**Richtlijnen**

**Paracetamol (orale en rectale toediening)**

|  |  |
| --- | --- |
| **INN** | Paracetamol |
| **ATC code** | N02BE01 |
| **Indicatie** | Symptomatische behandeling van pijn en koorts |

**Afkortingen**

CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

DCP: Decentralised Procedure

MRP: Mutual Recognition Procedure

PhVWP: Pharmacovigilance Working Party

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

SKP: Samenvatting van de kenmerken van het product

**Context**

* Deze richtlijnen voor paracetamol zijn opgesteld op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, Europese aanbevelingen en Europese vergunningaanvragen voor paracetamol. Dit document moet als referentie worden gebruikt bij nazicht van de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) van geneesmiddelen op basis van paracetamol, voor oraal en rectaal gebruik.
* De vergunninghouders worden eraan herinnerd dat de SKP en de bijsluiter voor het publiek moeten worden aangepast aan de actuele wetenschappelijke kennis, met inbegrip van de conclusies van beoordelingen en aanbevelingen, gepubliceerd op het Europese webportaal ([Wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, artikel 6 § 1 quater](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=1964032530&table_name=wet)).
* De veiligheidsinformatie, vermeld in rubriek 4.2 tot 4.9 van deze richtlijnen, wordt beschouwd als een minimum en moet worden opgenomen in de SKP en/of bijsluiter voor het publiek van alle betrokken geneesmiddelen.
* Dit document houdt rekening met de volgende Europese aanbevelingen over paracetamol:
* De aanbevelingen van de PhVWP over het gebruik van paracetamol bij ernstige leverinsufficiëntie en ernstige hemolytische anemie/G6PD deficiëntie (Ref.: [CMDh/PhWP/032/2011, september 2011](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Paracetamol/Paracetamol-Summary_of_Assessment_outcome.pdf)).

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur, concludeerde de PhVWP dat er onvoldoende evidentie was om een contra-indicatie te ondersteunen en formuleerde aanbevelingen voor rubriek 4.2 en 4.4 van de SKP.

* De PRAC-aanbeveling voor het signaal “Paracetamol - Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)” (Ref.: [EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf)).
* De PRAC-aanbeveling van september 2017 over het gelijktijdig gebruik van flucloxacilline met paracetamol en het risico van hoge anion gap metabole acidose ([Ref. EMA/PRAC/610975/2017, 12 October 2017](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-29-september-2017-prac-meeting_en.pdf)).
* De PRAC-aanbeveling van maart 2019 over het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap en de invloed op de neurologische ontwikkeling van het kind en op het urogenitale stelsel ([Ref. EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf)).
* Deze vermelding is ook van toepassing op geneesmiddelencombinaties die naast paracetamol, een of meer andere werkzame stoffen bevatten, tenzij er al striktere beperkingen gelden voor het gebruik van de combinatie tijdens de zwangerschap (zoals een contra-indicatie) in verband met de andere werkzame stof(fen). In dit laatste geval heeft de strengste beperking voorrang op de tekst die voor het signaal is aangenomen.

**Samenvatting van de productkenmerken (SKP)**

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

<Wanneer de sterkte/farmaceutische vorm niet is geschikt voor een bepaalde leeftijdscategorie, moet dit worden vermeld en kan er eventueel naar geschikte sterktes/doseringsvormen worden verwezen, bijvoorbeeld:

* Paracetamol 1000 mg (niet deelbaar): “Deze presentatie is bestemd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder (lichaamsgewicht > 50 kg).”
* Paracetamol 500 mg (niet deelbaar): “Deze presentatie is bestemd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.”>

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn en beperkt tot de periode waarin de symptomen aanwezig zijn.

**Dosering**

* Kinderen en adolescenten (lichaamsgewicht < 50 kg)[2,5]

De gebruikelijke dosis[[1]](#footnote-1) is 15 mg/kg per keer, tot maximaal 4 maal per dag.

