

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Excedryn Migraine & Hoofdpijn, 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 Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn 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 Excedryn Migraine & Hoofdpijn werden niet onderzocht bij kinderen en adolescenten. Gebruik van Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn werd niet onderzocht. Gezien het werkingsmechanisme van acetylsalicylzuur en paracetamol zou dat de nier- of leverinsufficiëntie kunnen verergeren. Daarom is Excedryn Migraine & Hoofdpijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie en ernstig gestoorde lever- of nierfunctie (bv. GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3) en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een lichte tot matige lever- of nierinsufficiëntie (GFR > 30 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.4).

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, bronchospasme, angio-oedeem, urticaria of acute rinitis worden uitgelokt door acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale 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 of ernstige gestoorde nierfunctie (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:

- Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Excedryn Migraine & Hoofdpijn niet gebruiken.
- Als de migraine niet vermindert na de eerste dosis van 2 tabletten Excedryn Migraine & Hoofdpijn, 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 Migraine & Hoofdpijn 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 additieve bijwerkingen (zie rubriek 4.5).
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Excedryn Migraine & Hoofdpijn bij patiënten met jicht, een verminderde nier- of leverfunctie, uitdroging, ongecontroleerde hypertensie en diabetes mellitus.
- Een lage dosis acetylsalicylzuur 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 kan verergeren.
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Excedryn Migraine & Hoofdpijn bij patiënten met ernstige glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD), aangezien acetylsalicylzuur hemolyse of

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

hemolytische anemie kan induceren. Factoren die het risico op hemolyse kunnen verhogen zijn vb. hoge dosering, koorts of acute infecties.

- Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 tot 8 dagen na toediening blijft duren.
- Acetylsalicylzuur zorgt ervoor dat bloedplaatjes minder samenklonteren en verhoogt de bloedingstijd. Er kunnen hemorragische en hematologische bijwerkingen optreden die ernstig kunnen zijn. De patiënten moeten elk symptoom van een ongebruikelijke bloeding aan hun arts melden.
- Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn 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, corticosteroïden en NSAID's (zie rubriek 4.5).
- Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn 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 (T_4) of tri-iodothyronine (T_3) (zie rubriek 4.5).

Door de aanwezigheid van paracetamol:

- Een overdosis paracetamol kan leverinsufficiëntie veroorzaken, waardoor mogelijk een levertransplantatie uitgevoerd dient te worden, of wat tot de dood kan leiden. Een onderliggende leveraandoening verhoogt het risico op leverletsels 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 een gestoorde leverfunctie/leverinsufficiëntie gemeld bij patiënten met een tekort aan glutathion, met name bij die patiënten met ernstige ondervoeding, anorexia, een lage body mass index, chronische drinkers of bij septicemie.
- 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).
- Voorzichtigheid is geboden als paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA), met name bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis, ondervoeding en andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijv.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

chronisch alcoholisme), alsmede bij patiënten die maximale dagelijkse doses paracetamol gebruiken. Nauwgezette controle, inclusief meting van urinaire 5-oxoprolin, wordt aanbevolen.

Door de aanwezigheid van cafeïne:

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

Informatie over de hulpstoffen:

Excedryn Migraine & Hoofdpijn bevat 0,03 mg benzoëzuur per tablet. Benzoëzuur kan geelzucht bij pasgeboren (tot de leeftijd van 4 weken) verergeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die acetylsalicylzuur, paracetamol en cafeïne combineren, mogen niet samen met andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gebruikt worden, met name acetylsalicylzuur en specifieke cyclo-oxygenase-2-remmers, want ze 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	ASZ kan hun activiteit verlagen door remming van de urinaire

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

(spironolacton, canrenoaat)	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

<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.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

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.
Flucloxacilline	Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname geassocieerd is met metabole acidose met verhoogde anion gap, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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 antagoneeren. 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.
Sympathomimetica 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 (ciprofloxacin, enoxacin 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 fenypropolamine	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

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- 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

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 Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van acetylsalicylzuur leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag acetylsalicylzuur in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Indien acetylsalicylzuur wordt gebruikt door vrouwen die zwanger proberen te raken of zich in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap bevinden, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan acetylsalicylzuur worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met acetylsalicylzuur moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de *ductus arteriosus* en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven)

Bovendien kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Acetylsalicylzuur is daarom gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Paracetamol

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

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 ontwikkelingsstoornissen 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 Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Excedryn Migraine & Hoofdpijn in de behandeling van migraine, hoofdpijn of tandpijn geassocieerd met tandextractie, 4809 patiënten die met Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Excedryn Migraine & Hoofdpijn, 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.

