcentraties van chlooramfenicol verhogen. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen.
Zidovudine	Paracetamol kan de tendens tot ontwikkeling van neutropenie versterken; daarom moet een hematologische bloedmonitoring worden verricht. Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen tenzij gemonitord door een arts.
Probenecide	Probenecide verlaagt de klaring van paracetamol; de dosering van paracetamol moet dus worden verlaagd bij combinatie met die stoffen. Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen.
Orale anticoagulantia	Herhaald gebruik van paracetamol gedurende meer dan een week verhoogt de antistollingseffecten. Sporadische doses van paracetamol hebben geen significant effect.
Propantheline en andere stoffen die leiden tot een vertraging van de maaglediging	Die stoffen vertragen de absorptie van paracetamol; snelle pijnstilling kan worden uitgesteld en verminderd.
Metoclopramide en andere stoffen die leiden tot een versnelling van de maaglediging	Die werkzame bestanddelen versnellen de absorptie van paracetamol met een toename van zijn doeltreffendheid en begin van pijnstilling.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Cholestyramine	Cholestyramine vermindert de absorptie van paracetamol; daarom mag cholestyramine niet worden gegeven binnen 1 uur na paracetamol als men een maximale pijnstilling wil verkrijgen.
----------------	---

Cafeïne

<i>Combinatie van cafeïne met:</i>	<i>Mogelijk resultaat:</i>
Slaapmiddelen (bv. benzodiazepines, barbituraten, antihistaminica enz.)	Concomitant gebruik kan het hypnotische effect verminderen of de anticonvulsieve effecten van barbituraten antagoneren. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen. Zo nodig zou de combinatie 's ochtends nuttiger kunnen zijn.
Lithium	Stopzetting van cafeïne verhoogt de serumlithiumspiegels, doordat cafeïne de renale klaring van lithium kan verhogen. Als cafeïne wordt stopgezet, kan het dus nodig zijn om de dosering van lithium te verlagen. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen.
Disulfiram	Alcoholisten die worden behandeld met disulfiram, moeten worden gewaarschuwd dat ze het gebruik van cafeïne moeten mijden om het risico te voorkomen op verergering van het alcoholabstinentiesyndroom als gevolg van excitatie van het hart- en vaatstelsel en de hersenen door cafeïne.
Stoffen van het efedrinetype	Hun combinatie kan de kans op afhankelijkheid verhogen. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen.
Sympathicomimetica of levothyroxine	Hun combinatie kan meer tachycardie veroorzaken door synergetische effecten. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen.
Theofylline	Concomitant gebruik kan de excretie van theofylline verminderen.
Antibiotica van het chinolontype (ciprofloxacine, enoxacine en pipemidinezuur), terbinafine, cimetidine, fluvoxamine en orale anticonceptiva	Verhoogde halfwaardetijd van cafeïne door remming van de hepatische cytochroom P450-weg; daarom moeten patiënten met leverstoornissen, hartritme stoornissen of latente epilepsie de inname van cafeïne vermijden.
Nicotine, fenytoïne en fenypropamolamine	Ze verminderen de eliminatiehalfwaardetijd van cafeïne.
Clozapine	Cafeïne verhoogt de serumspiegels van clozapine waarschijnlijk door interactie via farmacokinetische en farmacodynamische mechanismen. De serumspiegels van clozapine moeten worden gemonitord. Concomitant gebruik wordt dus niet aanbevolen.

Interactie met laboratoriumonderzoeken

- Hoge doseringen van ASZ kunnen invloed hebben op de resultaten van verschillende klinisch-chemische laboratoriumtests.
- De inname van paracetamol kan invloed hebben op de resultaten van urinezuur bij meting met de phosphotungstic acid-methode en op de glykemie bij meting met de glucoseoxidase/peroxidase methode.
- Cafeïne kan de effecten van dipyridamol en adenosine op de bloedstroom van het myocard keren en zo interfereren met de resultaten van myocard beeldvormingstesten (myocardial imaging tests). Het wordt aanbevolen geen cafeïne meer in te nemen ten minste 24 uur voor de test.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens het derde zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.3). Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

EXCEDRIN bij zwangere vrouwen. Er werd geen onderzoek bij dieren uitgevoerd met acetylsalicylzuur, paracetamol en cafeïne in combinatie (zie rubriek 5.3).

