CODÉINE AP-HP 30 mg – 15 mL
sirop Adulte
Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 70523092
Liste I
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée
Prescription limitée à 12 semaines.

PRESENTATION
Sirop
Récipient unidose en verre brun de 15 mL
Coffret de 54 récipients unidoses

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION
Conserver à une température inférieure ou égale à 25 °C
Utiliser immédiatement après ouverture d'un récipient unidose

COMPOSITION
Codéine (exprimée en codéine monohydratée)……30 mg (2 mg/mL)
Excipients à effet notoire :
Ethanol …… 0,5 g
Saccharose…… 11,8 g
Autre excipient : eau purifiée……pour 15 mL

UTILISATION(S) THERAPEUTIQUE(S) DECLAREE(S) A L'ANSM
- Analgésique morphinique de palier II : traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée de l'adulte, non soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène
- Antitussif : traitement symptomatique des toux non productives gênantes de l'adulte
- Réduction des effluents digestifs abondants ou des diarrhées profuses, chez les malades ayant subi une résection intestinale plus ou moins étendue, porteurs ou non d'entérostomies, en première intention ou après échec du lopéramide seul ou associé à la cholestyramine, voire de l'eau de riz et du carbonate de calcium en solution

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Médicament strictement réservé à l'adulte

Posologie
La CODÉINE AP-HP 30 mg – 15 mL ne doit pas être utilisée plus longtemps que nécessaire.

Douleur (1,2)
- 30 à 60 mg de codéine monohydratée (1 à 2 unidoses), toutes les 4 à 6 heures, si nécessaire.
Adapter la posologie à l'intensité de la douleur et utiliser la plus faible dose efficace, pour la durée la plus courte possible. En pratique, il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 unidoses/jour.
La dose quotidienne maximale est de 240 mg de codéine monohydratée (8 unidoses/jour).

- En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine. L'intervalle entre deux prises doit être d'au moins 8 heures et une réduction de la dose doit être envisagée, en fonction du stade de l'insuffisance rénale.

- Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie recommandée puis éventuellement ajustée en fonction de la tolérance et de l'efficacité.
- Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par la codéine, une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par codéine, il est conseillé de réduire la dose progressivement pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (*cf.* Mises en garde et précautions d'emploi).

Toux non productive gênante (1,3)
- 30 mg de codéine monohydratée (1 unidose), à renouveler si besoin avec un intervalle minimal de 6 heures entre les prises.

La dose quotidienne maximale est de 120 mg de codéine chez l'adulte, en l'absence d'autres apports de codéine ou d'antitussifs/antalgiques centraux.
Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Réduction des effluents digestifs abondants ou des diarrhées profuses (1,4)
- 30 mg de codéine monohydratée (1 unidose), 3 fois par jour, 30 à 60 min avant les repas.

Dans la littérature les posologies de codéine utilisées (souvent du phosphate de codéine) varient de 15 à 60 mg par prise, 2 à 3 fois jusqu'à parfois 4 fois par jour.

NB : Une unidose de 15 mL contient 30 mg de codéine monohydratée, soit 28,3 mg de codéine base et un comprimé de 30 mg de phosphate de codéine correspond à 25 mg de codéine base.

Mode d'administration

Voie orale
Les prises doivent être espacées de 6 heures au minimum.
Dans la réduction des effluents digestifs abondants ou des diarrhées profuses, administrer 30 à 60 min avant les repas.

CONTRE-INDICATIONS (2,3,5–7)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Association avec l'oxybate de sodium (*cf*. Interactions avec d'autres médicaments)
- Malades connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 en raison d'une toxicité grave voire mortelle par dépression respiratoire, même à une dose thérapeutique (*cf*. Propriétés pharmacocinétiques)
- Enfant de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital
- Toux de l'asthmatique et insuffisance respiratoire, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire
- Allaitement en dehors d'une prise ponctuelle

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

La codéine doit être utilisée avec précaution dans les situations suivantes (et *cf*. Interactions médicamenteuses) :

- Affections du système nerveux : épilepsie, traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne

L'utilisation prolongée d'antalgiques, dont les opiacés, augmente le risque d'une céphalée par abus médicamenteux.

