

**Richtlijnen voor de SKP van specialiteiten met paracetamol  
(orale en rectale toediening)  
Datum herziening: 12.05.2026**

<b>INN</b>	Paracetamol
<b>ATC Code</b>	N02BE01
<b>Indication(s)</b>	Symptomatische behandeling van pijn en koorts

De markering geeft de secties aan die zijn gewijzigd ten opzichte van de vorige versie.

### Afkortingen

CMDh: Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human  
DCP: Decentralised Procedure  
G6PD: Glucose-6-phosphate dehydrogenase  
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 gebaseerd op gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, Europese aanbevelingen en Europese vergunningsaanvragen. Dit document dient als referentie voor de ontwikkeling of herziening van de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) en de bijsluiter van geneesmiddelen op basis van paracetamol voor oraal of rectaal gebruik.
- Vergunninghouders worden eraan herinnerd dat de productinformatie moet 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](#)).
- De informatie vermeld in de rubrieken 4.2 tot 4.9 wordt beschouwd als minimum veiligheidsinformatie die moet worden opgenomen in de SKP en/of de bijsluiter van alle betrokken geneesmiddelen.
- Het document houdt rekening met de volgende Europese aanbevelingen over paracetamol:
  - o De aanbevelingen van de PhVWP over het gebruik van paracetamol bij ernstige leverinsufficiëntie en ernstige hemolytische anemie/G6PD-deficiëntie (zie [CMDh/PhWP/032/2011, septembre 2011](#)).
  - o 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.
  - o De PRAC-aanbeveling van februari 2014 over het signaal "Paracetamol – Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) (zie [EMA/PRAC/65788/2014, 24 februari 2014](#)).
  - o 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 (zie [EMA/PRAC/157165/2019, 12-15 March 2019](#)).
  - o De PRAC-aanbeveling van november 2024 over het signaal "Metabole acidose met verhoogde aniongap (High Anion Gap Metabolic Acidose , HAGMA) als gevolg van pyroglutamineacidose" (zie [EMA/PRAC/294269/2024, 28-31 October 2024 PRAC](#)).
  - o De PRAC-aanbeveling van oktober 2024 voor PSUSA/00000703/202403 (chlorphenamine maleaat/paracetamol) over het gebruik bij patiënten met G6PD-deficiëntie en de update van rubriek 4.9 met informatie over gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC) na een paracetamol-overdosering.
- Deze richtlijnen zijn ook van toepassing op geneesmiddelencombinaties die naast paracetamol één of meer andere werkzame stoffen bevatten, tenzij er al striktere beperkingen gelden voor het gebruik van de combinatie. Bijvoorbeeld in het geval van een contra-indicatie tijdens de zwangerschap in verband met de andere werkzame stof(fen) heeft de strengste beperking voorrang op de tekst die voor het signaal is aangenomen ([EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019](#)).

## [Nota:

De richtlijnen moeten worden gelezen in samenhang met de SKP-richtlijn en de QRD-template.]

## Samenvatting van de kenmerken van het product (SKP)

### 4.1 Therapeutische indicaties

<Duidelijk de doelgroep vermelden waarvoor het product is geïndiceerd>.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Duur van de behandeling

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

Als de symptomen langer dan 3 dagen aanhouden of erger worden, of als er zich andere verschijnselen voordoen, moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld.

<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 met lichaamsgewicht > 50 kg (ongeveer 16 jaar en ouder).".
- Paracetamol 500 mg (niet-deelbaar): "Deze presentatie is bestemd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten met lichaamsgewicht > 33 kg (ongeveer 10 jaar en ouder).".

#### Dosering

<De dosering moet worden voorgesteld in een tabel. Zie voorbeelden hieronder.

Bij kinderen en adolescenten is de dosering bepaald in functie van hun lichaamsgewicht. De vermelde leeftijden zijn enkel bedoeld als aanwijzing.