Acetylsalicylzuur

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/op de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico op miskraam en misvormingen van het hart en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het risico zou hoger zijn naarmate de dosering en de duur van de behandeling toenemen. Bij dieren is aangetoond dat toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese het verlies voor en na inplanting en de embryonale en foetale sterfte verhoogt. Bovendien werd een verhoogde incidentie gerapporteerd van allerhande misvormingen, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die een remmer van de prostaglandinesynthese kregen tijdens de organogenetische periode. Tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap mag acetylsalicylzuur niet worden gegeven, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur wordt gebruikt bij een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle remmers van de prostaglandinesynthese de volgende effecten hebben:

Op de foetus:

- cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige sluiting van de *ductus arteriosus* en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie die kan verergeren tot nierinsufficiëntie met *oligohydramnion*;

Op de moeder en de pasgeborene:

- op het einde van de zwangerschap, mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een plaatjesaggregatieremmend effect dat zelfs bij gebruik van zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties met daardoor uitstel of een langere duur van de arbeid.

Daarom is acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Paracetamol

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen geeft geen aanwijzingen van misvormingen noch van foeto-/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkeling bij kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien. Paracetamol kan tijdens de zwangerschap worden ingenomen als het klinisch noodzakelijk is, maar het middel dient zo kort mogelijk in de laagste effectieve dosis en in de geringst mogelijke frequentie te worden gebruikt.

Cafeïne

Het is bewezen dat de langdurige inname van grote hoeveelheden cafeïne een spontane abortus of vroeggeboorte kan uitlokken bij zwangere vrouwen. Uit niet-klinische studies is reproductietoxiciteit gebleken bij zeer hoge doses.

Borstvoeding

Salicylaat, paracetamol en cafeïne worden uitgescheiden in moedermelk. Gezien het cafeïnegehalte kan het gedrag van het zogende kind dat borstvoeding krijgt, erdoor worden beïnvloed (opwinding, slecht slaappatroon). Gezien het salicylaat is er ook een kans op bijwerkingen op de plaatjesfunctie van de zuigeling (kan een lichte bloeding veroorzaken) hoewel dergelijke bijwerkingen nog niet werden beschreven. Ook is er wat bezorgdheid bij gebruik van ASZ betreffende de mogelijke ontwikkeling van een Reyesyndroom bij zuigelingen. Daarom wordt EXCEDRIN niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Acetylsalicylzuur

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Er zijn aanwijzingen dat geneesmiddelen die cyclo-oxygenase/de prostaglandinesynthese remmen, de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen verstoren door een effect op de ovulatie. Dat is reversibel bij stopzetting van de behandeling.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u bijwerkingen opmerkt zoals duizeligheid of sufheid, mag u geen voertuig besturen of machines gebruiken. Licht uw arts zo snel mogelijk in.

4.8 Bijwerkingen

Vele van de onderstaande bijwerkingen zijn duidelijk dosisafhankelijk en variëren van de ene mens tot de andere.

Tabel 4-4 geeft een lijst van de bijwerkingen afkomstig van 16 klinische studies met enkele dosis omtrent de werkzaamheid en veiligheid van EXCEDRIN bij de behandeling van migraine, hoofdpijn of tandpijn geassocieerd met tandextractie, bij 4809 patiënten die met EXCEDRIN werden behandeld, en van spontane post-marketing meldingen. De in de tabel opgenomen bijwerkingen betreffen de bijwerkingen die tenminste mogelijk gerelateerd zijn aan de toediening van EXCEDRIN. Deze bijwerkingen worden per MedDRA-systeemorgaanklasse opgesomd in dalende volgorde van frequentie.