Comme pour les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de codéine, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une révision du traitement peut être indiqué.

- Affections du rein et des voies urinaires : Hypertrophie prostatique ou rétrécissement de l'urètre, interventions récentes sur le tractus gastro-intestinal ou urinaire, insuffisance rénale.

Le traitement nécessite des précautions car la clairance rénale de la codéine et de ses métabolites est significativement réduite chez les malades insuffisants rénaux au stade terminal (*cf.* Posologie § Douleur).

- Affections gastro-intestinales : colite ulcéreuse ou pathologie abdominale aiguë
- Affections hépatobiliaires : Insuffisance hépatique (*cf.* Posologie § Douleur)

La codéine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui augmente le risque de symptômes touchant les voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, les médicaments contenant de la codéine doivent être administrés avec prudence aux patients atteints de pancréatite et de maladies de la vésicule et des voies biliaires.

- Affections respiratoires : l'utilisation de codéine présente un risque accru de dépression respiratoire et doit être évitée chez les patients présentant une pathologie respiratoire chronique obstructive, une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie.
- Affections vasculaires : état de choc
- Tolérance et troubles de l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que la CODÉINE AP-HP 30 mg – 15 mL. L'utilisation répétée de la codéine peut entraîner des TUO. L'augmentation de la dose et l'allongement du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de présenter un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de la CODÉINE AP-HP 30 mg – 15 mL peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par exemple dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par CODÉINE AP-HP 30 mg – 15 mL et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (*cf.* Posologie). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des symptômes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, les patients doivent contacter leur médecin.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes de consommation excessive de médicaments (par exemple, demandes de renouvellements prématurées), comprenant notamment l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste addictologue doit être envisagée.

- Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. La consommation d'opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Chez les patients atteints d'ACS, envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

<u>Populations particulières</u>

- Le traitement du sujet âgé nécessite des précautions. Le sujet âgé peut subir un risque accru d'effets indésirables associés aux opiacés (dépression respiratoire, constipation) et d'interactions médicamenteuses du fait de la polymédication.
- Ce médicament contient une substance active pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

<u>Excipients à effet notoire</u>

- Ce médicament contient de l'éthanol (alcool). Le titre alcoolique est de 4,1 % (v/v) soit 500 mg d'alcool (éthanol) par unidose ce qui équivaut à 7 mg/kg d'alcool pour un adulte de 70 kg. La quantité d'alcool contenue dans ce médicament est équivalente à 12,5 mL de bière ou 5 mL de vin par récipient unidose.
- Ce médicament contient 11,8 g de saccharose par unidose dont il faut tenir compte dans la ration journalière, en cas de régime pauvre en sucre ou pour les malades atteints de diabète.
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques rares).
  Il peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (plus de 2 semaines par exemple).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

• **Évalué dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (8)

Associations contre-indiquées

+ Oxybate de sodium : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Bupropion : risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Cinacalcet : risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Duloxétine, fluoxétine, paroxétine : risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Quinidine : diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Terbinafine : risque d'inefficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone) : risque de diminution de l'efficacité antalgique du médicament.

Topiques gastro-intestinaux (9), y compris les anti-acides d'action locale, associés ou non, ils diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). Il existe différentes grandes classes de topiques gastro-intestinaux :

- Les adsorbants de l'acidité gastrique : charbon activé, charbon végétal officinal
- Les pansements gastro-intestinaux : argiles et apparentés (diosmectite, monmectite), la povidone (crospovidone) et les alginates
- Les anti-acides d'action locale : gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, hydrotalcite, magaldrate, kaolin lourd, trisilicate de magnésium
- Le lanthane

Associations à prendre en compte

+ Antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine) : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphiniques vrais (éthylmorphine) : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage

+ Autres médicaments sédatifs (dérivés morphiniques [analgésiques, antitussifs et traitements de substitution], neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines [méprobamate], hypnotiques, antidépresseurs sédatifs [amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine], antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, gabapentinoïdes [gabapentine et prégabaline], baclofène et thalidomide) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Barbituriques : risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ Médicaments atropiniques : risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

