

Kinderwens, zwangerschap en borstvoeding: ethanol

3943 t/m 3963

BAC = Bloed Alcohol Concentratie; FAS = Foetaal Alcohol Syndroom; ppm = parts per million; TGA = Therapeutic Goods Administration; TIS = Teratologie Informatie Service

Bron	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Schaefer C et al. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Londen: Academic Press; 2007. p. 375-6, 444, 514-20, 797-8.	<i>kinderwens (vrouw)</i> Uit 3 studies blijkt een dosisafhankelijk effect van alcohol op de vruchtbaarheid. Er zijn aanwijzingen dat alcoholconsumptie onder de 10 g per dag de vruchtbaarheid kan verminderen. <i>zwangerschap</i> Alcohol is het meest gebruikte teratogene middel en leidt vaker tot aangeboren afwijkingen dan welk medicijn dan ook. Alcohol en het afbraakproduct acetaldehyde passeren de placenta en de bloedhersenbarriere van de foetus. Alcohol remt de afgifte van oxytocine en vasopressine uit de hypofyse. Alcohol is obsoleet als tocolyticum. Het is gecontraïndiceerd, aangezien aanzienlijke concentraties bij de moeder nodig zijn om vrijgifte van oxytocine door de hypofyse te inhiberen. Dit is schadelijk voor de ontwikkeling van het kind. Er zijn geen toxische effecten waargenomen bij het topisch gebruik van alcoholen tijdens de zwangerschap. Alcoholisme tijdens de zwangerschap kan leiden tot het FAS, een aandoening met congenitale organische en functionele ontwikkelingsstoornissen. De mildere versie met vooral functionele schade wordt 'fetal alcohol effects' genoemd. Het risico op FAS is verhoogd na langdurige consumptie van meer dan 90 g alcohol per dag. Er is geen overtuigend bewijs, dat consumptie van 60 g of minder de incidentie van afwijkingen verhoogd. Bij de meeste kinderen verdwijnen de uiterlijke kenmerken van FAS naarmate ze ouder worden. De effecten op het centrale zenuwstelsel zijn echter permanent. Miskraam en foetale dood zijn aangetoond bij een consumptie van meer dan 10 gram alcohol per dag; de data bij consumptie onder de 10 gram per dag zijn niet consistent. Vroeggeboorte en een verkorte draagtijd wordt vooral gezien na consumptie van meer dan 17 gram alcohol per dag. Mogelijk is dit vooral van toepassing bij alcoholgebruik in het tweede en	<i>zwangerschap</i> Alcohol is een bewezen teratogeen, waardoor de moeder gewaarschuwd moet worden voor regelmatig gebruik of het gebruik van grote hoeveelheden. Het voorkomen van vruchtbaarheidsproblemen en ontwikkelingsstoornissen bij kind kan gerealiseerd worden door alcohol abstinentie, voorlichting en zwangerschapsplanning. Bij een alcoholverslaafde vrouw kan het afbreken van de zwangerschap worden besproken. Het liegen over het alcoholproblemen heeft (levenslange) gevolgen voor moeder en kind. Het gebruik van alcoholbevattende medicatie is niet vergelijkbaar met alcoholmisbruik, maar zou wel vermeden moeten worden. Dit geldt voor medicatie op alcoholbasis, in elk geval wanneer deze tenminste 10% alcohol bevat. Alcohol mag tijdens de zwangerschap topicaal als desinfectans worden gebruikt. <i>borstvoeding</i> Het af en toe drinken van een glas alcohol tijdens het geven van borstvoeding kan waarschijnlijk geen kwaad. Bij het veelvuldig gebruik van alcohol mag geen borstvoeding worden gegeven. Om te voorkomen dat alcohol de zuigeling bereikt zou het alcoholische drankje in tenminste 30 minuten genuttigd moeten worden, waarna 2 uur gewacht moet worden met voeden.