Voor de bijwerkingen gemeld via het spontane rapporteringssysteem kunnen de frequenties niet op betrouwbare wijze bepaald worden en zijn daarom niet bekend.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeemorgaanklasse en frequentie, gebruikmakend van volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), inclusief individuele meldingen en Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4-4 Bijwerkingen afkomstig van klinische studies en van spontane post-marketing meldingen

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Geprefereerde term
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Faryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Verlenging van de bloedingstijd, trombocytopenie, ecchymose
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid*, anafylactische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Verminderde eetlust
	Niet bekend	Natrium- en waterretentie
Psychische stoornissen	Vaak	Zenuwachtigheid
	Soms	Insomnia
	Zelden	Angstigheid, euforische stemming, spanning
	Niet bekend	Rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Tremor, paresthesie, hoofdpijn
	Zelden	Dysgeusie, aandachtsstoornissen, amnesie, abnormale coördinatie, hyperesthesie, sinushoofdpijn
	Niet bekend	Migraine, slapeloosheid

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Geprefereerde term
Oogaandoeningen	Zelden	Oogpijn, gezichtsstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
	Niet bekend	Tijdelijk gehoorverlies
Hartaandoeningen	Soms	Ritmestoornissen
	Niet bekend	Palpataties
Bloedvataandoeningen	Zelden	Flushing, perifere vaatlijden
	Niet bekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Epistaxis, hypoventilatie, neusloop
	Niet bekend	Bronchospasme
	Niet bekend	Dyspneu, astma
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, abdominaal ongemak
	Soms	Droge mond, diarree, braken
	Zelden	Oprispingen, winderigheid, dysfagie, orale paresthesiën, verhoogde speekselsecretie
	Niet bekend	Pijn in de bovenbuik, dyspepsie, buikpijn, maag-darmbloeding (met inbegrip van hoge maag-darmbloeding, maagbloeding, bloeding uit een maagulcus, bloeding uit een duodenumulcus, rectaal bloedverlies), maag-darmulcus (met inbegrip van maagulcus, duodenumulcus, groot darmulcus, peptisch ulcus), gastritis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverfalen, verhoogde leverenzymen, het Reye-syndroom (zie rubriek 4.3)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Hyperhydrosis, pruritus, urticaria
	Niet bekend	Erytheem, rash, agio-oedeem, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden	Musculoskeletale stijfheid, nekpijn, rugpijn, spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Renale disfunctie, verhoging van de urinezuurgehalten in het bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Vermoeidheid, zich zenuwachtig voelen
	Zelden	Asthenie, ongemak in de borstkas
	Niet bekend	Malaise, zich abnormaal voelen
Onderzoeken	Soms	Toegenomen hartslag

* waaronder rinitis.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

Er zijn geen aanwijzingen dat de omvang en het type bijwerkingen van de individuele stoffen toenemen of dat het spectrum breder is bij gebruik van de vaste combinatie zoals voorgeschreven.

Het verhoogde risico op bloeding kan 4-8 dagen aanhouden na de inname van acetylsalicylzuur. Zeer zelden ernstige bloeding (bv. hersenbloeding), vooral bij patiënten met een onbehandelde hypertensie en/of concomitante behandeling met anticoagulantia. In enkele gevallen kunnen die levensbedreigend zijn.

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

Van acetylsalicylzuur:

Symptomen van lichte salicylaatintoxicatie zijn duizeligheid, oorsuizen, doofheid, zweten, warme extremiteiten met snelle polsslag, nausea en braken, dehydratatie, hoofdpijn en verwardheid. Deze symptomen kunnen optreden bij plasmaconcentraties van 150 tot 300 microgram/ml. Die symptomen kunnen onder controle worden gebracht door de dosering te verlagen of de behandeling te onderbreken.