• Quelques données supplémentaires

Interactions pharmacocinétiques (*cf.* Propriétés pharmacocinétiques)

+ Inhibiteurs du CYP2D6 (dont abiratérone, cimétidine, vernakalant, quinidine, hydroquinidine, ranolazine) : peuvent diminuer la formation de morphine, réduire l'efficacité de la codéine ou modifier son profil de sécurité

+ Inhibiteurs des enzymes de glucoronoconjugaison UGT1A1 et UGT1A9 (dont le régorafénib qui les inhibe via son métabolite actif) : peuvent augmenter l'exposition systémique à la codéine et potentiellement en renforcer ses effets.

Interactions pharmacodynamiques : addition de risques de constipation et d'iléus

+ Antidiarrhéiques (dont racécadotril, inhibiteur des enképhalinases qui dégradent les opiacés endogènes, lopéramide)

+ Antiémétiques antagonistes des récepteurs 5HT3 de la sérotonine les alias sétrons dont ondansétron, dolasétron, granisétron, palonosétron, tropisétron

+ Antihypertenseurs centraux agonistes alpha-2 adrénergiques dont moxonidine, clonidine

+ Antispasmodique dérvié de l'opium dont papavérine

+ Inhibiteurs calciques dont amlodipine, nifédipine, diltiazem, vérapamil

+ Médicaments altérant l'innervation intestinale : certains médicaments causant des neuropathies périphériques exposent à une constipation

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE

Grossesse (10)

En clinique, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la codéine au 1er trimestre de la grossesse sont très nombreuses et n'ont montré aucun effet malformatif particulier attribuable à ce médicament contrairement à quelques anciennes études non confirmées suggérant des malformations cardiaques, neurologiques (spina bifida) ou fentes orales.

A doses supra thérapeutiques/troubles de l'usage jusqu'à l'accouchement, la codéine peut être responsable d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né (irritabilité, trémulations, cri aigu et hypertonie), survenant dans les jours qui suivent la naissance.

Dans les conditions d'usage thérapeutique usuel, ce syndrome peut se produire mais il est rare.

En fin de grossesse, une utilisation à des posologies élevées, même en traitement de courte durée, est susceptible d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

En conséquence, l'utilisation ponctuelle de la codéine peut être envisagée au cours de la grossesse si nécessaire, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée et à la fréquence les plus courtes possibles, tout en évitant les traitements prolongés. Surveiller le nouveau-né en cas d'exposition chronique en fin de grossesse.

Allaitement (5)

Les données concernant l'utilisation de la codéine dans les jours suivant l'accouchement pendant une durée brève (3 jours), sont très importantes et ne mettent pas en évidence une augmentation des admissions pour une pathologie sévère à l'hôpital des nouveau-nés allaités.
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 mère est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide *(cf.* Propriétés pharmacocinétiques), une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entrainer des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.
Par conséquent, la codéine est contre-indiquée pendant l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle (2 à 3 jours), en cas de nécessité, et à la posologie la plus faible possible.

Fertilité
Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets de la codéine sur la fertilité.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES
Effets sur la vigilance
La codéine figure dans l'une et/ou l'autre liste(s) mentionnée(s) dans les arrêtés du 8 août 2008 et/ou du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.
Selon ces arrêtés, la codéine est classée en niveau 2, son influence sur la vigilance est modérée.
L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et vertiges dus à la codéine (11,12).

EFFETS INDESIRABLES (2,3,6,7)
Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et plus modérés.