Bron	Effect	Opmerkingen
	derde trimester. Een studie vond ook effecten op de draagtijd na een alcoholconsumptie van 1 tot 8 gram per dag, maar dit werd niet bevestigd in andere studies. Het foetale gedrag werd beïnvloed na inname van 12 tot 30 gram alcohol per dag in het derde trimester: De ademhalingsbewegingen van de foetus worden onderdrukt. Dit effect werd 2 uur na inname van alcohol waargenomen. Mogelijk leidt inname van 1 tot 10 gram alcohol tot afname van de schrikreflex van de foetus. Het geboortegewicht en foetale groei worden beïnvloed vanaf 20 gram alcohol per dag. Er zijn geen aanwijzingen dat er effecten zijn bij een dosis tussen de 10 en 20 gram alcohol per dag. Alcohol wordt tot 90% door de lever afgebroken. Het lichaam kan maximaal 100-300 mg/kg/uur alcohol afbreken. Dit komt overeen met 6-9 gram alcohol inname per uur. Er zijn interindividuele verschillen in de afbraakcapaciteit. Prenatale schade ontstaat vooral door het directe effect van alcohol of acetaldehyde op de foetus. Het mechanisme is onduidelijk. Mogelijk draagt inhibitie van pyruvaat dehydrogenase bij aan het ontstaan van schade. Hoewel er verschil is in schadelijke effecten tijdens de verschillende fases van de zwangerschap, is alcohol in alle trimesters schadelijk voor de foetus. Mogelijk is acetaldehyde meer van belang bij de teratogeniteit dan de alcohol zelf, aangezien de kinetiek per persoon sterk verschilt. Dit zou verklaren waarom niet elke zware drinker een kind met FAS krijgt. Oudere schattingen geven 30-40% kans op FAS bij zwaar alcoholisme, maar na correctie voor andere teratogene factoren wordt in nieuwe onderzoeken minder dan 10% kans op FAS aangehouden. Er wordt aangenomen dat alcoholgebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot vertraagde mentale ontwikkeling van het kind. Een meta-analyse vond een verhoogd risico op een verlaagde mentale ontwikkeling bij kinderen van 1 jaar waarvan de moeder meer dan 12 gram per dag alcohol had gedronken tijdens de zwangerschap. Dit effect werd niet gezien in jongere of oudere kinderen. Twee grote cohortstudies lieten bij een consumptie van 5 gram alcohol per dag al een negatief effect op het neurologische gedrag van 6 en 7-jarige kinderen zien. Inname tussen de 1 en 10 gram alcohol per dag kan de mentale ontwikkeling van het kind al beïnvloeden. Interpretatie van de uitgevoerde studies is lastig. De alcohol consumptie wordt weergegeven als de hoeveelheid die per dag of per week wordt genomen. Het drinkpatroon wordt buiten beschouwing gelaten (1 glas per dag 7 dagen lang of 7 glazen op 1 avond). Dit is waarschijnlijk wel	

Bron	Effect	Opmerkingen
	van belang, aangezien aangenomen wordt dat de totale dosis alcohol en de BAC van belang zijn. Ook kunnen studies bij mannen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar vrouwen. Dezelfde hoeveelheid alcohol geeft bij vrouwen een ongeveer 50% hogere concentratie dan bij mannen. Bij regelmatige consumptie van 15 gram alcohol per dag worden de eerste statistische effecten op de mentale ontwikkeling van het kind waargenomen. Een case-control-studie bij ca. 700 kinderen liet een licht verhoogd, niet-significant risico zien op intra-uteriene groeivertraging bij moeders die minder dan 14 drankjes per week namen. Het verhoogde risico op miskraam (met name t/m week 10 van de zwangerschap) bij 3 of meer drankjes per week staat ter discussie. Een meta-analyse bij 24.000 vrouwen liet geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen zien bij 2 tot 14 drankjes per week. In een studie naar alcoholgebruik onder 6000 zwangeren bleek, dat kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap 120 gram alcohol per week dronken korter waren dan de controles, verder werden geen verschillen gevonden. Bij het infrequent drinken van grotere hoeveelheden (meer dan 5 drankjes per keer; 'binge drinking') wordt niet zozeer een verminderde intelligentie van het kind gezien, maar meer veranderingen in het gedrag van het kind. Een kind wordt sneller afgeleid en heeft minder remmingen op de kleuterschool- en basisschoolleeftijd. Er is een relatie tussen de frequentie en hoeveelheid alcohol en de mate van afwijkend gedrag bij het kind. <i>borstvoeding</i> De alcoholconcentratie in de moedermelk is ongeveer gelijk aan de concentratie in het maternale plasma. De relatieve dosis is ongeveer 10%. De hoeveelheid in de moedermelk daalt parallel aan de hoeveelheid in het plasma. Er wordt geen alcohol opgeslagen in de borst. Een studie bij vrouwen die wodka kregen vlak voor het geven van borstvoeding liet zien dat de zuigeling minder goed zoog. Alcohol kan de smaak van de melk beïnvloeden, resulterend in problemen bij het voeden. Af en toe een glas alcohol lijkt geen schade bij de zuigeling te veroorzaken ondanks de verminderde activiteit van alcohol dehydrogenase bij jonge kinderen en een lagere eliminatiesnelheid (ca. de helft van een volwassene). Een studie bij 1-jaar oude kinderen liet een verminderde psychomotore ontwikkeling zien wanneer de moeder 2 glazen alcohol per dag dronk tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding. Dit effect kon niet worden bevestigd op een leeftijd van 18 maanden. Na grote inname van alcohol is in 1 geval een	