Het toedieningsinterval moet minstens 4 uur bedragen. De maximale doses zijn 15 mg/kg per inname en 60 mg/kg/dag.

<Er moeten specifieke aanbevelingen worden toegevoegd voor elke doseringsvorm/sterkte, bij voorkeur uitgedrukt per leeftijdscategorie en lichaamsgewicht.

Voor vloeibare orale vormen (oplossingen, suspensies, siroop ...), wordt een pipet aanbevolen met een onderverdeling die nauwkeurig genoeg is, om de juiste dosis in functie van het lichaamsgewicht te kunnen toedienen.>

Volgende tabel uit “Nelson textbook of pediatrics” kan worden gebruikt om de doses te verifiëren.

|  |  |
| --- | --- |
| **Leeftijd** | **Lichaamsgewicht** |
| 0-3 maand | 3-6 kg |
| 3-6 maand | 6-8 kg |
| 6-12 maand | 8-10 kg |
| 12-24 maand | 10-13 kg |
| 2-4 jaar | 13-17 kg |
| 4-7 jaar | 17-23 kg |
| 7-9 jaar | 23-28 kg |
| 9-12 jaar | 28-40 kg |
| 12–15 jaar | 41-50 kg |

<Optioneel: Voor zuigelingen kan het gebruik van zetpillen worden overwogen wanneer orale toediening niet mogelijk is om klinische redenen.>

* Adolescenten en volwassenen (lichaamsgewicht > 50 kg)[1,5]

De gebruikelijke dosis is 500 mg tot 1 g per keer, zo nodig respectievelijk elke 4 of 6 uur te herhalen, tot 3 g per dag. In geval van meer intense pijn of koorts, kan de dagdosis worden verhoogd tot 4 g per dag.

Het toedieningsinterval moet minstens 4 uur bedragen. De maximale doses zijn 1 g per keer en 4 g per dag.

* Voor volwassenen die minder dan 50 kg wegen, is de maximale dagdosis 60 mg/kg/dag[3].
* Verminderde leverfunctie, chronisch alcoholgebruik[2,3]

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis worden verminderd of het doseringsinterval worden verlengd.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 2 g in de volgende situaties:

* leverinsufficiëntie,
* Syndroom van Gilbert (familiale niet-hemolytische geelzucht),
* chronisch alcoholgebruik.
* Nierinsufficiëntie[2]

In geval van matige en ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd.

|  |  |
| --- | --- |
| Glomerulaire filtratie | Dosis |
| 10 – 50 mL/min  | 500 mg elke 6 uur |
| < 10 mL/min  | 500 mg elke 8 uur |

<Wanneer de sterkte/farmaceutische vorm niet is geschikt voor toediening van een verminderde dosis, moet dit worden vermeld:

X is niet geschikt voor patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie, als een vermindering van de dosis nodig is. Andere meer geschikte farmaceutische vormen/sterktes moeten worden gebruikt.>

* Ouderen

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig. Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomen bij ouderen.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

< Ernstige leverinsufficiëntie en ernstige hemolytische anemie/G6PD-deficiëntie zijn geen contra-indicaties. De PhVWP heeft besloten dat er onvoldoende evidentie is, om een contra-indicatie te ondersteunen bij ernstige leverinsufficiëntie, ernstige hemolytische anemie/G6PD-deficiëntie bij gebruik van therapeutische doses, en houdt ook rekening met de veiligheid van alternatieven voor paracetamol in deze populaties. De PhVWP formuleerde aanbevelingen voor rubriek 4.2 en 4.4 van de SKP: een aangepaste dosering en duidelijke waarschuwingen over de potentiële risico's bij deze patiënten zijn meer geschikt en weerspiegelen de bestaande evidentie[2].>

