

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Excedryn, 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

Excedryn is geïndiceerd 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.

Excedryn 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.

Excedryn 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.

Drink een vol glas water bij elke dosis.

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en de doeltreffendheid van Excedryn werden niet onderzocht bij kinderen en adolescenten. Gebruik van Excedryn 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 Excedryn werd niet onderzocht. Gezien het werkingsmechanisme van acetylsalicylzuur en paracetamol zou dat de nier- of leverinsufficiëntie kunnen

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

verergeren. Daarom is Excedryn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een lichte tot matige lever- of nierinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur, paracetamol, cafeïne of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten bij wie aanvallen van astma, urticaria of acute rinitis 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.
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
- 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:

- Excedryn mag niet worden gebruikt samen met 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 Excedryn niet gebruiken.
- Als de migraine niet vermindert na de eerste dosis van 2 tabletten Excedryn, 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).
- Excedryn kan door zijn farmacodynamische eigenschappen de tekenen en symptomen van een infectie maskeren.

Door de aanwezigheid van acetylsalicylzuur:

- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Excedryn bij patiënten met jicht, een verminderde nier- of leverfunctie, uitdroging, ongecontroleerde hypertensie en diabetes mellitus.
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Excedryn 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.
- Excedryn kan leiden tot een verhoogde bloedingsneiging tijdens en na heelkundige ingrepen (met inbegrip van lichte operaties zoals tandextractie) gezien het plaatjesaggregatieremmende effect van acetylsalicylzuur, dat ongeveer 4 dagen na toediening blijft duren.
- Excedryn 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.
- Excedryn 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

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

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).

- Excedryn kan een bronchospasme uitlokken en een exacerbatie van astma (zogenoemde intolerantie voor pijnstillers/analgetica-astma) of andere overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Risicofactoren zijn een bestaand bronchiaal astma, seizoengebonden allergische rinitis, 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).
- Excedryn 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:

- Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Excedryn aan patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie of alcoholafhankelijkheid.
- 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). Patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholabusus lopen een bijzonder risico op leverbeschadiging (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). Paracetamol dient met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met alcoholafhankelijkheid.

Door de aanwezigheid van cafeïne:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 |

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

| | |
|---|--|
| | 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 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

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

| <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. |
| 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. |

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

| | |
|--|--|
| 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, hartritmestoornissen of latente epilepsie de inname van cafeïne vermijden. |
| Nicotine, fenytoïne en fenylpropanolamine | 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. Het wordt aanbevolen geen cafeïne meer in te nemen ten minste 24 uur voor de test.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Excedryn bij zwangere vrouwen. Er werd geen onderzoek bij dieren uitgevoerd met acetylsalicylzuur, paracetamol en cafeïne in combinatie (zie rubriek 5.3).

Acetylsalicylzuur

Gezien de aanwezigheid van acetylsalicylzuur in Excedryn is het gebruik ervan gecontra-indiceerd tijdens het 3e trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij gebruik tijdens de eerste 2 trimesters van de zwangerschap.

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/op de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens van 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 implantatie en de embryonale en foetale sterfte verhoogt. Bovendien werd een verhoogde incidentie gerapporteerd van allerlei 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);

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- 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

Volgens epidemiologische studies mag paracetamol onder normale therapeutische omstandigheden worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Toch mag het enkel worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's.

Cafeïne

Zwangere vrouwen krijgen de raad om hun inname van cafeïne tot een minimum te beperken, aangezien de beschikbare gegevens over het effect van cafeïne op de humane foetus wijzen op een potentieel risico.

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 Excedryn niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Acetylsalicylzuur

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 niet rijden 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 single-dose klinische studies omtrent de efficaciteit en veiligheid van EXCEDRIN in de behandeling van migraine, hoofdpijn of tandpijn geassocieerd met tandextractie, 4809 patiënten die met EXCEDRIN werden behandeld, en van spontane post-marketing meldingen. De in de tabel opgenomen bijwerkingen waren diegene die minstens mogelijk te wijten waren aan de toediening van EXCEDRIN, en worden opgesomd in dalende volgorde van frequentie volgens de MedDRA-systeemorgaanclassificatie.

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

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeemorgaanklasse en frequentie, en dit volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), 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 |
| Immuunsysteemaandoeningen | Niet bekend | Overgevoeligheid, anafylactische reacties |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zelden | Verminderde eetlust |
| 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 |
| Oogaandoeningen | Zelden | Oogpijn, gezichtsstoornissen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Soms | Tinnitus |
| Hartaandoeningen | Soms | Ritmestoornissen |
| | Niet bekend | Palpitaties |
| Bloedvataandoeningen | Zelden | Flushing, perifere vaatlijden |
| | Niet bekend | Hypotensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zelden | Epistaxis, hypoventilatie, neusloop |
| | Niet bekend | Dyspneu, asthma |
| Maag-darmstelselaandoeningen | Vaak | Nausea, abdominaal ongemak |
| | Soms | Droge mond, diarree, braken |
| | Zelden | Oprispingen, winderigheid, dysfagie, orale paresthesieën, verhoogde speekselsecretie |

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

| Systeemorgaanklasse | Frequentie | Geprefereerde term |
|--|-------------|---|
| | 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) |
| Lever- en galaandoeningen | Niet bekend | Leverfalen, verhoogde leverenzymen |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zelden | Hyperhydrosis, pruritus, urticaria |
| | Niet bekend | Erytheem, rash, agio-oedeem, erythema multiforme |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zelden | Musculoskeletale stijfheid, nekpijn, rugpijn, spierspasmen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Soms | Vermoeidheid, zich zenuwachtig voelen |
| | Zelden | Asthenie, ongemak in de borstkas |
| | Niet bekend | Malaise, abnormaal gevoel |
| Onderzoeken | Soms | Snellere hartslag |

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden 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:

| Voor België | Voor Luxemburg |
|--|---|
| Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be | Website: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html |

4.9 Overdosering

Van acetylsalicylzuur:

Symptomen van lichte salicylaatintoxicatie zijn duizeligheid, oorsuizen, doofheid, zweten, nausea en braken, hoofdpijn en verwardheid. Die kunnen optreden bij plasmaconcentraties van 150 tot 300 microgram/ml. Die symptomen kunnen worden gecontroleerd 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 een cardiovasculaire collaps en ademhalingsinsufficiëntie optreden.