Bron	Effect	Opmerkingen
	pseudo-Cushing syndroom ontstaan bij de zuigeling. Bier (zowel alcoholisch als niet alcoholisch) verhoogt de prolactine concentratie en de melkproductie. Excessief alcoholgebruik vertraagt de toeschietreflex. <i>kinderwens (man)</i> Er zijn aanwijzingen dat alcoholconsumptie onder de 10 g per dag de vruchtbaarheid kan verminderen (op basis van 1 studie). In mensen is (nog) niet bewezen dat het gebruik van alcohol door de vader kan leiden tot ontwikkelingsstoornissen bij het kind.	
ref. 2 Garcia-Bournissen F et al. Exposure to alcohol-containing medications during pregnancy. Canadian Family Physician 2006;52:1067-8.	<i>zwangerschap</i> Er is nog geen drempelwaarde vastgesteld voor de foetale toxiciteit van alcohol. Dierstudies laten zien dat de hoogte van de BAC gerelateerd is aan de toxiciteit voor de foetus. Ook epidemiologische studies bij mensen wijzen op een dosisgerelateerde toxiciteit. Sommige experts vinden de waargenomen effecten bij alcoholgebruik tijdens de zwangerschap niet in relatie staan tot de hoeveelheden alcohol die zich in farmaceutische formuleringen bevinden. Kleine hoeveelheden alcohol worden snel gemetaboliseerd, in tegenstelling tot matige tot grote hoeveelheden, die door de verzadiging van de afbraak van alcohol tot hoge BAC's leiden. Onderzoek in primaten geeft een drempelwaarde van 400 mg/L voordat de foetus blootgesteld wordt aan de alcohol. De meeste medicamenten worden kortdurend en in verdeelde doses ingenomen, waardoor niet dezelfde effecten zullen ontstaan als bij recreatieve alcoholconsumptie.	<i>zwangerschap</i> De meeste ethanol-bevattende geneesmiddelen zijn veilig zijn tijdens de zwangerschap. Preparaten met een hoog alcoholpercentage leiden bij normale doseringen tot een BAC die gelijk staat aan het drinken van 1 alcoholisch drankje. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van ethanol-bevattende dranken aan zwangere vrouwen. Vrouwen moeten gewaarschuwd worden voor alcohol in een geneesmiddel, aangezien ze ongemerkt blootgesteld kunnen worden aan 1 glas alcohol per dag.
ref. 3 Irvine LFH. Relevance of the developmental toxicity of ethanol in the occupational setting: a review. J Appl Toxicol 2003;23:289-99.	<i>zwangerschap</i> Ethanol wordt niet goed opgenomen door de intacte huid, maar wordt wel goed opgenomen via inhalatie. Het metabolisme bij inhalatie is hetzelfde als bij orale toediening. Er worden geen effecten gezien bij inhalatie van de alcohol, tenzij de blootstelling zeer groot is. Het lijkt erop dat ethanol niet in de categorie chemicaliën valt die reprotoxisch zijn bij een blootstelling die verder geen toxische effecten geeft. Dierstudies met geïnhaleerd alcohol laten ook geen teratogeniteit zien bij dosisbeperkende toxische doseringen voor de moeder. De gemiddelde BAC was 42 mg/dl (0,42‰) bij een blootstelling van 16.000 ppm. De toxiciteit van alcohol is afhankelijk van de dosering en de fase van de zwangerschap. Blootstelling aan kortdurende, hoge BAC's veroorzaakt meer schade dan blootstelling aan langdurende, lage BAC's. In studies bij primaten werd over het algemeen pas effect op het gedrag van de jongen gevonden bij BAC's vanaf 140 mg/dl (1,4‰). Bij ratten werden geen effecten gevonden onder de 1,0 ‰. In humane studies met relatief lage alcoholinname	Conclusie auteurs: <i>zwangerschap</i> Hoewel gegevens onvoldoende zijn om een drempel te bepalen waaronder ethanolgebruik tijdens de zwangerschap veilig is, lijkt de drempel te liggen rond 30 tot 40 gram (3-4 glazen) per dag. Als dit achter elkaar gedronken wordt, zou een BAC van 0,5‰ zeker behaald worden. De drempelwaarde voor FAS ligt rond de 90-120 gram per dag, geassocieerd met een BAC van 1,5-2‰. Alleen bij doseringen ethanol, waarbij het metabolisme verzadigd is en hoge BAC's bereikt worden, kan toxiciteit optreden. Bij lagere doseringen kan de lever ethanol in dezelfde mate afbreken als de snelheid waarmee ethanol het lichaam binnenkomt. Een 'overdosering' is onwaarschijnlijk bij lokaal gebruik