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

Stysteemorgaanklasse	Frequentie	Geprefereerde term
----------------------	------------	--------------------

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Geprefereerde term
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Faryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Verlenging van de bloedingstijd, trombocytopenie, ecchymosen
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
Oogaandoeningen	Zelden	Oogpijn, gezichtsstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
	Niet bekend	Tijdelijk gehoorverlies
Hartaandoeningen	Soms	Ritmestoornissen
	Niet bekend	Palpitaties
Bloedvataandoeningen	Zelden	Flushing, perifere vaatlijden
	Niet bekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Epistaxis, hypoventilatie, neusloop
	Niet bekend	Bronchospasme
	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

Systemorgaanklasse	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), gastritis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverfalen, verhoogde leverenzymen, het Reyesyndroom (zie rubriek 4.3)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Hyperhydrosis, pruritus, urticaria
	Niet bekend	Erytheem, rash, agio-oedeem, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Musculoskeletale stijfheid, nekpijn, rugpijn, spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Gestoorde nierfunctie, verhoging van de urinezuurgehaltes in het bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Vermoeidheid, zich zenuwachtig voelen
	Zelden	Asthenie, ongemak in de borstkas
	Niet bekend	Malaise, abnormaal gevoel
Onderzoeken	Soms	Snellere hartslag

* waaronder rinitis.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

4.9 Overdosering

Van acetylsalicylzuur:

Symptomen van lichte salicylaatintoxicatie zijn duizeligheid, oorsuizen, doofheid, zweten, warme extremiteiten met snelle pols, nausea en braken, deshydratatie, 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.

Onder de weinig voorkomende symptomen kunnen we de volgende aanhalen: hematemes, hyperpyrexie, hypoglykemie, hypokaliëmie, trombocytopenie, een verhoging van de verhouding INR/PT, intravasculaire coagulatie, nierinsufficiëntie en niet-cardiaal longoedeem.

Centrale neurologische symptomen 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 gevoerd 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 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. Geforceerde diurese mag niet alleen toegepast worden, want dit verhoogt de uitscheiding van salicylaat niet en kan 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 een levertransplantatie nodig zijn. 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. Hartritmestoornissen en pancreatitis zijn gemeld.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

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

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 raad aan het Antigifcentrum en verwijst de patiënt naar de dichtstbijzijnde spoeddienst voor beheer en deskundige behandeling. Dit zou zelfs moeten gebeuren bij patiënten zonder symptomen of tekenen van overdosering vanwege het risico van 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 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 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 epigastrische pijn, braken, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid, insomnie, opwindings, spiertrekkingen, verwardheid, beven 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.

Klinisch significante symptomen van een overdosering van cafeïne treden pas op met dit product als de ingenomen hoeveelheid gepaard gaat met een ernstige levertoxiciteit door paracetamol.

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.

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 remming van de cyclo-oxygenaseroute in de perifere weefsels kan leiden tot de eerste bijwerking ervan, namelijk maagirritatie.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Lage doses acetylsalicylzuur hebben een invloed op de plaatjesaggregatie door onomkeerbare remming van de cyclo-oxygenase van de bloedplaatjes (COX-1). Dit effect houdt aan tijdens 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 trombogeen 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 van paracetamol gemeld.

Cafëïne

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

Migrainestudies

De doeltreffendheid van Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn uit 2 tabletten (500mg acetylsalicylzuur, 500mg paracetamol, 130 mg cafeïne).

In 3 placebo-gecontroleerde studies was Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn vergeleken met ibuprofen (2 tabletten ibuprofen van 200mg) in de behandeling van migraine. Er werd aangetoond dat Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn vergeleken met sumatriptan 50mg en placebo voor de vroege behandeling van migraine. In deze studie werd aangetoond dat Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn niet-inferieur was aan sumatriptan 100 mg. Bij de acute behandeling van migraine bood Excedryn Migraine & Hoofdpijn echter verlichting van pijn en symptomen gedurende 24 uur.

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

Hoofdpijnstudies

De doeltreffendheid van Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn 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 Migraine & Hoofdpijn, een placebo en ibuprofen 400 mg. In die studie rapporteerden de patiënten die met Excedryn Migraine & Hoofdpijn 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

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur volledig geresorbeerd 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 de 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 -vloeistoffen, ook in het centrale zenuwstelsel. 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 hoofdzakelijk 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 schommelt naargelang van de dosering. Als gevolg van 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 urinaire pH. Wanneer de urinaire 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%. In 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 vlot in het maag-darmkanaal geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties ongeveer 30 minuten tot 2 uur na inname worden bereikt.

Distributie

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 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 hoofdzakelijk via het levermetabolisme.

Er bestaat bij hen een aanzienlijke individuele variabiliteit van de eliminatiesnelheid. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 4,9 uur, met een interval 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 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 Migraine & Hoofdpijn 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). Er zijn rapporten van inplantingsstoornissen, embryotoxische en foetotoxische effecten en stoornissen van het leerproces 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 en 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

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

De 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 risico op 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

Kindveilige, witte ondoorzichtige of transparante blisterverpakkingen bestaande uit PVC/PCTFE/PVC met gelakte aluminiumfolie laminaat achterzijde.

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

Witte ondoorzichtige of transparante blisterverpakkingen bestaande uit PVC/PCTFE/PVC met kindveilige aluminiumfolie/polyethyleentereftalaat (PET) dubbellaagse achterzijde.

Verpakkingsgrootten: 10, 16, 20, 30 en 32 filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Haleon Belgium
Da Vincilaan 5
B-1930 Zaventem

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: 08/2024