

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE PATIENT

NEVRINE CODEINE tablets

**Paracetamol 500mg
Caffeine 50mg
Codeïne phosphate hemihydrate 30mg**

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What NEVRINE CODEINE is and what it is used for
2. What you need to know before you take NEVRINE CODEINE
3. How to take NEVRINE CODEINE
4. Possible side effects
5. How to store NEVRINE CODEINE
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT NEVRINE CODEINE IS AND WHAT IT IS USED FOR

NEVRINE CODEINE can be used in adults and adolescents over 12 years of age for a short period of time for acute pain of moderate intensity that is not relieved by other analgesics such as paracetamol or ibuprofen used alone.

This medicine contains codeine, caffeine and paracetamol.

Codeine belongs to a group of medicines called opioid analgesics, which act to relieve pain. It is used in combination with another analgesic called paracetamol.

Paracetamol relieves pain and fever.

Caffeine has a double benefit: it increases the pain-killing and fever reducing effect of paracetamol and reduces the side effects of codeine by stimulating the central nervous system.

You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse after 3 days.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU TAKE NEVRINE CODEINE

Do not take NEVRINE CODEINE

- If you are allergic to the active substances or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- To relieve pain in children and adolescents up to 18 years of age after removal of tonsils or vegetations as part of an obstructive sleep apnoea syndrome.
- If you are a child under 12 years of age or weighing less than 33kg.

- If you know that you metabolize codeine into morphine very quickly.
- If you are breast-feeding.
- If you have serious respiratory insufficiency.
- If you have acute asthma.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking NEVRINE CODEINE.

- If you regularly take barbiturates or if you take medicines used to treat epilepsy, using NEVRINE CODEINE can increase the risks of liver toxicity.
- If you take regularly NEVRINE CODEINE and for a long period of time, you increase the risk of kidney damage. The presence of caffeine and codeine can promote chronic use.
- In older patients, liver and kidney functions must be tested in order to detect any liver or kidney failure in time.
- In patients with respiratory disorders, a possible worsening of these symptoms should be taken into account.
- The recommended dose of NEVRINE CODEINE cannot in any case be exceeded and the duration of treatment cannot be prolonged. No other medicine containing paracetamol can be taken at the same time.
- Never take at one time a dose of paracetamol equivalent to several times the daily dose, as it could seriously damage the liver (see section 3 " If you take more NEVRINE CODEINE than you should").
- Caution is recommended in case of disease, which can increase the risk of liver damage: a liver disease (including Gilbert's syndrome or an acute hepatitis), a kidney disease, chronic alcoholism and in very thin adults (< 50kg). In these cases, the maximum daily dose must be adjusted (see section 3).
- The risk of liver damage can be increased in patients taking medicines that influence the liver function. The risk of liver damage can also be increased by dehydration and chronic malnutrition. The recommended daily dose must not be exceeded under any circumstances in these patients.
- Codeine is transformed into morphine in the liver by an enzyme. Morphine is the pain-relieving substance. Some people have variable enzyme levels and this can affect them in different ways. For some people, morphine is not produced or is produced in small amounts, and will not sufficiently relieve the pain. For others, a large amount of morphine is produced and can be the source of serious side effects. If you notice any of the following side effects, you must stop taking this medicine and immediately ask your doctor for advice: slow or shallow breathing, confusion, drowsiness, constriction of the pupil, nausea or vomiting, constipation, loss of appetite.
- Caution is recommended in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haemolytic anaemia.
- Do not drink alcohol during treatment with NEVRINE CODEINE.

If you are already using other medicines, please also read the section "Other medicines and NEVRINE CODEINE".

Children and adolescents up to 18 years of age

- Use in children and adolescents up to 18 years of age after surgery:
Codeine should not be used after removal of tonsils or vegetations as part of an obstructive sleep apnoea syndrome.
- Use in children with respiratory problems:

Codeine is not recommended in children with respiratory problems as the symptoms of morphine toxicity are worsened in these children.

Other medicines and NEVRINE CODEINE

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

With paracetamol:

A liver toxicity can occur during simultaneous administration with alcohol or with medicines that cause the degradation of paracetamol, particularly if it is taken at high doses. This is also the case with barbiturates, carbamazepine, phenytoin, primidone, isoniazid and rifampicin. The maximum daily dose cannot be exceeded in these patients under any circumstances.

Colestyramine (an anti-cholesterol agent) can reduce the absorption of paracetamol. If simultaneous administration of paracetamol and colestyramine is necessary, the paracetamol must be taken at least 1 hour before or 4 hours after administration of colestyramine.