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

* Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden. Langdurig gebruik, behalve onder medisch toezicht, kan schadelijk zijn[2].
* De maximale dosis mag in geen geval worden overschreden. Om het risico van een overdosis te vermijden, mogen geen andere paracetamol-bevattende producten gelijktijdig worden ingenomen[2].
* Het in eenmaal innemen van verschillende dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen; bewusteloosheid treedt daarbij niet altijd op. Toch moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen omwille van het risico van onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9)[2].
* Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen: leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert), acute hepatitis, nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik en zeer magere volwassenen (<50 kg). De dosering moet in deze gevallen worden aangepast (zie rubriek 4.2)[2,3].
* Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden, dehydratie en chronische ondervoeding (lage reserves van hepatisch glutathion) zijn ook risicofactoren voor het optreden van hepatotoxiciteit en kunnen de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen[2,3]. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden.
* Voorzichtigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt toegediend omwille van het verhoogde risico op hoge anion gap metabole acidose (HAGMA). Met name patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis of ondervoeding lopen een hoog risico op HAGMA, vooral als de maximale dagelijkse doses paracetamol worden gebruikt. Na gelijktijdige toediening van flucloxacilline en paracetamol wordt nauwlettende controle aanbevolen, waaronder de concentratie 5-oxoproline in de urine, om het optreden van zuur–base-aandoeningen, met name HAGMA, op te sporen. Als de behandeling met flucloxacilline wordt voortgezet na het stopzetten van de toediening van paracetamol, wordt aanbevolen om na te gaan dat er geen tekenen van HAGMA aanwezig zijn, aangezien de mogelijkheid bestaat dat het klinische beeld van HAGMA aanhoudt door het gebruik van flucloxacilline (zie rubriek 4.5).[11]
* Bij kinderen en adolescenten die worden behandeld met 60 mg/kg paracetamol per dag, is de combinatie met een ander koortswerend middel niet gerechtvaardigd, behalve in het geval van ineffectiviteit[2].
* Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paracetamol aan patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie en haemolytische anemie[2].
* Bij hoge koorts, of tekenen van secundaire infectie of voortduren van de klachten, moet een arts worden geraadpleegd[2].

< De guideline “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use” moet worden toegepast.>

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Sommige metabolieten van paracetamol zijn hepatotoxisch, en daarom kan gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) leiden tot hepatotoxische reacties, vooral bij gebruik van hoge doses paracetamol[7].

* **Colestyramine**

Colestyramine kan de absorptie van paracetamol verminderen. Als gelijktijdige toediening van paracetamol en colestyramine noodzakelijk is, dan moet paracetamol minstens 1 uur voor of 4 uren na de toediening van colestyramine worden ingenomen[2,4].

* **Enzyminductoren en alcohol**

Het risico van hepatotoxiciteit is mogelijk verhoogd bij gebruik van enzyminductoren zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidone, isoniazide, rifampicine en alcohol[1,2,4]. De maximale dagdosis mag bij deze patiënten zeker niet worden overschreden (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.9).

* **Probenicide**

Probenicide kan de klaring van paracetamol quasi halveren door remming van de conjugatie met glucuronzuur. Een verlaging van de dosis paracetamol moet worden overwogen bij gelijktijdige behandeling met probenicide[1,2,4].

* **Zidovudine**

Gelijktijdige toediening van paracetamol en zidovudine kan leiden tot neutropenie en hepatotoxiciteit. Het chronisch/veelvuldig gebruik van paracetamol bij patiënten die met zidovudine worden behandeld, moet worden vermeden. Wanneer chronisch gebruik van paracetamol en zidovudine noodzakelijk is, moeten de hoeveelheid witte bloedcellen en de leverfunctie worden gecontroleerd, in het bijzonder bij ondervoede patiënten[1,2,4].

* **Vitamine K-antagonisten**

Versterking van het effect van vitamine K-antagonisten kan optreden, vooral bij regelmatige inname van hoge doses paracetamol. In dit geval is een regelmatige controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen[1].

* **Lamotrigine**

Afname van de biologische beschikbaarheid van lamotrigine, met een mogelijke vermindering van het therapeutische effect, als gevolg van mogelijke inductie van het metabolisme in de lever[1,2,4].

* **Metoclopramide en domperidon**[1,2,4]

Versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.