Een ernstigere intoxicatie treedt op bij concentraties hoger dan 300 microgram/ml. De symptomen van ernstige overdosering zijn hyperventilatie, koorts, rusteloosheid, ketose, respiratoire alkalose en metabole acidose. Depressie van het CZS kan leiden tot coma. Ook kunnen cardiovasculaire collaps en ademhalingsinsufficiëntie optreden.

Soms voorkomende symptomen zijn onder andere: hematemes, hyperpyrexie, hypoglykemie, hypokaliëmie, trombocytopenie, een verhoging van de verhouding INR/PT, intravasculaire coagulatie, nierfalen en niet-cardiaal longoedeem.

Symptomen van het centrale zenuwstelsel zoals verwardheid, desoriëntatie, coma en convulsies komen minder vaak voor bij volwassenen dan bij kinderen.

Behandeling van ernstige overdosering

De patiënt moet naar het ziekenhuis worden vervoerd en er moet onmiddellijk contact worden opgenomen met het Antigifcentrum.

Als vermoed wordt dat de patiënt het laatste uur meer dan 120 mg salicylaat/kg heeft ingenomen, moeten herhaalde doses actieve kool per os worden gegeven.

De plasmaconcentraties moeten worden gemeten bij patiënten die meer dan 120 mg salicylaat/kg hebben ingenomen, hoewel de ernst van de intoxicatie niet alleen kan worden bepaald op grond van de plasmaconcentraties. Er moet ook rekening worden gehouden met de klinische en biochemische gegevens.

Bij plasmaconcentraties van meer dan 500 microgram/ml (350 microgram/ml bij kinderen jonger dan 5 jaar) is intraveneuze toediening van natriumbicarbonaat doeltreffend bij het verwijderen van salicylaat uit het plasma. Geforceerde diurese mag niet als enige behandeloptie toegepast worden, want dit verhoogt de uitscheiding van salicylaat niet en kan mogelijk een longoedeem veroorzaken.

Hemodialyse en hemoperfusie zijn de beste methoden als de plasmasalicylaatconcentratie hoger is dan 700 microgram/ml of lager bij kinderen en ouderen of als er een ernstige metabole acidose is.

Van Paracetamol:

Een overdosering (> 10 g in het totaal bij volwassenen en > 150 mg/kg in één maal) kan cytolyse van de lever veroorzaken, die kan leiden tot een volledige en onomkeerbare necrose (leverfalen, metabole acidose, nierinsufficiëntie) en uiteindelijk tot coma en mogelijk de dood, of er kan levertransplantatie nodig zijn. Minder vaak treedt een renale tubulaire acidose op.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Vroege tekenen van overdosering (zeer vaak nausea, braken, anorexie, bleekheid, lethargie en zweten) treden doorgaans op binnen 24 uur.

Buikpijn kan het eerste teken van leverbeschadiging zijn; leverbeschadiging is gewoonlijk niet duidelijk de eerste 24 tot 48 uur en manifesteert zich soms pas 4 tot 6 dagen na de inname. Leverschade bereikt meestal het maximum tussen 72 en 96 uur na inname. Abnormaal glucosemetabolisme en metabole acidose kunnen optreden. Acut nierfalen met acute tubulaire necrose kan zich ontwikkelen, zelfs in de afwezigheid van ernstige leverschade. Hartrimstoornissen en pancreatitis zijn gemeld.

Hoogrisicopatiënten zijn patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen krijgen zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine en sint-janskruid, patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik en patiënten in een slechte voedingstoestand.

Behandeling van overdosering

Een overdosering vereist dringende medische hulp, ook al zijn er geen symptomen van een overdosering aanwezig.

