

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DICODIN L.P. 60 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de dihydrocodéine	60
mg	
Quantité correspondant à dihydrocodéine base.....	40
mg	
Pour un comprimé à libération prolongée.	
Excipients à effet notoire : lactose (anhydre), 58,4 mg.	
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée. Comprimé gravé DHC sur une face et 60 sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DICODIN L.P. 60 mg, comprimé à libération prolongée est indiqué chez l'adulte (à partir de 15 ans) pour le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette présentation est réservée à l'adulte (à partir de 15 ans).

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible.

Si un traitement au long cours de la douleur par DICODIN L.P. 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.

Adultes (à partir de 15 ans)

1 comprimé à libération prolongée de 60 mg, à renouveler si nécessaire au bout de 12 heures, sans dépasser 2 comprimés par jour (posologie maximale).

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage en opioïdes, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Enfants de moins de 15 ans :

DICODIN L.P. 60 mg, comprimé à libération prolongée est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans (voir rubrique 4.3).

Populations particulières

Sujet âgé

Chez les patients âgés, la dihydrocodéine nécessite une adaptation posologique (début du traitement à posologie réduite avec adaptation par la suite en fonction de la clinique).

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, la dihydrocodéine nécessite une adaptation posologique (début du traitement à posologie réduite avec adaptation par la suite en fonction de la clinique).

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques, la dihydrocodéine nécessite une adaptation posologique (début du traitement à posologie réduite avec adaptation par la suite en fonction de la clinique).

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler le comprimé en entier avec un verre d'eau, ne pas le casser, le croquer, le mâcher, ni l'écraser.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance respiratoire quel que soit le degré de l'insuffisance en raison de l'effet dépresseur de la DHC sur les centres respiratoires,
- Insuffisance hépatocellulaire et/ou rénale grave,
- Enfants de moins de 15 ans,
- En association avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Dépression respiratoire

Le principal risque en cas d'abus d'opioïdes est la dépression respiratoire.

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil pouvant conduire à des éveils nocturnes et une somnolence diurne. L'utilisation d'opioïdes peut augmenter le risque d'ACS d'une manière dose-dépendante chez certains patients. Les opioïdes peuvent également

provoquer l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante (voir rubrique 4.8). Chez les patients qui présentent une ACS, une réduction de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

Tolérance, dépendance physique et sevrage

Des cas de dépendance ont été décrits avec la dihydrocodéine.

En cas d'utilisation prolongée, 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.

Dépendance psychologique (addiction), profil d'abus et antécédents de toxicomanie et / ou d'alcoolisme

La dihydrocodéine présente un risque d'abus et de dépendance 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 L.P. doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie (y compris l'abus d'alcool) et trouble de santé mentale.

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 entiers 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 potentiellement fatale de dihydrocodéine pouvant entraîner des signes de surdosage (voir rubrique 4.9).

L'usage détourné de formes orales par injection parentérale peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions particulières d'emploi

Les opioïdes, comme la dihydrocodéine, peuvent avoir une action pharmacologique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ou gonadique. Certaines modifications ont été observées telles qu'une augmentation de la prolactinémie et une diminution du cortisol plasmatique, de la testostérone, de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculo-stimulante. Ces modifications hormonales peuvent se manifester par des symptômes cliniques.

Métabolisme par le CYP2D6

La dihydrocodéine est un analogue semi-synthétique de la codéine. Il existe des similitudes entre les métabolismes de la codéine et de la dihydrocodéine dans la formation des métabolites (O-déméthylés) catalysée par le CYP2D6. Il existe des différences génétiques dans l'expression de l'enzyme CYP2D6. Pour la codéine, cela se traduit par un risque de manque d'efficacité chez les métaboliseurs lents et un risque de toxicité des opioïdes chez les patients métaboliseurs rapides. Les implications cliniques des polymorphismes génétiques du CYP2D6 n'ont pas été suffisamment élucidées pour la dihydrocodéine (voir rubrique 5.2).

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés.