<Voor oplossing/siroop/suspensie met 30 mg paracetamol/ml of 32 mg paracetamol/ml> :

Lichaamsgewicht (leeftijdsindicatie)	Enkele dosis	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis
3-4 kg (geboorte-1 maand)	15 mg/kg paracetamol	8 uur	45 mg/kg paracetamol
> 4 kg-33 kg (1 maand-10 jaar)	15 mg/kg paracetamol	6 uur	60 mg/kg paracetamol

<Voor tabletten/bruistabletten, 500 mg, deelbaar> :

Lichaamsgewicht (leeftijdsindicatie)	Enkele dosis [tablet]	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis [tabletten]
17-24 kg (4-8 jaar)	250 mg paracetamol (0,5 tablet)	6 uur	1000 mg paracetamol (2 tabletten)
25-32 kg (8-10 jaar)	250 mg paracetamol (0,5 tablet)	4 uur	1500 mg paracetamol (3 tabletten)
33-41 kg (10-12 jaar)	500 mg paracetamol (1 tablet)	6 uur	2000 mg paracetamol (4 tabletten)
42-50 kg (12-15 jaar)	500 mg paracetamol (1 tablet)	4 uur	3000 mg paracetamol (6 tabletten)
> 50 kg (15 jaar en volwassenen)	500 of 1000 mg (1 of 2 tabletten)	4 uur	3000 mg paracetamol (6 tabletten)

<Voor tabletten/bruistabletten, 1000 mg, deelbaar> :

Dit geneesmiddel bevat 1000 mg (1 g) paracetamol per <tablet><bruistablet>: neem geen 2 <tabletten><bruistabletten> tegelijk in.

Lichaamsgewicht (leeftijdsindicatie)	Enkele dosis [tablet]	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis [tabletten]
33-41 kg (10-12 jaar)	500 mg paracetamol (0,5 tablet)	6 uur	2000 mg paracetamol (2 tabletten)
42-50 kg (12-15 jaar)	500 mg paracetamol (0,5 tablet)	4 uur	3000 mg paracetamol (3 tabletten)
> 50 kg (15 jaar en volwassenen)	500 of 1000 mg (0,5 of 1 tablet)	4 uur	3000 mg paracetamol (3 tabletten)

<Voor tabletten/bruistabletten/capsules/granulaat, 500 mg (niet-deelbaar)>:

Lichaamsgewicht (leeftijdsindicatie)	Enkele dosis [tablet/zakje]	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis [tabletten/zakjes]
33-41 kg (10-12 jaar)	500 mg paracetamol (1 tablet/zakje)	6 uur	2000 mg paracetamol (4 tabletten/zakjes)
42-50 kg (12-15 jaar)	500 mg paracetamol (1 tablet/zakje)	4 uur	3000 mg paracetamol (6 tabletten/zakjes)
> 50 kg (15 jaar en volwassenen)	500 of 1000 mg (1 of 2 tablet/zakje)	4 uur	3000 mg paracetamol (6 tabletten/zakjes)

<Voor tabletten/bruistabletten/capsules/granulaat, 1000 mg (niet-deelbaar)>:

Dit geneesmiddel bevat 1000 mg (1 g) paracetamol per <tablet><bruistablet>: neem geen 2 <tabletten><bruistabletten><capsules><zakjes> tegelijk in.

Lichaamsgewicht (leeftijdsindicatie)	Enkele dosis [tablet/zakje]	Interval tussen doses	Maximale dagelijkse dosis [tabletten/zakjes]
> 50 kg (15 jaar en volwassenen)	1000 mg (1 tablet/zakje)	4 uur	3000 mg paracetamol (3 tabletten/zakjes)

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.>

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

- Pasgeborenen à terme (voldragen) (lichaamsgewicht < 4 kg) – orale formuleringen

De aanbevolen maximale dagdosis paracetamol is 45 mg/kg per dag, verdeeld over 3 toedieningen, wat overeenkomt met 15 mg/kg om de 8 uur.

<Er moet een verwijzing naar rubriek 4.4 worden toegevoegd wanneer de orale formulering hulpstoffen bevat die de dosering kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld propyleenglycol.>

- Pasgeborenen, kinderen en adolescenten (lichaamsgewicht 4-50 kg)<sup>[2,5]</sup>

De aanbevolen maximale dagdosis paracetamol is 60 mg/kg per dag, verdeeld over 4 of 6 toedieningen, wat overeenkomt met 15 mg/kg om de 6 uur, of 10 mg/kg om de 4 uur.