Als een overdosering wordt vermoed of bevestigd, vraag dan onmiddellijk advies aan het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) en verwijst de patiënt naar de spoedeisende hulpafdeling voor deskundige behandeling. Dit moet ook gebeuren bij patiënten die geen symptomen of tekenen van een overdosering vertonen omdat het risico bestaat op vertraagde leverschade.

Als vermoed wordt dat de patiënt het laatste uur meer dan 150 mg paracetamol/kg heeft ingenomen, moeten herhaalde doses actieve kool per os worden gegeven. Als echter acetylcysteïne of methionine oraal moet worden gegeven, is het beter om de actieve kool uit de maag te verwijderen om te voorkomen dat deze de absorptie van het antidotum vermindert.

Antidota

N-acetylcysteïne moet zo snel mogelijk na de ingestie intraveneus of per os worden toegediend. Dit is het doeltreffendst de eerste 8 uur na inname van de overdosis. Het effect van het antidotum neemt daarna geleidelijk af. Niettemin is aangetoond dat een behandeling tot 24 uur na inname en zelfs nog later nog steeds gunstige effecten heeft.

Methionine is het doeltreffendst binnen 10 uur na inname van de overdosis paracetamol. Leverbeschadiging is frequenter en ernstiger als de behandeling met methionine meer dan 10 uur na de inname wordt gestart.

De orale absorptie kan worden verminderd door braken of actieve kool.

Van cafeïne:

Frequente symptomen zijn epigastrische pijn, braken, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, insomnia, opwinding, spiertrekkingen, verwardheid, beven en convulsies. Na een hoge inname van cafeïne kan hyperglykemie optreden. Cardiale symptomen zijn tachycardie en hartrimstoornissen. De symptomen worden onder controle gebracht door de inname van cafeïne te verlagen of stop te zetten.

Als klinisch significante symptomen van een overdosis cafeïne optreden met dit medicijn, zou de ingenomen hoeveelheid in verband worden gebracht met ernstige aan paracetamol gerelateerde levertoxiciteit.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere pijnstillers en koortswerende middelen; salicylzuur en derivaten, ATC-code: N02B A51.

Werkingsmechanisme

Acetylsalicylzuur heeft pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen, vooral door remming van de biosynthese van prostaglandines en tromboxanen uit arachidonzuur door irreversibele acetylering van cyclo-oxygenase (COX)-enzymen.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Paracetamol heeft pijnstillende en koortswerende eigenschappen, maar remt de plaatjesaggregatie niet, in tegenstelling tot acetylsalicylzuur.

Toevoeging van cafeïne verhoogt de antinociceptieve effecten van acetylsalicylzuur en paracetamol.

Farmacodynamische effecten

Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur is een ontstekingsremmer, hoofdzakelijk door remming van de ontstekingsmediatoren via de remming van cyclo-oxygenase in de perifere weefsels. Deze onderdrukking van de cyclo-oxygenaseroute in de perifere weefsels kan mogelijk leiden tot de primaire bijwerking ervan, namelijk maagirritatie.

Lage doses acetylsalicylzuur hebben een invloed op de bloedplaatjesaggregatie door onomkeerbare remming van de cyclo-oxygenase van de bloedplaatjes (COX-1). Dit effect houdt even lang aan als de levensduur van het bloedplaatje en verhindert de vorming van de stollingsfactor thromboxaan A₂. In hogere doses (meer dan 150-300 mg/dag) remt acetylsalicylzuur op omkeerbare wijze de vorming van prostaglandine I₂ (prostacycline) afhankelijk van de cyclo-oxygenase in de endotheelcellen. Prostaglandine I₂ is een arteriële vasodilatator die de plaatjesaggregatie remt. Er is evenwel geen enkel bewijs dat aspirine bij de mens trombose is.

Paracetamol

Voor paracetamol werden centrale werkingsmechanismen voorgesteld en de perifere weefsels kunnen op een andere manier beïnvloed worden. Voor de prostaglandinen die het maag-darmkanaal beschermen, werd enkel een licht remmend effect door paracetamol gemeld.