Behandeling van ernstige overdosering

De patiënt moet naar het ziekenhuis worden gevoerd en er moet onmiddellijk contact worden opgenomen met het Antifgifcentrum.

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 kan worden bepaald louter 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.

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. Minder vaak treedt een renale tubulaire acidose op.

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; die laatste 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 een maximum 72 tot 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. Hartritimestoornissen en pancreatitis zijn gemeld.

Hoogrisicopatiënten zijn patiënten die enzyminducerende geneesmiddelen krijgen zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine en sint-janskruid, patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholabusus en patiënten die malnutritie vertonen.

Behandeling van overdosering

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 er echter acetylcysteïne of methionine door de mond moet worden gegeven, wordt de actieve kool best uit de maag verwijderd om te voorkomen dat hij de absorptie van het antidotum zou verminderen.

Antidota

N-acetylcysteïne moet zo snel mogelijk na de ingestie intraveneus of per os worden toegediend. Het is het doeltreffendst de eerste 8 uur na inname van de overdosis. Het effect van het antidotum neemt daarna

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

geleidelijk af. Nochtans werd 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 angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, insomnia, opwinding, spiertrekkingen, verwardheid en convulsies. Na een hoge inname van cafeïne kan hyperglykemie optreden. Cardiale symptomen zijn tachycardie en hartritme stoornissen. De symptomen worden onder controle gebracht door de inname van cafeïne te verlagen of stop te zetten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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.

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.

Migrainestudies

De doeltreffendheid van Excedryn tabletten bij de behandeling van acute migraineaanvallen werd bevestigd in 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met eenmalige 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 Excedryn uit 2 tabletten (500mg acetylsalicylzuur, 500mg, paracetamol, 130 mg cafeïne).

In 3 placebo-gecontroleerde studies was Excedryn APC superieur ten opzichte van placebo in het verminderen van migrainepijnintensiteit tot mild of geen, 2 uur na 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 Excedryn vergeleken met ibuprofen (2 tabletten ibuprofen van 200mg) in de behandeling van migraine. Er werd aangetoond dat Excedryn APC een significant grotere pijnverlichting biedt dan ibuprofen, 2 uur post-dose en dat het 20 minuten sneller een klinisch betekenisvolle pijnverlichting biedt.

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

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

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

Hoofdpijnstudies

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

De doeltreffendheid van Excedryn tabletten werd onderzocht in 4 onafhankelijke, multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde, vergelijkende (versus paracetamol 1.000 mg) crossoverstudies bij de behandeling van episodische spanningshoofdpijn. In alle studies was Excedryn steeds doeltreffender dan de placebo en de vergelijkingsproducten (monosubstanties) wat de intensiteit van de pijn en de pijnverlichting betreft gedurende de hele observatieperiode.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur wordt doorgaans snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening. Het wordt sterk gehydrolyseerd tot salicylaat in het maag-darmkanaal, de lever en het bloed en wordt dan verder gemetaboliseerd, vooral in de lever.

Paracetamol

Paracetamol wordt vlot in het maag-darmkanaal geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties ongeveer 30 minuten tot 2 uur na inname worden bereikt. Het wordt in de lever gemetaboliseerd en in de urine uitgescheiden, vooral als glucuronide en sulfaat. Minder dan 5% wordt als onveranderd paracetamol uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van ongeveer 1 tot 4 uur. De plasma-eiwitbinding is verwaarloosbaar bij de gebruikelijke therapeutische concentraties, maar stijgt naarmate de concentraties stijgen.

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 ontgiftigd door conjugatie met leverglutathion, kan zich ophopen na een overdosering van paracetamol en dan leverbeschadiging veroorzaken.

Cafeïne

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. De eliminatie gebeurt bij volwassenen bijna volledig door levermetabolisme.

Bij volwassenen is er een sterke individuele variabiliteit wat de snelheid van eliminatie betreft. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 4,9 uur met een spreiding van 1,9-12,2 uur. Cafeïne verspreidt zich over alle lichaamsvochten. De gemiddelde plasma-eiwitbinding van cafeïne is 35%.

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).

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 stroken 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 Excedryn 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 orgaantoxiciteit, 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). 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 of reproductietoxiciteit. Overdosering kan leiden tot ernstige levertoxiciteit.

Cafeïne

Preklinische data onthullen geen speciaal risico voor mensen gebaseerd op studies over genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductietoxiciteit. Bij hoge concentraties die toxisch zijn voor het moederdier, blijkt ook cafeïne in experimenteel onderzoek bij dieren teratogene effecten te hebben.

Er zijn geen preklinische gegevens relevant voor de voorschrijver buiten de informatie die te vinden is in andere relevante rubrieken van de SPK. Zie rubrieken 4.3 en 4.6 voor informatie over gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoeding bij de mens.

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.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige, 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 of -grootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v.

Site Apollo

Avenue Pascal, 2-4-6

B-1300 Wavre

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

BE352493

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2009

Datum van laatste verlenging: 12 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2016