



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

dihydrocodéine (tartrate de)

DICODIN L.P. 60 mg, comprimé à libération prolongée
B/20 (CIP : 34009 336 847 9 2)

Laboratoire MUNDIPHARMA SAS

Code ATC	N02AA08 (analgésique opioïde)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	«Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité moyenne. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 31/01/1989 Rectificatif le 31/07/2013 (cf.04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opiïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA08 dihydrocodéine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/02/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/12/2011, la Commission a considéré que le SMR de DICODIN LP restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité moyenne. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 décembre 2008 au 27 janvier 2012). Le prochain PSUR sera soumis en novembre 2025 selon le calendrier européen.

L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles a conduit à ajouter la rhabdomyolyse à la liste des symptômes liés à un surdosage par dihydrocodéine, une modification du RCP est en cours d'évaluation à l'ANSM.

De plus, une analyse des réactions cutanées sévères a été conduite mais n'a pas permis de conclure à un lien causal entre l'utilisation de dihydrocodéine et ces réactions.

En outre, dans un rectificatif du 31/07/2013, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « mises et garde et précautions d'emploi », « contre-indications » et « interactions médicamenteuses ».

. Il s'agit en particulier de l'ajout des informations actuelles habituelles pour les opioïdes de palier II : risques liés à l'usage détourné, risque de dépendance physique et psychique, utilisation avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ...

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), DICODIN LP a fait l'objet de 26 297 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la douleur et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14/12/2011, la place de la dihydrocodéine dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée : elle reste un antalgique de palier II pouvant être utile dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses.

¹ Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14/12/2011 n'ont pas à être modifiées :

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs moyennes peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ DICODIN LP est un médicament de première ou de deuxième intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment les autres antalgiques opioïdes.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DICODIN LP reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement au regard de la recommandation d'utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

TABLEAU LISTANT LES MODIFICATIONS APPORTEES AU RCP DEPUIS LA DERNIERE EVALUATION

RCP en 2009	RCP en vigueur (ampliation 31/07/2013)
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><i>Réservé à l'adulte : 1 comprimé toutes les 12 heures. Ne pas dépasser 2 comprimés par jour. Ne pas croquer.</i></p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans : 1 comprimé toutes les 12 heures. Ne pas dépasser 2 comprimés par jour.</p> <p>Avaler le comprimé avec un verre d'eau, ne pas le casser, le croquer, le mâcher, ni l'écraser. DICODIN LP ne devra en aucun cas être administré pendant une durée supérieure à celle nécessaire. Si un traitement au long cours de la douleur par DICODIN LP est nécessaire, compte tenu de la nature et de la sévérité de la maladie, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière (en intercalant, si nécessaire, des pauses thérapeutiques) en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la dihydrocodéine. - Insuffisance respiratoire quel que soit le degré de l'insuffisance en raison de l'effet dépressur de la DHC sur les centres respiratoires. - Insuffisance hépatocellulaire et/ou rénale grave. - Enfants de moins de 1 an. - Asthmatiques. - Grossesse et allaitement (cf grossesse et allaitement). - Traitement par les IMAO (cf interactions avec d'autres médicaments). 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la dihydrocodéine ou à l'un des constituants de ce médicament. • Insuffisance respiratoire quel que soit le degré de l'insuffisance en raison de l'effet dépressur de la DHC sur les centres respiratoires, • Insuffisance hépatocellulaire et/ou rénale grave, • Enfants de moins de 15 ans. • Asthmatiques.
<p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <p>Mise en garde</p> <p><i>De rares accidents de dépendance ont été décrits avec la dihydrocodéine. Il convient de prescrire ce médicament avec prudence chez des malades ayant un passé de toxicomanie.</i></p> <p>Précautions particulières d'emploi</p> <p>Utiliser avec précaution :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les personnes âgées et les enfants de moins de 15 ans; - en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale; - en cas d'hypothyroïdie; - en cas de traitement par des dépressur du SNC (cf interactions avec d'autres médicaments); - en fin de grossesse en raison des risques de dépressions respiratoires chez le nouveau-né. 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Des cas de dépendance ont été décrits avec la dihydrocodéine. Le patient peut développer une tolérance au médicament et avoir besoin d'augmenter progressivement les doses pour maintenir l'analgésie. L'utilisation prolongée de ce médicament peut entraîner une dépendance physique et un syndrome de sevrage peut apparaître lors d'un arrêt brutal du traitement. A l'arrêt du traitement, il est conseillé de diminuer progressivement les doses pour prévenir l'apparition de ce syndrome de sevrage. La dihydrocodéine présente un risque d'abus équivalent aux autres opioïdes. La dihydrocodéine peut donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) et un usage abusif par des personnes présentant un risque latent ou manifeste de troubles addictifs. Une dépendance psychique peut apparaître après l'administration d'analgésiques opioïdes, dont la dihydrocodéine. DICODIN LP doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. La dihydrocodéine n'est pas appropriée au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. Les comprimés à libération prolongée doivent être avalés entier sans être croqués, mâchés ou écrasés. L'administration de comprimés à libération prolongée de dihydrocodéine croqués, mâchés ou écrasés conduit à une libération rapide et une absorption d'une quantité de dihydrocodéine pouvant entraîner des signes de surdosage (voir rubrique 4.9).</p>