- Affections du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie)
- Affections endocriniennes : hyperglycémie
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, hyponatrémie pouvant survenir dans un contexte de sécrétion inapproprié de l'hormone antidiurétique (SIADH)
- Affections psychiatriques : abus, agitation, cauchemars, dépendance, euphorie, dysphorie, hallucinations, nervosité, syndrome de sevrage
- Affections du système nerveux : ataxie, céphalée, confusion, convulsion épileptique, état vertigineux, étourdissement, hyperalgésie, léthargie, myosis , sédation, somnolence
- Affection de l'oreille et du labyrinthe : perte d'audition
- Affections cardiaques : arythmie, bradycardie, palpitation, tachycardie
- Affections vasculaires : bouffée vasomotrice, collapsus circulatoire, diminution du tonus sympathique responsable d'hypotension orthostatique, œdème pulmonaire
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée centrale du sommeil, bronchospasme, dépression respiratoire (bradypnée, cyanose) (*cf.* Contre-indications)
- Affections gastro-intestinales : constipation, nausée, pancréatite, sécheresse de la bouche, vomissement
- Affections hépatobiliaires : dysfonction du sphincter d'Oddi, pancréatite
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réaction cutanée allergique (prurit, urticaire, rash)
- Affections musculosquelettiques et systémiques : myoclonies, paresthésie, rhabdomyolyse, tremblement
- Affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire
- Affections du système reproducteur : baisse de la libido et trouble de l'érection
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, hypothermie, transpiration

Dépendance aux médicaments

L'utilisation répétée de la CODÉINE AP-HP 30 mg – 15 mL peut conduire à une dépendance aux médicaments, même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier en fonction des facteurs de risque individuels, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes du patient (*cf.* Mises en garde et précautions d'emploi).

Signalez tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE (7)

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage.
- Manifestations cardiovasculaires : arythmie, bradycardie, hypotension, tachycardie
- Manifestations respiratoires : dépression respiratoire, œdème pulmonaire
- Manifestations gastro-intestinales : nausée, sécheresse buccale, vomissement
- Manifestations neuromusculaires : ataxie, aréflexie, convulsion, myosis
- Manifestations générales : coma, cyanose, flush, œdème du visage, somnolence
- Manifestations cutanées : prurit, rash
- Manifestations urinaires : rétention d'urine

Conduite à tenir en cas de surdosage (13)
Assistance respiratoire.
L'administration de naloxone s'impose lorsque la fréquence respiratoire est inférieure à 8 cycles/min et qu'elle est associée à un trouble de la vigilance (niveau - 4 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond).

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC

- Douleur : N-Système nerveux. N02A-Analgésiques narcotiques. N02AX
- Toux non productive gênante : R-Système respiratoire. R05DA-Alcaloïde de l'opium et dérivés. R05DA04
- Réduction des effluents digestifs abondants ou des diarrhées profuses : A-Voies digestives et métabolisme. A07DA-Ralentisseurs de la motricité intestinale

- Propriétés pharmacologiques (14,15)

La codéine est un alcaloïde naturel de l'opium appartenant à la classe des agonistes morphiniques purs. Elle exerce ses effets par interaction avec les récepteurs opioïdes μ, principalement au niveau du système nerveux central où elle produit des effets antalgiques et antitussifs et au niveau périphérique, notamment sur les muscles lisses du tractus gastro-intestinal, où elle ralentit le transit.

Son affinité pour les récepteurs opioïdes μ est inférieure à celle de la morphine ce qui explique une puissance antalgique moindre. L'effet antalgique résulte en partie de la biotransformation hépatique de la codéine en morphine sous l'action du cytochrome CYP2D6.
Les opiacés inhibent la transmission de la douleur par des mécanismes pré- et post- synaptiques : ils inhibent l'entrée de calcium au niveau des terminaisons pré-synaptiques, réduisant la libération des neuromédiateurs et ils hyperpolarisent les neurones post-synaptiques via l'ouverture des canaux potassiques. Ils exercent ainsi une action analgésique au niveau médullaire et supra-médullaire.

L'action antitussive de la codéine résulte d'un effet central sur le centre bulbaire de la toux. Cet effet est obtenu à des doses inférieures à celles requises pour l'analgésie.

L'efficacité et la tolérance de la codéine dépendent fortement de l'activité du CYP2D6. Chez les métaboliseurs lents, la conversion en morphine est réduite avec risque d'efficacité insuffisante ; chez

les métaboliseurs ultrarapides, la formation excessive de morphine augmente le risque d'effets indésirables opioïdes, potentiellement graves (c*f.* Mises en garde / Précautions d'emploi).
Sur le plan digestif, la codéine ralentit l'activité du tractus gastro-intestinal et favorise la réabsorption d'eau au cours du transit. Cet effet peut être recherché dans certaines diarrhées chroniques très productives ou dans la réduction d'effluents digestifs abondants notamment en cas d'iléostomies (effluents pouvant atteindre 7 L/j) ou de syndrome du grêle court avec réduction des pertes électrolytiques associées (Na+/K+). Ces situations restent peu fréquentes.