* **Flucloxacilline**

Voorzichtigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname in verband wordt gebracht met hoge anion gap metabole acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).[11]

* **Interactie met diagnostische testen**

De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed door de fosforwolfraamzuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidasemethode [2].

* <Optioneel: **Hormonale anticonceptiva/oestrogenen**[7]

Vermindering van de paracetamol plasmaspiegel met mogelijk verminderde doeltreffendheid, als gevolg van inductie van het metabolisme.>

* <Optioneel: **Chlooramfenicol**[4,7]

Mogelijke versterking van de toxiciteit van chlooramfenicol, door remming van levermetabolisme.>

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

**Zwangerschap**

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen wijzen niet op misvorming of foetale/neonatale toxiciteit. Epidemiologische studies over de neurologische ontwikkeling van kinderen die in de baarmoeder aan paracetamol waren blootgesteld, laten geen eenduidig resultaat zien.

{Fantasienaam} kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer klinisch noodzakelijk, aan de laagst mogelijke effectieve dosis, voor een zo kort mogelijke periode en met de laagst mogelijke frequentie.[12]

**Borstvoeding**

Paracetamol en metabolieten wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van {Fantasienaam} worden geen effecten verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen.

{Fantasienaam} kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

**Vruchtbaarheid**

Er zijn geen adequate klinische gegevens beschikbaar over mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**[2]

Paracetamol heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

**4.8 Bijwerkingen**[1,2]

De bijwerkingen zijn weergegeven per orgaanklasse en volgens frequentie van optreden.

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen per frequentie:

zeer vaak (≥1/10)

vaak (≥1/100, <1/10)

soms (≥1/1.000, <1/100)

zelden (≥1/10.000, <1/1.000)

zeer zelden (<1/10.000)

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Systeem/orgaanklasse | zelden (≥1/10.000, <1/1.000) | zeer zelden (<1/10.000) | Frequentie niet gekend |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen |  | Thrombocytopenie[1,2], leukopenie[1,2], pancytopenie[1,2], neutropenie[1,2]hemolytische anemie[8,2], agranulocytose[1,2] | anemie[8,2] |
| Immuunsysteem-aandoeningen | allergische reacties[1,2] | allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen | anafylactische shock[1,2] |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Hoofdpijn[8,2], |  |  |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | buikpijn[8,2], diarree[8,2], nausea[8,2], braken[8,2], constipatie[8,2] |  |  |
| Lever- en galaandoeningen | gestoorde leverfunctie[8,2], leverfalen[8,2], levernecrose[8,2], icterus[8,2] | hepatotoxiciteit[8,2] | hepatitis[8,2] |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | pruritus[8,2], rash[1,2], zweten[1,2], angio-oedeem[1,2], urticaria[1,2] | zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld[10] |  |
| Nier- en urineweg-aandoeningen |  | steriele pyurie (troebele urine)[2] | nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulairenecrose) na langduriggebruik van hoge doses[9] |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen | duizeligheid[8,2], malaise[9] |  |  |
| Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties | overdosis en intoxicatie |  |  |

**4.9 Overdosering**[1,2,3,5]

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, jonge kinderen, lever- en/of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, chronische ondervoeding, bij gebruik van enzyminducerende middelen en bij zeer magere volwassenen (<50 kg).

<Optioneel: Patients on long term treatment with carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rifampicin, St John’s Wort or other drugs that induce liver enzymes, also have a higher risk for overdose.[7]>

De levertoxiciteit treedt dikwijls pas 24 tot 48 uur na de inname op. Overdosering kan fataal zijn. In geval van overdosering moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd, zelfs als er geen symptomen zijn.

**Symptomen**

Misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, buikpijn treedt gewoonlijk op binnen de eerste 24 uur.