A reduction in the dose of paracetamol should be considered during simultaneous treatment with probenecid.

The simultaneous administration of paracetamol and vitamin K antagonist anticoagulants could reduce the metabolism of the latter and increase its effect.

Simultaneous administration of paracetamol and zidovudine (an antiretroviral agent) can lead to a degeneration of the blood and a liver toxicity. If chronic use of paracetamol and zidovudine is necessary, white blood cells and the liver function must be monitored, particularly in patients with malnutrition.

A reduction in the therapeutic effect of lamotrigine (an anti-epileptic agent) can occur when lamotrigine is taken at the same time as paracetamol.

Metoclopramide and domperidone (medicines used to treat nausea and vomiting) cause increased absorption of paracetamol.

Consult your doctor if you are prescribed some laboratory tests (uric acid or levels of sugar in your blood), as the results may be modified.

With codeine:

- Interactions with Central Nervous System depressants: increased sedative effect and respiratory depression.
- Interactions with MAO inhibitors: increased sedative effect and respiratory depression.
- Concomitant use of NEVRINE CODEINE and sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs increases the risk of drowsiness, difficulties in breathing (respiratory depression), coma and may be life-threatening. Because of this, concomitant use should only be considered when other treatment options are not possible.

However if your doctor does prescribe NEVRINE CODEINE together with sedative medicines the dose and duration of concomitant treatment should be limited by your doctor.

Please tell your doctor about all sedative medicines you are taking, and follow your doctor's dose recommendation closely. It could be helpful to inform friends or relatives to be aware of the signs and symptoms stated above. Contact your doctor when experiencing such symptoms.

NEVRINE CODEINE with food and alcohol

The risk of liver toxicity associated with this medicine is higher if you regularly consume alcohol. The presence of codeine increases the sedative effect of alcohol when they are taken together.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Do not take NEVRINE CODEINE if you are pregnant. Codeine crosses the placental barrier.

Do not take NEVRINE CODEINE if you are breast-feeding. Codeine and morphine pass into breast milk.

Driving and using machines

Codeine phosphate has a major influence on the ability to drive and use machines: taking NEVRINE CODEINE can cause drowsiness and even light-headedness during the day. Your ability to drive or use machines can therefore be affected. Extreme caution is strongly recommended.

NEVRINE CODEINE contains 0.06mg of cochineal red A (E124) per tablet that can cause allergic reactions, and contains less than 1 mmol sodium (23mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

3. HOW TO TAKE NEVRINE CODEINE

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Swallow the tablets with a large glass of water.

The medicine must only be used when symptoms occur.

The medicine should be used only during periods where symptoms appear.

This medicine should not be taken for more than 3 days. If the pain is not relieved after 3 days, consult your doctor.

NEVRINE CODEINE should not be given to children under 12 years of age or weighing less than 33kg due to the risk of severe breathing problems.

Adults and adolescents (body weight > 50kg)

The recommended dose is 1 to 2 tablets per administration up to 3 times per day. Allow an interval of at least 6 hours between 2 administrations.

- The maximum daily dose that must not be exceeded is 8 tablets in any 24 hour period.
- For adults weighing less than 50kg, the maximum daily dose that must not be exceeded is 60 mg of paracetamol/kg/24 hours.
- In patients with reduced liver function, the dose should be reduced or the interval between two doses should be prolonged. The daily dose must not exceed 4 tablets in patients with liver insufficiency, Gilbert's syndrome or chronic alcoholism.

Children over 12 years of age and adolescents weighing between 33 and 50kg

The recommended dose is 1 tablet per administration up to 4 times per day. Allow an interval of at least 6 hours between 2 administrations.

The maximum daily dose that must not be exceeded is 60mg paracetamol/kg and 240mg codeine phosphate per 24 hours.

No other medicines containing paracetamol or codeine can be used at the same time.

Patient with poor kidney function

In patients with moderate and acute renal insufficiency, the dose of paracetamol must be reduced. Your doctor will establish the dose that you can take based on your kidney function.

Elderly patients

Due to the presence of codeine, the treatment is recommended to be initiated with caution in elderly patients, particularly with liver and/or kidney failure, by starting with the lowest possible effective dose and by increasing this dose with caution if necessary.