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

<Er moet een verwijzing naar rubriek 4.4 worden toegevoegd wanneer de orale formulering hulpstoffen bevat die de dosering kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld propyleenglycol.>

- Adolescenten en volwassenen (lichaamsgewicht > 50 kg)<sup>[1,5]</sup>

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. Het interval tussen twee toedieningen moet minstens 4 uur bedragen. In geval van meer intense pijn of koorts, kan de dagdosis worden verhoogd tot 4 g per dag. Dit kan uitsluitend op medisch advies en alleen wanneer er geen gelijktijdige risicofactoren aanwezig zijn.

### Bijzondere patiëntengroepen

De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 60 mg/kg/dag en mag 3000 mg per dag (3 g/dag) niet overschrijden in de volgende situaties:

- adolescenten en volwassenen met een lichaamsgewicht < 50 kg,
- bij lage reserves of een tekort aan hepatisch glutathion (bijvoorbeeld chronische ondervoeding, vasten, recent gewichtsverlies, anorexie en cachexie).<sup>[3]</sup>

#### **Verminderde leverfunctie, chronisch alcoholgebruik** <sup>[2,3]</sup>

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosis worden vermindert 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** <sup>[2]</sup>

In geval van matige of ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden vermindert.

Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)	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.">

<Voor niet-deelbare farmaceutische vormen van 1000 mg, moet dit worden vermeld:

"Dit geneesmiddel is niet geschikt voor patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie wanneer een dosisverlaging noodzakelijk is. Andere, meer geschikte farmaceutische vormen of sterktes moeten worden gebruikt.">

- Ouderen

Op basis van farmacokinetische gegevens is geen dosisaanpassing nodig.

Er moet wel rekening worden gehouden met gelijktijdige risicofactoren, waarvan sommige vaker voorkomen bij oudere patiënten en waarvoor een aanpassing van de dosering kan zijn vereist.

### **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<sup>[2]</sup>".>

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Langdurig of veelvuldig gebruik wordt afgeraden, tenzij onder medisch toezicht.<sup>[2]</sup>
- 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<sup>[2]</sup>.
- Het in eenmaal innemen van verschillende dagdoses kan de lever zeer ernstig beschadigen. Ook al treedt daarbij niet altijd bewusteloosheid op, moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen omwille van het risico van onomkeerbare leverschade (zie rubriek 4.9)<sup>[2]</sup>.
- Voorzichtigheid is geboden bij aanwezigheid van volgende risicofactoren die de drempel voor levertoxiciteit mogelijk verlagen (zie rubriek 4.2).<sup>[2,3]</sup> Bij deze patiënten mag de maximale dagdosis in geen geval worden overschreden en moet in sommige gevallen een aanpassing van de dosering worden overwogen:

- leverinsufficiëntie (waaronder het syndroom van Gilbert) of acute hepatitis,
  - nierinsufficiëntie,
  - chronisch alcoholgebruik,
  - volwassenen met een lichaamsgewicht < 50 kg,
  - gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden (zie rubriek 4.5),
  - glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)-deficiëntie of hemolytische anemie <sup>[2]</sup>,
  - lage reserves of een tekort aan hepatisch glutathion (bijvoorbeeld chronische ondervoeding, vasten, recent gewichtsverlies, anorexie en cachexie).
- Er zijn gevallen gemeld van metabole acidose met verhoogde aniongap (High Anion Gap Metabolic Acidose, HAGMA) als gevolg van pyroglutamineacidose bij patiënten met een ernstige ziekte zoals ernstige nierinsufficiëntie en sepsis, of bij patiënten met ondervoeding of andere bronnen van glutathiondeficiëntie (bijvoorbeeld chronisch alcoholisme) die gedurende langere tijd met paracetamol werden behandeld in therapeutische dosering of met een combinatie van paracetamol en flucloxacilline. Wanneer HAGMA als gevolg van pyroglutamineacidose wordt vermoed, wordt onmiddellijke stopzetting van het gebruik van paracetamol en nauwgezette controle aanbevolen. Meting van 5-oxoprolin in de urine kan nuttig zijn om pyroglutamineacidose vast te stellen als onderliggende oorzaak van HAGMA bij patiënten met meerdere risicofactoren.<sup>[11]</sup>
  - Het gebruik van alcoholische dranken tijdens de behandeling wordt afgeraden.
  - Paracetamol kan ernstige huidreacties veroorzaken, zoals acute veralgemeende exanthematische pustulose (AGEP), het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische huidnecrolyse (TEN), die fataal kunnen zijn. Patiënten moeten worden ingelicht over tekenen van ernstige huidreacties en het gebruik van het geneesmiddel moet worden stopgezet zodra er aanwijzingen zijn voor huiduitslag of andere tekenen van overgevoeligheid.
  - Bij langdurig gebruik, hoge doseringen of onjuist gebruik van pijnstillers bij patiënten met chronische hoofdpijn kan hoofdpijn optreden of verergeren. Deze mag niet worden behandeld met hogere doseringen van dit geneesmiddel. In dergelijke gevallen moet het gebruik van pijnstillers op medisch advies worden gestaakt.<sup>a</sup>
  - 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.
  - Bij hoge koorts, of tekenen van secundaire infectie of voortduren van de klachten, moet een arts worden geraadpleegd.<sup>[2]</sup>

< 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 waardoor gelijktijdige toediening met krachtige enzyminductoren (rifampicine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) kan leiden tot hepatotoxische reacties, vooral bij gebruik van hoge doses paracetamol<sup>[7]</sup>.

##### ▪ **Colestyramine**

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

##### ▪ **Enzyminductoren en alcohol**

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

##### ▪ **Probenicide**

<sup>a</sup> ANSM (FR): paracetamol shema commun (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/recommandations-relatives-a-la-redaction-des-projets-dannexes-de-lamm>).

Hoofdpijn door overmatig gebruik van analgetica en antimigrainemiddelen - Folia Pharmacotherapeutica 33, februari 2006 (<https://www.bcfi.be/nl/articles/1494?folia=1459>).

<https://www.msmanuals.com/professional/neurologic-disorders/headache/medication-overuse-headache#>

Fischer MA, Jan A. Medication-overuse Headache. [Updated 2022 Jul 4]. StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538150/>.

The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Ailani J et al. Headache. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.

Probenicid 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 probenicid<sup>[1,2,4]</sup>.

- **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.<sup>[1,2,4]</sup>
- **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<sup>[1]</sup>.
- **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<sup>[1,2,4]</sup>.
- **Metoclopramide en domperidon**<sup>[1,2,4]</sup>  
Versnelde resorptie van paracetamol in de dunne darm als gevolg van de versnelde maaglediging.
- **Flucloxacilline**  
Voorzichtigheid is geboden wanneer paracetamol gelijktijdig met flucloxacilline wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname is geassocieerd met metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamineacidose, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4)<sup>[11]</sup>.
- **Interactie met diagnostische testen**  
De toediening van paracetamol kan interfereren met de bepaling van het urinezuurgehalte in het bloed, door de fosforwolframuurmethode en de bepaling van de bloedglucose door de glucoseoxidase-peroxidase methode<sup>[2]</sup>.

#### 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. {Fantasiennaam} 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.<sup>[12]</sup>

##### Borstvoeding

Paracetamol en metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses van {Fantasiennaam} worden geen effecten verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen. {Fantasiennaam} 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<sup>[2]</sup>