Cafeïne

Cafeïne verhoogt het analgetische effect van paracetamol en van acetylsalicylzuur, en verkort de tijd tot het analgetische effect optreedt.

Migrainestudies

De werkzaamheid van EXCEDRIN tabletten bij de behandeling van acute migraineaanvallen werd bevestigd in 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met enkelvoudige doses en 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde, vergelijkende studies met 2 doses, één versus ibuprofen 400 mg en de andere versus sumatriptan 50 mg. In deze studies bestond een enkelvoudige dosis EXCEDRIN uit 2 tabletten (500 mg acetylsalicylzuur, 500 mg, paracetamol, 130 mg cafeïne).

In 3 placebo-gecontroleerde studies was EXCEDRIN superieur ten opzichte van placebo in het verminderen van migrainepijnintensiteit tot mild of geen, 2 uur na het toedienen van de dosis in de met geneesmiddel behandelde groep. Het begon migrainesymptomen, zoals migrainepijn te verlichten binnen 30 minuten.

In een placebo- en actief gecontroleerd onderzoek werd EXCEDRIN vergeleken met ibuprofen (2 tabletten ibuprofen van 200 mg) bij de behandeling van migraine. Er werd aangetoond dat Excedrin een significant grotere pijnverlichting biedt dan ibuprofen vanaf 2 uur na het toedienen van de dosis en dat het 20 minuten sneller een klinisch betekenisvolle pijnverlichting biedt.

In een andere placebo- en actief gecontroleerde pilotstudie werd EXCEDRIN vergeleken met sumatriptan 50 mg en placebo voor de vroege behandeling van migraine. In deze studie werd aangetoond dat EXCEDRIN significant meer effectief was dan sumatriptan 50 mg in het verminderen van migrainepijnintensiteit gedurende de 4 uur durende behandelperiode. Voor deze variabele was sumatriptan 50 mg superieur ten opzichte van placebo, maar niet op een statistisch significant niveau.

In een afzonderlijk placebo- en actief gecontroleerd postmarketingonderzoek is niet aangetoond dat EXCEDRIN niet-inferieur was aan sumatriptan 100 mg. Bij de acute behandeling van migraine bood EXCEDRIN echter verlichting van pijn en symptomen gedurende 24 uur.

EXCEDRIN is doeltreffend gebleken bij het verlichten van migrainesymptomen zoals hoofdpijn, nausea, overgevoeligheid voor licht en geluid en functionele beperkingen.

Hoofdpijnstudies

De doeltreffendheid van EXCEDRIN tabletten werd onderzocht in 4 onafhankelijke, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde, vergelijkende (versus paracetamol 1000 mg) crossoverstudies bij de

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

behandeling van episodische spanningshoofdpijn. In alle studies was EXCEDRIN wat de intensiteit van de pijn en de pijnverlichting betreft gedurende de hele observatieperiode steeds doeltreffender dan placebo en de vergelijkingsproducten (monosubstanties).

In een andere multicentrische, dubbelblinde, klinische studie bij spanningshoofdpijn werd de snelheid van pijnstilling vergeleken tussen EXCEDRIN, placebo en ibuprofen 400 mg. In die studie rapporteerden de patiënten die met EXCEDRIN werden behandeld een significant sterkere pijnstilling vanaf 15 minuten tot 4 uur dan de patiënten die met placebo werden behandeld. Dat effect was duidelijk zowel in termen van pijnstilling als in termen van responders.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Acetylsalicylzuur

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur volledig geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. Ongeveer 70% van een dosis acetylsalicylzuur komt onveranderd in de bloedsomloop terecht; de resterende 30% wordt tijdens de absorptie door de esterasen in het spijsverteringskanaal, de lever of het plasma gehydrolyseerd tot salicylzuur. De piekplasmaconcentratie van salicylaat wordt binnen 1 tot 2 uur bereikt met eenmalige doses. Voedingsmiddelen verminderen de snelheid, maar niet de mate van absorptie.