If you take more NEVRINE CODEINE than you should

If you take too much NEVRINE CODEINE, immediately contact your doctor, your pharmacist or the Anti-poison Centre (070/245.245).

a) For acute toxicity

Paracetamol

In case of overdose, there is a risk of serious liver toxicity, particularly in elderly patients, young children, patients with liver or kidney failure, in case of chronic alcoholism, chronic malnutrition, in patients receiving enzyme inducers and in very thin adults (< 50kg).

Liver toxicity often appears 24 to 48 hours after ingestion. Overdose can be fatal. In case of overdose, a doctor must be consulted immediately, even if no symptom is observed.

The symptoms are: nausea, vomiting, lack of appetite, paleness, abdominal pain. They generally occur within the first 24 hours.

Emergency treatment

Massive absorption of paracetamol requires emergency hospitalisation. A blood draw will be performed. Treatment with activated charcoal can be started (during one hour after ingestion), but the main therapeutic measure consists in administering the antidote N-acetylcysteine (if possible within 8 hours after ingestion). Symptoms will also be treated.

This will be done by a doctor.

Codeine

Intoxication results in dry mouth, urinary retention, dizziness, slow heart rate, palpitations, feeling of drowsiness, contraction of the pupils, respiratory depression, too low blood pressure, coma.

Emergency treatment of respiratory depression by artificial ventilation: administration of the antidote naloxone.

Caffeine

A dose of more than 1g is toxic. Lethal dose at approximately 10g.

The symptoms are: vomiting, seizures, drowsiness, agitation, tremor, too fast heart rate. The treatment consists in treating these symptoms.

b) For long-term toxicity

It should be kept in mind that chronic use of analgesics such as NEVRINE CODEINE, even at low doses but over a long period of time, can cause kidney damage.

In this case, the use of the medicine should be discontinued, the kidney function should be checked and the necessary measures should be taken to completely re-establish this function.

If you forget to take NEVRINE CODEINE

Take the indicated dose as quickly as possible and the next dose after the recommended interval of 4 hours.

Do not take a double dose to make up for the forgotten tablet(s).

If you stop taking NEVRINE CODEINE

The pain can then come back. You should consult your doctor or pharmacist for further treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Codeine:

- Respiratory depression may occur in the lungs as well as bronchospasm.
- Patients with a sensitive digestive system may have constipation, nausea or dyspepsia.
- The risk of addiction and/or withdrawal symptoms in case of sudden treatment discontinuation have been observed at dosages that are too high.

Caffeine:

- The presence of caffeine can cause palpitations, a heart rate that is too fast and nausea.

Paracetamol:

The frequency of the possible side effects is defined as following:

- Very common: affects more than one patient out of 10
- Common: affects 1 to 10 patients out of 100
- Uncommon: affects 1 to 10 patients out of 1 000
- Rare: affects 1 to 10 patients out of 10 000
- Very rare: affects less than 1 patient out of 10 000
- Not known: the frequency cannot be estimated from the available data.

Rare:

- Allergic reactions
- Headache
- Abdominal pain, diarrhoea, nausea, vomiting, constipation
- Liver function disorders, poor liver function, liver necrosis, jaundice
- Itching, redness, sweating, hives on the skin
- Light-headedness, malaise
- Overdose, intoxication

Very rare:

- Degeneration of the blood: decrease in thrombocytes, in white blood cells, in all of the blood

cells and granulocytes, haemolytic anaemia.

- Serious allergic reactions that require treatment discontinuation
- Severe liver toxicity, due to prolonged use of high doses
- Serious skin reactions
- Uninfected cloudy urine

Not known:

- Anaemia
- Allergic shock
- Inflammation of the liver
- Kidney disease after prolonged use of high doses

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system:

Federal Agency for Medicines and Health Products.

Vigilance division

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Brussels

Website: www.famhp.be

e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. HOW TO STORE NEVRINE CODEINE

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Keep the blisters in the outer carton.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the pack after EXP. You will find there a month and a year. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What NEVRINE CODEINE contains

- The active substances are paracetamol 500mg, caffeine 50mg and codeine phosphate hemihydrate 30mg.
- The other ingredients are povidone, sodium starch glycolate type A, magnesium stearate, microcrystalline cellulose and cochineal red A (E124) (see section 2 *NEVRINE CODEINE contains 0.06mg of cochineal red A (E124)*).

What NEVRINE CODEINE looks like and contents of the pack

Oblong, pink tablets with a score line on one side.

Tablets are packaged in PVC-PVDC/Aluminium blisters containing 10 tablets. Box of 20 tablets.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

LABORATOIRES STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussels.

Delivery status

Medicinal product subject to medical prescription.