Bron	Effect	Opmerkingen
	werden meer effecten gevonden bij 'binge drinking' (= infrequent drinken van grote hoeveelheden, meer dan 5 drankjes per keer) dan bij dezelfde hoeveelheid alcohol in verspreide doses. Daarnaast had drinken vroeg in de zwangerschap ernstigere consequenties dan bij het drinken van dezelfde hoeveelheden halverwege de zwangerschap.	van alcohol of alcohol per inhalatie, omdat er fysieke grenzen bestaan voor de verdraagbaarheid van ethanol. Een concentratie van 5000 ppm geeft irritatie en ongemak. Bij hogere concentraties ontstaat tranenvloed en hoesten. Zelfs bij het gebruik van bijv. mondspoelingen worden geen BAC's bereikt, die vergelijkbaar zijn met het drinken van alcohol.
ref. 4 Whittaker A et al. Toxic additives in medication for preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F236-40.	Studie bij 38 premature kinderen die geboren werden voordat ze 30 weken oud waren en minder dan 1500 g wogen naar hulpstoffen in de medicatie. Ethanol werd in meerdere medicamenten teruggevonden. De blootstelling varieerde tussen de 0,2 ml tot 1,8 ml bij elke leeftijd (gecorrigeerd naar aantal weken bij voldragen zwangerschap). De grootste blootstelling vond plaats bij kinderen die dexamethason kregen. Tijdens de studieperiode wogen de kinderen tussen de 1 en 3,5 kg.	Conclusie auteurs: Kinderen moeten niet blootgesteld worden aan alcohol. De geschatte blootstelling in de studie is vergelijkbaar met 1 tot 7 glazen alcohol per week, wat aanzienlijke hoeveelheden zijn. De negatieve neurologische effecten bij premature kinderen worden mogelijk (mede) veroorzaakt door de ethanolblootstelling. Ook kan de toxiciteit van bijvoorbeeld dexamethason verergerd worden door de combinatie met ethanol. Een alternatief voor de furosemidefomulering met ethanol moet worden overwogen om de blootstelling bij kinderen met hartfalen en longziekten te verminderen.
ref. 5 Feldman HS et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. Alcohol Clin Exp Res 2012;1-7.	Studie bij 992 vrouwen tussen 1978 en 2005, die met TIS belden. Hierbij zijn gegevens verzameld zijn over het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap, gespecificeerd per (deel van een) trimester en geboortefwijkingen bij hun kinderen. Het gemiddelde aantal drankjes per dag was in het eerste trimester 0,06, voornamelijk in de eerste helft van het eerste trimester (0,1). Naarmate de zwangerschap vorderde, werden minder kinderen blootgesteld aan alcohol: 89% in het eerste trimester vs. 31,1% in het derde trimester. De uitkomstmaten waren morfologische kenmerken van FAS: smalle oogspleet, afgeplat neusgootje, dunne bovenlip, microcefalie en verminderd geboortegewicht/lengte. Bij een verdeling van de resultaten in vrouwen die gemiddeld meer dan 1 drankje per dag namen en vrouwen die minder dan 1 drankje per dag namen, bleek in het 1^e trimester een hoger risico op afwijkingen te bestaan bij hogere alcoholconsumptie. De afwijkingen traden echter niet exclusief bij hoge doses op. In alle trimesters werd een relatie met drinkpatronen gevonden. In de 2^e helft van het 1^e trimester nam voor elk extra drankje per dag het risico op een afgeplat neusgootje met 25% toe, het risico op dunne bovenlip met 22%, het risico op microcefalie met 12%, het risico op verlaagd geboortegewicht met 16% en risico op	Conclusie auteurs: Er is geen veilige drempelwaarde bij het gebruik van alcohol tijdens de zwangerschap. De relatie tussen alcoholconsumptie en het risico op aangeboren afwijkingen is lineair. Vrouwen die zwanger willen worden of al zwanger zijn moet geadviseerd worden om helemaal geen alcohol te drinken.