Distributie

Salicylzuur wordt uitgebreid verdeeld in alle lichaamsweefsels en lichaamsvloeistoffen, ook in het centrale zenuwstelsel (CZS). De hoogste concentraties worden aangetroffen in het plasma, de lever, de nierschors, het hart en de longen. Acetylsalicylzuur en salicylzuur binden zich gedeeltelijk aan serumeiwitten, en hoofdzakelijk aan albumine. De eiwitbinding van salicylaat is afhankelijk van de concentratie, m.a.w. niet-lineair. In lage concentraties (< 100 microgram/milliliter (mcg/ml)) is ongeveer 90% van plasmasalicylaat gebonden aan albumine, terwijl in hogere concentraties (> 400 (mcg/ml)) slechts 40-70% gebonden is.

Salicylzuur passeert de placenta en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Metabolisme

Acetylsalicylzuur wordt in het plasma tot salicylzuur gehydrolyseerd (met een halfwaardetijd van 15-20 minuten) zodat de acetylsalicylzuurconcentraties in het plasma 1-2 uur na de toediening in wezen niet aantoonbaar zijn. Salicylzuur wordt hoofdzakelijk geconjugeerd in de lever en vormt zo salicylurinezuur door conjugatie met glycine, salicylfenolglucuronide en salicylacetylglucuronide door conjugatie met glucuronzuur, en een aantal minder belangrijke metabolieten. Na een enkelvoudige dosis van 1 g acetylsalicylzuur bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd van salicylzuur ongeveer 6 uur. Het metabolisme van salicylaat is verzadigbaar, en de totale klaring van het lichaam vermindert bij hogere serumconcentraties doordat de lever maar in beperkte mate in staat is om zowel salicylurinezuur als fenolglucuronide te vormen. De halfwaardetijd van salicylaat varieert naargelang de dosering. Na toxische doses (10-20 gram (g)) kan de plasmahalfwaardetijd oplopen tot meer dan 20 uur.

Eliminatie

Salicylzuur en de metabolieten ervan worden via de nieren uitgescheiden. De uitscheiding via de nieren van het onveranderde geneesmiddel hangt af van de urine-pH. Wanneer de urine-pH stijgt van 5 naar 8, wordt een grotere fractie van de toegediende dosis geëlimineerd in de vorm van vrij salicylzuur, en de renale klaring van vrij salicylzuur gaat van < 5% naar > 80%. Na therapeutische doses wordt ongeveer 10% in de urine uitgescheiden als salicylzuur, 75% als salicylurinezuur, 10% als fenol- en 5% als acylglucuroniden van salicylzuur.

Paracetamol

Absorptie

Paracetamol wordt snel in het maagdarmkanaal geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties ongeveer 30 minuten tot 2 uur na inname worden bereikt.

Distributie

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

De plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar bij de gebruikelijke therapeutische concentraties, maar stijgt naarmate de concentraties stijgen.

Metabolisme

Het wordt in de lever gemetaboliseerd en in de urine uitgescheiden, vooral als glucuronide en sulfaat.

Een minder belangrijke gehydroxyleerde metaboliet die gewoonlijk in zeer kleine hoeveelheden in de lever wordt geproduceerd door oxidasen met gemengde functie en die gewoonlijk wordt ontgift door conjugatie met leverglutathion, kan zich mogelijk ophopen na een overdosering van paracetamol en leverbeschadiging veroorzaken.

Eliminatie

Minder dan 5% wordt als onveranderd paracetamol uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van ongeveer 1 tot 4 uur.

Cafeïne

Absorptie

Cafeïne wordt volledig en snel geabsorbeerd na orale toediening en bij nuchtere proefpersonen worden de piekconcentraties 5 tot 90 minuten na inname van de dosis bereikt. Er zijn geen aanwijzingen van een presystemisch metabolisme.