Marketing Authorisation number

BE163256

This leaflet was last approved in 12/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEVRINE CODEINE comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500mg de paracétamol, 50mg de caféine et 30mg de phosphate de codéine hémihydraté.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient 0,06mg de rouge cochenille A (E124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés oblongs, roses, avec une ligne de sécabilité sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NEVRINE CODEINE est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aigües d'intensité modérée, qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol seul ou l'ibuprofène seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le médicament doit être utilisé uniquement durant les périodes d'apparition des symptômes.

NEVRINE CODEINE doit être utilisé à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible. La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes et adolescents (poids corporel > 50 kg)

1 à 2 comprimés par prise, en fonction de la gravité de la douleur et de la réponse du patient. Cette dose peut être prise jusqu'à 3 fois par jour en respectant un intervalle de minimum 6 heures entre chaque prise.

Pour les adultes et adolescents de plus de 50kg, la dose maximale journalière à ne pas dépasser est de 8 comprimés par 24 heures.

Pour les adultes de moins de 50kg, la dose maximale journalière est déterminée en fonction du poids corporel; la dose maximale journalière à ne pas dépasser est de 60mg/kg/24 heures de paracétamol.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans et pesant entre 33 et 50kg

La dose est basée sur le poids corporel, à savoir de 0,5 à 1mg/kg de phosphate de codéine et de 15mg/kg de paracétamol par prise.

La dose recommandée est de 1 comprimé par prise. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour, en fonction de la gravité de la douleur et de la réponse du patient, avec un intervalle de minimum 6 heures entre chaque prise.

La dose maximale journalière à ne pas dépasser est de 60mg/kg de paracétamol et 240mg de phosphate de codéine par 24 heures.

Enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 33kg

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (voir rubriques 4.3 et 4.4). De plus, il n'est pas approprié d'administrer NEVRINE CODEINE à des enfants ayant un poids corporel < 33kg.

Populations particulières

Diminution de la fonction hépatique, alcoolisme chronique

Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose de paracétamol doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé.

La dose quotidienne de paracétamol ne peut être supérieure à 4 comprimés dans les situations suivantes :

- Insuffisance hépatique.
- Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique).
- Alcoolisme chronique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale modérée et aigüe, la dose de paracétamol doit être réduite :

Filtration glomérulaire	Dose
10 – 50 mL/min	1 comprimé toutes les 6 heures
< 10 mL/min	1 comprimé toutes les 8 heures

Sujets âgés

En raison de la présence de codéine, il est recommandé d'initier le traitement avec prudence chez les patients âgés, en particulier ceux souffrant d'insuffisance hépatique et/ou rénale, en commençant par une dose efficace la plus faible possible et en augmentant cette dose avec prudence si nécessaire.

Mode d'administration

Avaler les comprimés avec un grand verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives (paracétamol, caféine et phosphate de codéine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En raison de la présence de codéine, NEVRINE CODEINE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Chez tous les patients pédiatriques (de 0 à 18 ans) qui ont subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison du

risque accru de développer des effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

- Chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 33kg (voir rubrique 4.2).
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.
- Insuffisance respiratoire prouvée.
- Asthme aigu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'effet hépatotoxique est accru en cas d'alcoolisme chronique et chez les patients prenant régulièrement des inducteurs enzymatiques tels que barbituriques et anti-épileptiques.

L'utilisation chronique peut provoquer une toxicité rénale.

Chez les patients plus âgés, des analyses du foie et des reins doivent être réalisées afin de détecter à temps une possible insuffisance hépatique ou rénale.

Il faut tenir compte, particulièrement chez les patients souffrant de dépression respiratoire chronique, d'une aggravation possible de la dépression de la fonction respiratoire. La prudence est recommandée en cas de pression intracrânienne élevée.

Ce médicament contient du rouge cochenille A (E124), un colorant azoïque, qui peut provoquer des réactions allergiques.

En raison de la présence de codéine :

Risques liés à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés:

L'utilisation concomitante de NEVRINE CODEINE et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner la sédation, la dépression respiratoire, le coma et le décès. Ces risques imposent de résérer la prescription concomitante de codéine avec ces sédatifs aux patients pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique. S'il est décidé de prescrire NEVRINE CODEINE de façon concomitante avec des sédatifs, il convient de limiter la dose efficace et la durée du traitement au minimum nécessaire.