Bron	Effect	Opmerkingen
	verminderde geboortelengte met 18%. De resultaten waren hetzelfde voor iedere extra episode van 'binge-drinking' en ieder extra drankje bij het maximale aantal drankjes per keer. In het 2^e trimester werden relaties met drinkpatronen en het risico op afgeplat neusgootje en verminderd geboortegewicht/-lengte gevonden. In het 3^e trimester werd een relatie gevonden tussen het risico op verminderde geboortelengte en het gemiddeld aantal drankjes per dag en maximaal aantal drankjes per keer. Er is in deze studie niet gekeken naar de effecten op het centrale zenuwstelsel van kindje.	

Opmerkingen:

- EMA. Guidelines: Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (orale en parenterale toediening van ethanol):
 - Minder dan 100 mg per dosis: geruststelling ouders en kinderen vanwege lage alcoholgehalte;
 - 100 mg – 3 g per dosis: Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven;
 - 3 g per dosis: Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.
- Een man kan ongeveer 1 glas per uur afbreken, terwijl een vrouw ongeveer 0,5 glas per uur kan afbreken (afhankelijk van het lichaamsgewicht). Het maximale promillage dat wordt bereikt na het drinken van 0,5 glas alcohol (= 5 gram alcohol) is ongeveer 0,19‰ direct na inname. (Jellinek, Schaefer)
- De diagnose foetaal alcohol syndroom (FAS) wordt gesteld als er symptomen zijn uit de volgende categorieën:
 - groei vertraging: verlaagd geboortegewicht, kortere lichaamslengte en kleinere hoofdomtrek
 - effecten op het centrale zenuwstelsel: neurologische afwijkingen, ontwikkelingsachterstand, verminderde intelligentie
 - craniofaciale dysmorfologie: microcephalie, smalle oogspleet, kortere en bredere neusbrug, plat midgezicht met hypoplasie van de kaak, smalle bovenlip en een afgeplat neusgootje.

	Effect	Actie	Datum
Beslissing KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum			17 oktober 2012
Kinderwens (vrouw)*	ja	ja	
Zwangerschap	ja	ja	
Borstvoeding	onbekend	ja	
Kinderwens (man)**	ja	ja	

* Kinderwens, gebruik van het middel door de vrouw

**Kinderwens, gebruik van het middel door de man

Achtergrondinformatie

Hieronder staan de achtergronden beschreven van de inhoud van de medicatiebewaking op de hulpstof ethanol bij kinderwens, zwangerschap en borstvoeding in de G-Standaard.

In de G-Standaard is de hoeveelheid ethanol opgenomen bij producten die een relevante blootstelling aan ethanol geven. Deze producten zijn voor de bewaking bij kinderwens, zwangerschap en borstvoeding ingedeeld in 4 doseringscategorieën:

- minder dan 100 mg ethanol per dosis
- 100 mg tot 3 gram ethanol per dosis
- 3 tot en met 10 gram ethanol per dosis
- meer dan 10 gram per dosis

Voor elke doseringscategorie is een aparte adviestekst beschikbaar. Tevens is een adviestekst opgenomen voor producten die lokaal worden toegepast. Een overzicht van de verschillende productgroepen en hun bewaking staat in onderstaande tabel.