Een sterke overdosering (vanaf 10 g bij volwassenen en 150 mg/kg bij kinderen) veroorzaakt ernstige levertoxiciteit, met hepatische cytolyse, resulterend in hepatocellulaire insufficiëntie, metabole acidose en encefalopathie, die kunnen leiden tot coma en dood. Tegelijkertijd zijn verhoogde spiegels van hepatische transaminasen (AST, ALT), lactaatdehydrogenase en bilirubine vastgesteld, in combinatie met een verlengde protrombinetijd (12 tot 48 uur na toediening).

De drempel voor levertoxiciteit kan zijn verlaagd bij aanwezigheid van hoger genoemde risicofactoren.

**Spoedprocedure**

* onmiddellijke hospitalisatie
* bloedafname, om de initiële paracetamol plasmaconcentratie te bepalen
* toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne, intraveneus of oraal, wanneer mogelijk binnen de 8 uren na inname
* toedienen van actieve kool binnen het uur na de inname
* symptomatische behandeling

**5.3. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen conventionele studies beschikbaar op basis van de momenteel aanvaarde normen voor de evaluatie van de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.[12]

* **Bijsluiter voor het publiek**

De bijsluiter voor het publiek moet worden opgesteld overeenkomstig de SKP.

Onder meer de volgende veiligheidsinformatie moeten worden toegevoegd:

* **Rubriek: 2. Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Geen alcohol gebruiken tijdens de behandeling met paracetamol.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Als het echt nodig is, mag u <productnaam> tijdens de zwangerschap gebruiken. Gebruik de laagst mogelijke dosering om de pijn of koorts te verminderen en gebruik het middel zo kort mogelijk. Neem contact op met uw <arts> <of> <vroedvrouw> als de pijn of koorts niet vermindert of als u het middel vaker moet innemen.[12]

* **Rubriek: 3. Hoe gebruikt u dit geneesmiddel?**

Er moet een arts worden geraadpleegd wanneer de pijn of koorts langer dan drie dagen aanhoudt.

* **Rubriek: 4. Mogelijke bijwerkingen**

Zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties zijn gemeld.

**Referenties**

1. MARTINDALE - The Complete Drug Reference (last access 17 Jan 2013)
2. “Paracetamol use at therapeutic doses in severe hepatic impairment or severe haemolytic anaemia - Summary of Assessment Outcome agreed by PhVWP in July 2011” Doc. Ref.: [CMDh/PhWP/032/2011 dd. September 2011](http://www.hma.eu/222.html)

[Public Assessment Report (UK/H/1253/1/DC) for Paracetamol Accord 500 mg Effervescent tablets](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con065551.pdf)

1. Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. BMJ. 2010 Dec 2;341
2. "Stockley's Drug Interactions." Ed. Baxter K London, UK: Pharmaceutical Press, 2008
3. [Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium](http://www.bcfi.be) 2013 [last access 17 Jan 2013]
4. Kristensen, D. M. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum. Reprod. 26, 235–244 (2011)
5. Final SmPC for paracetamol Basi (PT-H-618-01-DC)
6. Micromedex 2.0 online drug reference (last access 17 Jan 2013)
7. Farmacotherapeutisch Kompas [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, last access 17 Jan 2013]
8. [PRAC aanbeveling voor het signaal “Paracetamol - Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf)” (Ref.: EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014)
9. [PRAC aanbeveling van september 2017 over het gelijktijdig gebruik van flucloxacilline met paracetamol en het risico van hoge anion gap metabole acidose](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-29-september-2017-prac-meeting_en.pdf) (Ref. EMA/PRAC/610975/2017, 12 October 2017)
10. [PRAC aanbeveling van maart 2019 over het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap en de invloed op de neurologische ontwikkeling van het kind en op het urogenitale stelsel](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf) (Ref. EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019)
1. In MRP/DCP werd het volgende al goedgekeurd: “The recommended daily dose of paracetamol is 60 mg/kg/day which is divided into 4 or 6 administrations daily, i.e. 15 mg/kg every 6 hours or 10 mg/kg every 4 hours.” Bijgevolg is een gebruikelijke dosis van “10 mg/kg per keer, tot 6 maal per dag” ook aanvaardbaar. [↑](#footnote-ref-1)