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Métabolisme CYP2D6

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par l'enzyme hépatique CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit. Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3,4% à 6,5%
Asiatiques	1,2% à 2%
Caucasiens	3,6% à 6,5%
Greçs	6,0%
Hongrois	1,9%
Européens du nord	1%-2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie/adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne de effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir aussi rubrique 4.3). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

En raison de la présence de paracétamol :

- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent éventuellement le seuil de toxicité hépatique: insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aigüe, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (< 50kg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).
- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.

NEVRINE CODEINE contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Avec le paracétamol :

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

- Colestyramine : la colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.
- Inducteurs enzymatiques et alcool : le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9).
- Probénécide : le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide.
- Zidovudine : l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner une neutropénie et une hépatotoxicité. L'utilisation chronique / fréquente de paracétamol chez les patients traités par zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
- Antagonistes de la vitamine K : un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier du International Normalised Ratio (INR) est recommandé.
- Lamotrigine : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique.
- Métoclopramide et dompéridone : résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée.
- Interaction avec tests diagnostiques : l'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose oxydase-peroxydase.

Avec la codéine :

- Interactions avec les dépresseurs du SNC : augmentation de l'effet sédatif et de la dépression respiratoire.
- Interactions avec les inhibiteurs MAO : augmentation de l'effet sédatif et de la dépression respiratoire.
- Interactions avec les sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés : l'utilisation concomitante d'opioïdes et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, augmente les risques de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison des effets dépresseurs additifs sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

NEVRINE CODEINE est une association fixe de 3 substances actives, dont la codéine. En raison de la présence de codéine, ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse.

Données concernant le paracétamol:

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale / néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neuro-développement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et la fréquence la plus réduite possible.

Données concernant la caféine:

Il est conseillé aux femmes enceintes de limiter le plus possible leur consommation de caféine, les données disponibles concernant l'effet de la caféine sur le foetus humain suggérant un risque potentiel.

Données concernant la codéine:

L'utilisation régulière de codéine pendant la grossesse peut provoquer une dépendance physique chez le fœtus, pouvant entraîner un syndrome de dépendance chez le nouveau-né (comme des bâillements, des éternuements, des vomissements, de la diarrhée, de la fièvre, de l'irritabilité, des tremblements, une hyperréflexie et des convulsions).

D'autre part, l'exposition à la codéine pendant la grossesse pourrait être à l'origine de malformations respiratoires chez le nouveau-né.

Allaitement

NEVRINE CODEINE est une association fixe de 3 substances actives, dont la codéine. En raison de la présence de codéine, ce médicament ne doit pas être pris pendant l'allaitement.

Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

Données concernant la caféine:

La caféine passe dans le lait maternel et peut avoir un effet stimulant sur le nourrisson allaité (excitation, mauvais profil de sommeil), mais aucune intoxication significative n'a été observée.

Données concernant la codéine:

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals.

Fertilité

Il n'y a pas suffisamment de données cliniques adéquates disponibles concernant la fertilité masculine ou féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Si le paracétamol n'a pas d'influence, le phosphate de codéine a d'importants effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines : la prise de NEVRINE CODEINE peut entraîner une somnolence et même des étourdissements durant la journée. Il peut donc altérer l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. La plus grande prudence est fortement recommandée.

4.8 Effets indésirables

Codéine :

De manière générale, les effets indésirables de la codéine sont les suivants : bronchospasmes, dépression respiratoire, somnolence et, chez les personnes sensibles, constipation, nausées et dyspepsie.

Il existe un risque d'accoutumance et/ou de symptômes de désintoxication en cas d'arrêt soudain et de dosages trop élevés.

Caféine :

Les effets indésirables de la caféine sont à attribuer aux propriétés essentielles de la caféine, à savoir : nausées, excitation, palpitations et tachycardie.

Paracétamol :

Les effets indésirables sont classés par système d'organe et selon leur fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$) ; très rares ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Système d'organe	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, leukopénie, pancytopenie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	Anémie
Troubles du système immunitaire	Réactions allergiques	Réactions allergiques nécessitant l'arrêt du traitement	Choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Mal de tête		
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, constipation		
Affections hépatobiliaires	Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictere	Hépatotoxicité*	Hépatite
Troubles cutanés et sous-cutanés	Prurit, éruptions, transpiration, angio-oedème, urticaire	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés	
Troubles rénaux et		Pyurie stérile (urine)	Néphropathies

urinaires		trouble)	(néphrite interstitielle, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et au site d'injection	Etourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Surdosage et intoxication		

*La prise de doses élevées au cours de longues périodes peut être une cause d'hépatotoxicité avec élévation des transaminases.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

a) Toxicité aigüe

Paracétamol :

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aigüe, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (< 50kg).