Tabel: indeling producten met ethanol voor de medicatiebewaking bij kinderwens, zwangerschap en borstvoeding

Systemische toediening: relevante blootstelling (bewaking met advies per doseringscategorie)	Lokale toediening: GEEN relevante blootstelling (bewaking met advies)	Wel genoemd in SPC, niet relevant (geen bewaking)
Rectaal (klysma)	Inhalatie (zeer kleine hoeveelheden)	Tabletten: vaak in zeer kleine hoeveelheden aanwezig of gebruikt tijdens productproces, maar niet meer aanwezig in eindproduct.
Oraal (orale gel, drank, druppels, capsules)	Mondspoeling (wordt niet doorgeslikt)	Aroma's: zeer kleine hoeveelheden ethanol in eindproduct, niet altijd weergegeven
Parenteraal	Dermatica (onvoldoende penetratie huid)	Homeopathische middelen zonder RVH/RVG nummer : lage doseringen

Voor grondstoffen en halffabricaten die ethanol bevatten, is een aparte bewaking opgenomen. Deze bewaking heeft vooral een signaalfunctie, omdat de hoeveelheid ethanol in het eindproduct niet door ons kan worden vastgesteld.

Voor de indeling in de verschillende doseringscategorieën en daaraan gekoppelde adviezen zijn de volgende punten aangehouden:

- Producten worden aan de bewaking gekoppeld ongeacht hun indicatie. Hierdoor worden ook producten gekoppeld, die niet door vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gebruikt en producten met een werkzame stof die gecontraïndiceerd is bij zwangerschap. De bewaking op ethanol als hulpstof is hierdoor een aanvulling op de bewaking op de werkzame stof. Een uitzondering hierop zijn producten met werkzame stoffen die uitsluitend bij kinderen jonger dan 1 jaar worden toegepast. Voor deze producten is geen bewaking opgenomen.
- De dichtheid van ethanol is 0,8 g/ml.
- Er is geen rekening gehouden met de doseerfrequentie. De afbraaksnelheid van ethanol varieert tussen 100 en 300 mg/kg lichaamsgewicht per uur. Bij een relatief lichte vrouw van 50 kg en de relatief langzame afbraak van 100 mg/kg/uur wordt 5 gram ethanol per uur afgebroken. Bij toediening van doses tot 5 gram ethanol met een interval van 1 uur raakt de afbraaksnelheid van ethanol niet verzadigd en is de te verwachten toxiciteit voor het ongeboren kind of de zuigeling minimaal.
- De doseringscategorieën van EMA worden aangehouden. Voor gebruik van ethanol bij borstvoeding is een extra doseringscategorie toegevoegd. De literatuur geeft geen onderbouwing voor doseringsgrenzen van ethanol. De indeling volgens EMA lijkt rationeel op basis van de hoeveelheden ethanol ten opzichte van een alcoholische consumptie en de afbraaksnelheid van ethanol. Bij het geven van borstvoeding lijkt een wachttijd tussen een dosis ethanol en een voeding van maximaal 2 uur haalbaar. Op grond van de afbraaksnelheid van ethanol is daarom een doseergrens van 10 gram vastgesteld bij het geven van borstvoeding.
- Het advies geldt voor gebruik van 1 product dat ethanol bevat. Bij gebruik van meerdere producten met ethanol kan in de praktijk zelf de hoeveelheid ethanol per dosis worden berekend met de gegevens uit de G-Standaard.
- Bij een continu infuus wordt de dosering per uur aangehouden als dosering per keer.

- Er is uitgegaan van de hoogste dosering per keer, zoals die vermeld staat in het Informatorium Medicamentorum op de Kennisbank.
Startdoseringen zijn leidend bij de indeling, mits deze (vrijwel) altijd toegepast zullen worden. Wanneer voor specifieke, zeldzame indicaties doseringen worden genoemd die vele malen hoger zijn dan de op-een-na hoogste dosering, wordt deze niet opgenomen als maximale dosis.
- Bij doseringen per kg lichaamsgewicht is gerekend met een lichaamsgewicht van 70 kg.
- Bij doseringen per m² lichaamsoppervlak is gerekend met een lichaamsoppervlak van 1,7 m². Dit komt overeen met het gemiddeld lichaamsoppervlak van vrouwen.
- Wanneer een product meerdere sterktes heeft, wordt uitgegaan van de meest logische sterkte bij de maximale dosering. Hierdoor worden principe producten met verschillende sterkte van 1 werkzame stof in dezelfde categorie ingedeeld.
- Intramurale bereidingen voor kinderen die zijn opgenomen in de G-Standaard krijgen geen bewaking op de hoeveelheid ethanol, tenzij er eerder een vergelijkbaar handelsproduct was waaruit de hoeveelheid ethanol te herleiden was.