	<p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>Précautions particulières d'emploi</p> <p>La dihydrocodéine nécessite une adaptation posologique (début du traitement à posologie réduite avec adaptation par la suite en fonction de la clinique) dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les personnes âgées, chez les patients présentant une insuffisance hépatique, chez les patients présentant une insuffisance rénale. <p>La dihydrocodéine nécessite une surveillance particulière :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients cholecystéctomisés, la dihydrocodéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi. chez les patients présentant une constipation : il est important de rechercher et prendre en charge une constipation ou un syndrome occlusif avant et pendant le traitement. en cas de cœur pulmonaire sévère.
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> Traitement par les IMAO : Des accidents sévères, voire mortels, ont été observés lors de l'association avec la péthidine. On ignore si ces réactions peuvent survenir avec les autres analgésiques centraux. Par prudence, il convient de ménager un intervalle libre de 15 jours après l'arrêt des IMAO avant d'administrer un analgésique morphinique. Dépresseurs du système nerveux central et antidépresseurs tricycliques en raison du risque de potentialisation avec surdosage. L'ingestion d'alcool pendant le traitement est déconseillée. 	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, des IMAO, du baclofène et du thalidomide.</p> <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Naltrexone Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.</p> <p>+ Consommation d'alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. 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.</p> <p>+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol),</p> <p>+ Antitussifs morphine-like (dextrometorphane, noscapine, pholcodine),</p> <p>+ Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine),</p> <p>+ Benzodiazépines et apparentés</p> <p>+ Barbituriques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p>

	<p>+ Autres médicaments sédatifs Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les données animales sont insuffisantes pour exclure toute toxicité sur la reproduction. Les données sur l'utilisation de la dihydrocodéine chez la femme enceinte sont limitées. En conséquence, DICODIN LP n'est pas recommandé au cours de la grossesse. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de la dihydrocodéine (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse) Allaitement Le passage de la dihydrocodéine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte-tenu des risques de dépression respiratoire du nouveau-né, il est préférable d'éviter d'utiliser DICODIN LP au cours de l'allaitement.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les données animales sont insuffisantes pour exclure toute toxicité sur la reproduction. Les données sur l'utilisation de la dihydrocodéine chez la femme enceinte sont limitées. En conséquence, DICODIN LP n'est pas recommandé au cours de la grossesse. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de la dihydrocodéine (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse) Allaitement Le passage de la dihydrocodéine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte-tenu des risques de dépression respiratoire du nouveau-né, il est préférable d'éviter d'utiliser DICODIN LP au cours de l'allaitement.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines En raison de la baisse de vigilance induite par ce médicament l'attention est attirée sur les risques liés à la conduite d'un véhicule et à l'utilisation d'une machine.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines En raison de la baisse possible de vigilance, DICODIN LP peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'attention est appelée chez les sujets sensibles ou quand la dihydrocodéine est prise en même temps que des dépresseurs du système nerveux central ou de l'alcool.</p>

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont : une constipation, des douleurs abdominales, une sécheresse de la bouche, des nausées et vomissements, des céphalées, une somnolence.