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

#### 4.8 Bijwerkingen<sup>[1,2]</sup>

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 ( $\geq 1/10$ )
- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	zelden ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )	Frequentie niet gekend
Bloed- en lymfestelsel-		thrombocytopenie <sup>[1,2]</sup> ,	

aandoeningen		leukopenie <sup>[1,2]</sup> , pancytopenie <sup>[1,2]</sup> , neutropenie <sup>[1,2]</sup> hemolytische anemie <sup>[8,2]</sup> , agranulocytose <sup>[1,2]</sup>	
Immuunsysteem-aandoeningen	overgevoeligheid <sup>[1,2]</sup>	allergische reacties die stopzetten van de behandeling vereisen	anafylactische shock <sup>[1,2]</sup>
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn <sup>[8,2]</sup> ,		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	buikpijn <sup>[8,2]</sup> , diarree <sup>[8,2]</sup> , nausea <sup>[8,2]</sup> , braken <sup>[8,2]</sup> , constipatie <sup>[8,2]</sup>		
Lever- en galaandoeningen	gestoorde leverfunctie <sup>[8,2]</sup> , leverfalen <sup>[8,2]</sup> , levernecrose <sup>[8,2]</sup> , icterus <sup>[8,2]</sup>	hepatotoxiciteit <sup>[8,2]</sup>	hepatitis <sup>[8,2]</sup> verhoogde leverenzymen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			bronchospasme
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus <sup>[8,2]</sup> , rash <sup>[1,2]</sup> , zweeten <sup>[1,2]</sup> , angio-oedeem <sup>[1,2]</sup> , urticaria <sup>[1,2]</sup>	zeer zeldzame gevallen van ernstige huidreacties werden gemeld <sup>[10]</sup>	fixed eruption
Nier- en urineweg-aandoeningen		steriele pyurie (troebele urine) <sup>[2]</sup>	nefropathieën (interstitiële nefritis, tubulaire necrose) na langdurig gebruik van hoge doses <sup>[9]</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	duizeligheid <sup>[8,2]</sup> , malaise <sup>[9]</sup>		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Overdosis, intoxicatie		
Metabolisme- en voedingsstoornissen			metabole acidose met verhoogde anion gap <sup>[11]</sup>

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Metabole acidose met verhoogde anion gap

Er zijn gevallen van metabole acidose met verhoogde anion gap als gevolg van pyroglutamineacidose waargenomen bij patiënten met risicofactoren die paracetamol gebruiken (zie rubriek 4.4). Pyroglutamineacidose kan optreden als gevolg van lage glutathionconcentraties bij deze patiënten.

## 4.9 Overdosering<sup>[1,2,3, 13, 14]</sup>

Bij overdosering is er een risico van ernstige levertoxiciteit, met soms nood voor levertransplantatie, of zelfs met fatale afloop. Dit risico is vooral aanwezig bij ouderen, jonge kinderen, lever- of nierinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ondervoeding, bij gebruik van enzym-inducerende middelen (zie rubriek 4.5) en bij zeer magere volwassenen (<50 kg).

Acute eenmalige inname van 150 mg/kg of 10 g (de laagste waarde is van toepassing), wordt als potentieel toxisch beschouwd.

Bij risicofactoren zoals leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik, ondervoeding, en gebruik van enzym-inducerende middelen kan levertoxiciteit al bij lagere hoeveelheden optreden.

Herhaalde inname van supratherapeutische doses paracetamol kan ook aanleiding geven tot een intoxicatie met ernstige leverschade.

### Symptomen

In de eerste 24 uur na een overdosis, zijn er meestal geen symptomen. Soms kunnen misselijkheid, braken, anorexie, bleekheid, malaise, zweten en buikpijn optreden.

Tekenen en symptomen van acuut leverfalen, zoals pijn in het rechterbovenkwadrant, hypotensie, metabole acidose, coagulopathie (met onder meer diffuse intravasale stolling), encefalopathie en hypoglykemie, treden meestal na 1 tot 2 dagen op en bereiken een maximum na 3 tot 4 dagen.

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).

Nierfalen treedt zelden acuut op, maar meestal pas na enkele dagen en vaak in combinatie met hepatotoxiciteit of leverfalen.