L'utilisation concomitante de DICODIN LP et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une détresse respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire DICODIN LP en même temps que des médicaments sédatifs est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5)

Action sur le tractus gastro-intestinal et sur les autres muscles lisses :

La dihydrocodéine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires, au niveau de l'antré de l'estomac et du duodénum ce qui provoque un spasme des sphincters (pylore, valvule iléo-caecale, sphincter anal, sphincter d'Oddi, sphincter vésical). La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Les ondes propulsives du péristaltisme au niveau du colon sont diminuées, tandis que le tonus musculaire est augmenté jusqu'au point de provoquer un spasme, entraînant une constipation.

La dihydrocodéine nécessite une surveillance particulière :

- chez les patients cholecystéctomisés. En effet, 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.
- chez les patients présentant une apnée du sommeil.
- chez les patients présentant un cœur pulmonaire chronique.
- chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- chez les patients présentant un asthme bronchique.
- chez les patients présentant une dépression respiratoire avec hypoxie.
- chez les patients présentant une hypertrophie prostatique.
- chez les patients avec un traumatisme crânien, des lésions intracrâniennes ou une augmentation de la pression intracrânienne, ou un niveau de conscience réduit diminué d'origine inconnue.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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 de la thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Associations déconseillées

+ Morphinique antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

+ Consommation d'alcool.

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.

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques

+ Médicaments sédatifs, tels que les benzodiazépines ou substances apparentées

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet déresseur additif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

+ 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.

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol),

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphine-like (dextrométorphan, noscapine, pholcodine),

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine),

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ 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.

+ 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.

+ Médicaments atropiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, 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 L.P. n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Par ailleurs, en cas d'administration en fin de grossesse, il convient de tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament et d'envisager une surveillance néonatale :

- risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né en cas d'administration prolongée en fin de grossesse, et cela quelle que soit la dose ;
- risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses, même en traitement bref, avant ou pendant l'accouchement.

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 L.P. au cours de l'allaitement.

Fertilité

Sans objet.

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

En raison de la baisse possible de vigilance, DICODIN L.P. 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.

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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10000$), 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 (voir rubrique 4.4), dysphorie, Abus.

L'utilisation prolongée entraîne un risque de dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4).

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

Affections du système nerveux

Très fréquent Somnolence, céphalées,

Fréquent Sensations vertigineuses,

Fréquence indéterminée Convulsions, sédation, syndrome d'apnée du sommeil (voir rubrique 4.4).

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, syndrome de sevrage néonatal.

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.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les signes d'un surdosage en dihydrocodéine sont : une somnolence pouvant évoluer vers un coma, un myosis, des vomissements, une hypotension, une hypothermie, des signes d'histamino-libération, une dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), pouvant être fatal dans les cas les plus graves.

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 injection de naloxone à dose élevée peut provoquer un syndrome de sevrage. Chez ces sujets, la naloxone doit être injectée à doses progressives.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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.

La dihydrocodéine peut produire une dépression respiratoire par action directe au niveau des centres respiratoires du tronc cérébral.

Action sur les centres respiratoires :

La dihydrocodéine exerce une action dépressive.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Forme à libération prolongée permettant une administration orale biquotidienne.

La structure moléculaire de la dihydrocodéine ne diffère de celle de la codéine que par la saturation de la liaison 7,8.

La biodisponibilité par voie orale est limitée du fait d'un effet d'un 1er passage hépatique : les réactions de biotransformation sont semblables à celles de la codéine (déméthylation, oxydation et surtout conjugaison) aboutissant à des produits inactifs ? l'élimination des métabolites est rénale. Un possible métabolisme rénal est discuté.

Le métabolisme de la dihydrocodéine présente des similitudes importantes avec le métabolisme de la codéine. Le dihydrocodéine est également un substrat de l'enzyme polymorphe CYP2D6. Cette enzyme catalyse la conversion de la dihydrocodéine en dihydromorphine par la voie d'Odéméthylation (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune donnée non clinique disponible pour DICODIN L.P.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose anhydre, hydroxyéthylcellulose, alcool cétostéarylique, stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ou 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

56 comprimés en tube (Polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

ENNOGEN HEALTHCARE (EUROPE) LTD

BLOCK B, THE CRESCENT BUILDING,

NORTHWOOD, SANTRY

DUBLIN 9, D09 C6X8,

IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 336 847 9 2 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 336 846 2 4 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)
- 34009 331 672 6 4 : 56 comprimés en tube (Polypropylène)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

Prescription limitée à 12 semaines.