Distributie

Cafeïne verspreidt zich over alle lichaamsvochten. De gemiddelde plasma-eiwitbinding van cafeïne is 35%.

Metabolisme

Cafeïne wordt bijna volledig gemetaboliseerd door oxidatie, demethylering en acetylering en wordt in de urine uitgescheiden. De belangrijkste metabolieten zijn 1-methylxanthine, 7-methylxanthine en 1,7-dimethylxanthine (paraxanthine). Minder belangrijke metabolieten zijn 1-methylzuur en 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil (AMFU).

Eliminatie

Bij volwassenen gebeurt de eliminatie bijna geheel via het levermetabolisme.

Er bestaat bij volwassenen een aanzienlijke individuele variabiliteit van de eliminatiesnelheid. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 4,9 uur, met een bereik van 1,9-12,2 uur.

Combinatie

De hoeveelheid van elke stof in de combinatie van de drie werkzame bestanddelen is laag. Daarom is er geen verzadiging van de eliminatieprocessen met de daaruit voortvloeiende risico's van toegenomen halfwaardetijd en toxiciteit.

De farmacokinetische gegevens voor de vaste combinatie van acetylsalicylzuur, paracetamol en cafeïne zijn consistent met de farmacokinetische profielen die werden opgesteld met elke stof apart en met de combinatie van acetylsalicylzuur of paracetamol plus cafeïne.

Er zijn geen kritische medicamenteuze interacties tussen acetylsalicylzuur, paracetamol en cafeïne bekend en voor zover bekend is er ook geen hoger risico op interacties met andere geneesmiddelen bij gecombineerd gebruik. De bevindingen wat de farmacokinetiek van EXCEDRIN betreft waren zoals verwacht en er werden geen interacties tussen de 3 werkzame bestanddelen waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acetylsalicylzuur

Preklinische studies in dieren met acetylsalicylzuur tonen geen orgaan toxiciteit, behalve voor wat betreft effecten op de gastrointestinale mucosa en, bij hoge doses, nierschade. Acetylsalicylzuur is noch mutageen noch carcinogeen. Salicylaten hebben bij sommige diersoorten teratogene effecten bij toediening van doses die toxisch zijn voor het moederdier (bv. misvormingen van het hart en het skelet, defecten van de middellijn).

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Er zijn rapporten van inplantingsstoornissen, embryotoxische en foetotoxische effecten en stoornissen van het leervermogen bij de jongen na prenatale blootstelling.

Paracetamol

Preklinische data onthullen geen speciaal risico voor mensen bij therapeutisch relevante doses gebaseerd op conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniciteit.

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Overdosering kan leiden tot ernstige levertoxiciteit.

Cafeïne

Cafeïne blijkt geen mutageen of oncogeen risico te vertonen. In studies bij verschillende diersoorten (ratten, muizen, konijnen) werden zeer hoge doses cafeïne in verband gebracht met een stijging van het aantal aangeboren afwijkingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Microkristallijne cellulose (E 460)

Stearinezuur

Filmomhulling:

Hypromellose (E 464)

Titaandioxide (E 171)

Propyleenglycol

Benzoëzuur (E 210)

Carnaubawas (E 903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Moeilijk te openen door kinderen, witte opake of transparante blisterverpakkingen bestaande uit PVC/PCTFE/PVC met gelakte aluminiumfolie laminaat achterzijde.

Witte opake of transparante blisterverpakkingen bestaande uit PVC/PCTFE/PVC met gelakte aluminiumfolie niet-laminaat achterzijde.

Verpakkingsgrootten: 10, 16, 20 en 32 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingstypes en -grootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare B.V.
Van Asch van Wijckstraat 55G
3811 LP Amersfoort
Nederland

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

RVG 102780

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 10 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2-4.6, 4.8,-5.3 en 6.6: 5 augustus 2020