### Behandeling

- Onmiddellijke ziekenhuisopname, ook als er geen symptomen zijn.
- Toedienen van actieve kool, wanneer mogelijk binnen het uur na orale inname.
- Laboratoriumtests: bloedafname, om de initiële paracetamol plasmaconcentratie te bepalen, de lever- en nierfunctie te controleren, enzyminductie (risicofactor) te verifiëren, vroege acidose op te sporen en een referentie te hebben voor eventuele latere bepalingen.
- De plasmaconcentratie van paracetamol moet ten minste 4 uur na inname van paracetamol worden gemeten (eerder meten is niet betrouwbaar).
- Als de gemeten paracetamolspiegel daartoe aanleiding geeft: toedienen van het antidotum N-acetylcysteïne (NAC), intraveneus of oraal, wanneer mogelijk binnen de 8 uren na 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.<sup>[12]</sup>

## Bijsluiter voor het publiek

Het is aan de vergunninghouders om een geschikt tekstvoorstel te doen voor de bijsluiter van geneesmiddelen die paracetamol bevatten. Deze tekst moet verplicht rekening houden met de aanbevelingen en de door het PRAC of het CMDh goedgekeurde teksten.

- Aangenomen tekst voor de bijsluiter (Patient Information Leaflet, PIL) over het risico op ernstige huidreacties (SJS, TEN en AGEP)<sup>[10]</sup>.
- Aangenomen tekst voor de bijsluiter over het risico op metabole acidose met verhoogde anion gap (HAGMA) als gevolg van pyroglutamineacidose<sup>[11]</sup>.
- Aangenomen tekst voor de bijsluiter over het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap<sup>[12]</sup>.
  
- **Rubriek: 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

#### Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling met dit middel:

[...]

een ernstige ziekte heeft, waaronder ernstige nierinsufficiëntie of sepsis (bloedvergiftiging, waarbij bacteriën die gifstoffen produceren zich in de bloedbaan verspreiden, wat leidt tot orgaanschade) of als u lijdt aan ondervoeding, chronisch alcoholisme of als u ook flucloxacilline (een antibioticum: een middel dat bacteriën doodt) gebruikt. Bij patiënten in deze situaties is een ernstige aandoening genaamd metabole acidose (bloed- en vochtafwijkingen waardoor uw bloed zuur wordt) gemeld wanneer:

- paracetamol gedurende langere tijd in regelmatige doses wordt gebruikt;
- paracetamol samen met flucloxacilline wordt ingenomen.

Symptomen van metabole acidose kunnen zijn: ernstige ademhalingsproblemen met diepe, snelle ademhaling, slaperigheid, misselijkheid en overgeven.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

#### Informeer uw arts of apotheker als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- flucloxacilline (een antibioticum: een middel dat bacteriën doodt) gebruikt. Dit kan zorgen voor een ernstig risico op bloed- en vochtafwijkingen (metabole acidose genaamd, waardoor uw bloed zuur wordt) die dringend moeten worden behandeld (zie rubriek 2).<sup>[11]</sup>

### 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.<sup>[12]</sup>

- **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.

Frequentie "niet bekend" (kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens): een ernstige aandoening die het bloed zuurder kan maken (metabole acidose genaamd) bij patiënten met een ernstige ziekte die paracetamol gebruiken (zie rubriek 2).

## 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"  
[Public Assessment Report \(UK/H/1253/1/DC\) for Paracetamol Accord 500 mg Effervescent tablets](#)
3. 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
4. "Stockley's Drug Interactions." Ed. Baxter K London, UK: Pharmaceutical Press, 2008
5. [Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium](#) 2013 [last access 17 Jan 2013]
6. 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)
7. Final SmPC for paracetamol Basi (PT-H-618-01-DC)
8. Micromedex 2.0 online drug reference (last access 17 Jan 2013)
9. Farmacotherapeutisch Kompas [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, last access 17 Jan 2013]
10. [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)
11. [De PRAC-aanbeveling van november 2024 ter verduidelijking van het risico op een acidose met verhoogd aniongap \(HAGMA\) veroorzaakt door pyroglutamineacidose \(zie \[EMA/PRAC/294269/2024, 29 October 2024\]\(#\)\).](#)
12. [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](#) (zie EMA/PRAC/157165/2019, 8 April 2019).
13. [Behandeling van paracetamol-intoxicaties](#). Belgisch Antigifcentrum. <https://www.antigifcentrum.be/node/574>. Accessed on 29 Jun 2023.
14. Different SmPC's for paracetamol-containing medicinal products. Federal Agency for Medicines and Health Products. <https://geneesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik>. Accessed on 29 Jun 2023.