L'incidence des effets indésirables classés par classe de systèmes organes est présentée ci-dessous. La définition des catégories de fréquences de survenue est la suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée Angio-œdème (Œdème de Quincke)

Affections psychiatriques

Fréquent Hallucinations
Fréquence indéterminée Etat confusionnel, pharmacodépendance, dysphorie

Affections du système nerveux

Très fréquent Somnolence, céphalées
Fréquent Sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée Convulsions

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée Dépression respiratoire, bronchospasme

Affections gastro-intestinales

Très fréquent Douleur abdominale, constipation, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements

Fréquence indéterminée Diarrhée, iléus paralytique (en relation avec la constipation)

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée Spasme du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Hyperhidrose

Fréquence indéterminée Prurit, urticaire, rash

Affection du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée Rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Fréquent Asthénie ;

Fréquence indéterminée Syndrome de sevrage

Aux doses supratherapeutiques

Risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal pouvant être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère toxicomane.

4.9 Surdosage

Symptômes

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire)
- Somnolence
- Vomissements
- Hypotension
- Hypothermie
- Signes d'histaminolibération
- Coma

Conduites d'urgence :

- Assistance ventilatoire.
- Administration de naloxone : 0,4 mg par voie intraveineuse à renouveler toutes les 2 à 5 minutes et éventuellement prendre le relais par voie intramusculaire.

Précaution :

Chez les sujets dépendants des morphino-mimétiques une

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont : une constipation, des douleurs abdominales, une sécheresse de la bouche, des nausées et vomissements, des céphalées, une somnolence.

L'incidence des effets indésirables classés par classe de systèmes organes est présentée ci-dessous. La définition des catégories de fréquences de survenue est la suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée Angio-œdème (Œdème de Quincke)

Affections psychiatriques

Fréquent Hallucinations
Fréquence indéterminée Etat confusionnel, pharmacodépendance, dysphorie

Affections du système nerveux

Très fréquent Somnolence, céphalées
Fréquent Sensations vertigineuses
Fréquence indéterminée Convulsions

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée Dépression respiratoire, bronchospasme

Affections gastro-intestinales

Très fréquent Douleur abdominale, constipation, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements

Fréquence indéterminée Diarrhée, iléus paralytique (en relation avec la constipation)

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée Spasme du sphincter d'Oddi

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Hyperhidrose

Fréquence indéterminée Prurit, urticaire, rash

Affection du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée Rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Fréquent Asthénie ;

Fréquence indéterminée Syndrome de sevrage

Aux doses supratherapeutiques

Risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal pouvant être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère toxicomane.

4.9. Surdosage

Symptômes

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, vomissements, hypotension, hypothermie, signes d'histaminolibération, coma.

Conduite d'urgence

Assurer la liberté des voies respiratoires (aspiration), maintenir la ventilation et la circulation en fonction des symptômes.

En cas de surdosage, de la naloxone peut être administrée.

Précaution

Chez les sujets dépendants des morphino-mimétiques une

<p>injection de naloxone à dose élevée peut provoquer un syndrome de manque. Chez ces sujets, la naloxone doit être injectée à doses progressives.</p>	<p>injection de naloxone à dose élevée peut provoquer un syndrome de sevrage. Chez ces sujets, la naloxone doit être injectée à doses progressives.</p>
<p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques Analgésique central.</p> <p>Action sur le système nerveux central La dihydrocodéine possède une activité antalgique dont la puissance est environ le dixième de celle de la morphine.</p> <p>Action sur les centres respiratoires La dihydrocodéine exerce une action dépressive. Elle est antitussive.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : analgésique opioïde, code ATC : N02AA08 (N : système nerveux central) La dihydrocodéine est un agoniste opioïde pur. Action sur le système nerveux central : La dihydrocodéine possède une activité antalgique dont la puissance est environ le dixième de celle de la morphine. Action sur les centres respiratoires : La dihydrocodéine exerce une action dépressive.</p>