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent habituellement dans les 24 premières heures.

Un surdosage important (à partir de 10g chez les adultes et 150mg/kg chez les enfants) entraîne une toxicité hépatique aigüe, avec cytolysé hépatique, entraînant une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie, qui peuvent aboutir au coma et à la mort. Des taux accrus de transaminases hépatiques (AST, ALT), de déshydrogénase lactique et de bilirubine ont

également été observés, en association avec un temps de prothrombine prolongé (12 à 48 heures après l'administration).

Le seuil de toxicité hépatique peut être abaissé en cas de présence des facteurs de risque précités.

Procédure d'urgence

- hospitalisation immédiate
- prélèvement sanguin, pour déterminer la concentration plasmatique initiale du paracétamol
- administration de l'antidote N-acétylcystéine, par voie intraveineuse ou par voie orale, si possible dans les 8 heures après ingestion
- administration de charbon actif, si possible dans un délai d'une heure après l'ingestion
- traitement symptomatique.

Codéine :

L'intoxication se manifeste par une sécheresse buccale, une rétention urinaire, des vertiges, une bradycardie, des palpitations, une sédation, une myose, une dépression respiratoire, de l'hypotension, un coma.

Traitements d'urgence de la dépression respiratoire par insufflation artificielle; l'antidote est la naloxone.

Caféine :

Dose toxique au-delà de 1g; dose létale à environ 10g.

Symptômes : vomissements, convulsions, somnolence, agitation, tremblements, tachycardie.

Traitements symptomatiques.

b) Toxicité chronique

Il faut garder à l'esprit que l'utilisation chronique d'analgésiques tels que NEVRINE CODEINE, même à faibles doses mais sur une période longue, peut provoquer des lésions rénales.

Dans ce cas, il faut arrêter la prise du médicament, contrôler la fonction rénale et prendre les mesures nécessaires pour rétablir complètement cette fonction.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Paracétamol : analgésique et antipyrrétique - Code ATC NO2BE01

Codéine : analgésique et antitussif - Code ATC NO2AA79 (pour ces doses)

Caféine : stimulant du Système Nerveux Central - Pas de code ATC

Paracétamol :

Analgésique et antipyrétique.

Le mécanisme analgésique du paracétamol n'est pas encore entièrement connu. Essentiellement, le paracétamol agit comme inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au niveau du système nerveux central et périphérique.

L'action antipyrétique doit probablement être attribuée à la normalisation de l'hyperthermie au niveau de l'hypothalamus par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Caféine :

La caféine est un dérivé de la xanthine et a un effet stimulant sur le système nerveux central. Son action sur certaines formes de migraines pourrait être attribuée à une vasoconstriction cérébrale. La caféine associée au paracétamol accentue l'effet analgésique.

Codéine :

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aigües nociceptives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En prise orale, le paracétamol est vite absorbé; le pic de concentration plasmatique pour le paracétamol est atteint entre une demi-heure et une heure. La demi-vie plasmatique se situe entre 2 h et 2 h 30. La métabolisation du paracétamol a lieu au niveau du foie. Une petite quantité est convertie en un métabolite hépatotoxique. Les métabolites sont évacués dans l'urine. Moins de 5% sont retrouvés inaltérés.

La résorption de la codéine a lieu rapidement dans l'intestin; le pic de concentration plasmatique est atteint après 60 minutes. Chez les adultes, la demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures. La métabolisation de la codéine a lieu au niveau du foie et l'évacuation s'effectue dans l'urine. La codéine est métabolisée en morphine par le cytochrome P450 CYP 2D6, ce qui résulte en une réduction de l'effet analgésique en cas de métabolisateurs lents.

En administration orale, la caféine est bien résorbée; le pic de concentration plasmatique est atteint entre 50 et 75 minutes. La demi-vie plasmatique est de 3 heures 30. La métabolisation a lieu au niveau du foie et les métabolites sont évacués dans l'urine. 1 à 2 % sont évacués dans l'urine sans altération.

5.3 Données de sécurité préclinique

La longue expérience clinique a montré que l'usage prolongé de tout analgésique entraîne un risque de toxicité rénale.

Paracétamol : Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone

Carboxyméthylamidon sodique type A

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Rouge cochenille A (E124).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes PVC-PVDC/Alu de 10 comprimés. Boîte de 20 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE163256

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13/08/1993

Date de dernier renouvellement: 02/10/2000

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2019

Date d'approbation du texte : 12/2019