Propriétés pharmacocinétiques (2,6,16,17)

Absorption

Après administration orale, la codéine est rapidement et bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est atteint en environ 1 heure. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 3 à 4 heures.

Distribution

La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques et est largement distribuée dans l'organisme. Elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

Métabolisme

Le métabolisme de la codéine est principalement hépatique et emprunte trois voies principales :

- la glucuronoconjugaison en position 6 (environ 60%) conduisant à la formation de codéine-6-glucuronide,
- la N-déméthylation via le CYP3A4 (environ 20 %) conduisant à la norcodéine
- la O-déméthylation via le CYP2D6 (environ 10%) conduisant à la morphine.

La morphine est à son tour métabolisée en morphine-3-glucuronide (M3G) dotée de propriétés neuro-excitatrices et en morphine-6-glucuronide (M6G) qui possède une activité analgésique.

Le CYP2D6 est soumis à un polymorphisme génétique important qui conditionne l'efficacité et la tolérance de la codéine.
On distingue classiquement 3 phénotypes :

- métaboliseurs normaux (activité enzymatique standard), réponse thérapeutique attendue
- métaboliseurs lents (activité enzymatique faible ou nulle), conversion insuffisante en morphine, risque d'efficacité réduite
- métaboliseurs ultra-rapides (duplication ou amplification génique), formation excessive de morphine avec risque accru d'effets indésirables opioïdes graves, potentiellement fatals même à dose thérapeutique.

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%
Grecs	6,0%
Hongrois	1,9%
Européens du nord	1% à 2%

Elimination

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 à 90%), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10% sous forme de morphine, 10% de norcodéine, 50 à 70% de codéine.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Martindale - The complete drug reference - Codeine. 38e éd. Pharmaceutical Press; 2014.

2. ANSM. RCP PARACETAMOL/CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg, comprimé [Internet]. 2026 [cité 12 oct 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69458587/extrait#tab-rcp

3. ANSM. RCP PULMOSERUM, solution buvable [Internet]. 2025 [cité 12 oct 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60206154/extrait#tab-rcp

4. Graven-Nielsen CS, Knoph CS, Okdahl T, Høyer KL, Krogh K, Hellström PM, et al. Opioids in the Treatment of Chronic Idiopathic Diarrhea in Humans—A Systematic Review and Treatment Guideline. JCM. 24 mars 2023;12(7):2488. doi:10.3390/jcm12072488

5. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Codéine - Allaitement [Internet]. 2026 [cité 12 oct 2026]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/4496/

6. ANSM. RCP DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé [Internet]. 2026 [cité 12 oct 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/66003374/extrait#tab-rcp

7. ANSM. RCP CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé [Internet]. 2026 [cité 15 oct 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60904643/extrait#tab-rcp

8. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 7 janv 2026]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

9. Faure S. Topiques gastro-intestinaux. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(550):57-61. doi:10.1016/j.actpha.2015.09.015

10. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Codéine - Grossesse [Internet]. 2026 [cité 12 oct 2026]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/4478/

11. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

12. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034208195

13. HAS. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Internet]. 2022 [cité 12 oct 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf

14. Laincer A, Rasamison R, Husson MC, Comité de rédation. Codéine dans la réduction des efflux digestifs et les diarrhées profuses. XLII. 2021;Dossier du CNHIMXLII(1):5-39.

15. Takahama K, Shirasaki T. Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: codeine-sensitive and -resistant coughs. Cough. déc 2007;3(1):8. doi:10.1186/1745-9974-3-8

16. Application Prescrire. Interactions Médicamenteuses, Groupe de substances, Opioïdes. Association Mieux Prescrire, Paris; janv 2025.

17. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. Clin Pharmacol Ther. févr 2012;91(2):321-6. doi:10.1038/clpt.2011.287