

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^NDiacetylmorphine Hydrochloride

Chlorhydrate de diamorphine pour injection

Poudre, 200 mg par flacon, 5 g par flacon, pour injection intramusculaire et intraveineuse

British Pharmacopoeia

Agoniste opioïde

PHARMASCIENCE INC.

6111, avenue Royalmount, bureau 100
Montréal (Québec)
H4P 2T4

Date d'approbation initiale :
14 février 2022

Date de révision :
04 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270525

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution

2023-09

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	8
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement.....	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	23
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	25

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1	Interactions médicamenteuses graves	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament	27
9.5	Interactions médicament-aliment	33
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	33
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	33
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1	Mode d'action.....	34
10.2	Pharmacodynamie	34
10.3	Pharmacocinétique.....	35
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	38
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		39
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	39
14	ESSAIS CLINIQUES.....	40
14.1	Essais cliniques par indication	40
15	MICROBIOLOGIE.....	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Diacetylmorphine Hydrochloride (chlorhydrate de diamorphine) pour injection est indiqué comme traitement par agonistes opioïdes injectables (TAOi) supervisé chez les patients adultes présentant un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes qui utilisent des opioïdes injectables et chez lesquels des tentatives précédentes de traitement par agonistes opioïdes ont échoué, notamment un traitement d'entretien à la méthadone.

Diacetylmorphine Hydrochloride doit être fourni et surveillé dans le cadre d'un programme complet et personnalisé de traitement de la dépendance aux opioïdes comprenant un soutien médical, social et psychologique.

Diacetylmorphine Hydrochloride peut être administré en association avec de la méthadone par voie orale en supplément pour prévenir les symptômes de sevrage.

Diacetylmorphine Hydrochloride doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé autorisé expérimenté en ce qui concerne le traitement du trouble grave lié à l'usage d'opioïdes et formé à l'administration de traitements par agonistes opioïdes injectables conformément à toutes les exigences professionnelles provinciales et territoriales applicables et aux lignes directrices de pratique clinique.

Afin d'assurer la sécurité des patients, Diacetylmorphine Hydrochloride doit être administré uniquement dans des établissements disposant des équipements et du personnel requis pour déceler immédiatement les effets indésirables graves, y compris la dépression respiratoire et les crises épileptiques potentiellement mortelles, et pour débiter immédiatement le traitement et les mesures de réanimation si nécessaire (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Les personnes âgées peuvent être plus susceptibles de présenter des effets indésirables associés aux opioïdes.

Il est conseillé de faire preuve de prudence en raison de la probabilité d'un trouble comorbide, d'un traitement concomitant et de la prévalence accrue d'atteintes hépatiques, rénales ou cardiaques (voir **7.1.4 Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

Diacetylmorphine Hydrochloride est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate de diamorphine ou à d'autres agonistes opioïdes, ou à un ingrédient de la formulation (voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**);
- les patients qui ne présentent pas de trouble lié à l'usage d'opioïdes et qui ne prennent pas actuellement d'opioïdes dans de fortes doses ou à des concentrations élevées;
- les patients qui présentent une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (p. ex., occlusion intestinale ou rétrécissements) ou toute maladie ou affection qui a une incidence sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type);
- les patients qui sont atteints d'asthme aigu ou grave, de bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'état de mal asthmatique;
- les patients qui présentent une dépression respiratoire aiguë, des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang et/ou un cœur pulmonaire;
- les patients qui sont atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- les patients qui présentent une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien ou de la pression intracrânienne et/ou un traumatisme crânien;
- les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours suivant l'administration de ce traitement);
- les patients qui présentent des signes d'intoxication, y compris en raison de l'utilisation de sédatifs et/ou de stimulants agissant sur le système nerveux central, ou de la présence de toute autre affection clinique aiguë qui augmenterait le risque d'effet indésirable lié à l'utilisation du chlorhydrate de diamorphine;
- les patients qui sont atteints de trouble bipolaire, de schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques associés à des symptômes psychotiques actifs réfractaires à la prise en charge médicale.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mise en Garde et Précautions Importantes

Généralités

- Diacetylmorphine Hydrochloride est une préparation très concentrée de chlorhydrate de diamorphine qui ne doit être utilisé que chez les patients tolérants aux opioïdes nécessitant des concentrations élevées d'agonistes opioïdes sous la supervision d'un professionnel de la santé formé au traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes et à l'administration d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO).
- Le traitement doit être débuté lentement (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Une évaluation doit être réalisée pour déterminer à quel moment le patient est prêt à quitter l'établissement de soins de santé. Demander aux patients de prendre des dispositions de transport sécuritaires après le traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride.

Ne jamais injecter Diacetylmorphine Hydrochloride dans la veine jugulaire ou fémorale.

Accoutumance, abus et consommation à mauvais escient

Diacetylmorphine Hydrochloride présente un risque d'accoutumance aux opioïdes, d'abus et de consommation à mauvais escient, ce qui peut entraîner une surdose et la mort.

- Il faut tenir compte des facteurs de risque individuels du patient avant de prescrire Diacetylmorphine Hydrochloride.
- Il convient de surveiller régulièrement les patients pour déceler l'apparition de ces comportements.
- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être entreposé de façon sécuritaire pour éviter le vol et le détournement.

Dépression respiratoire mettant la vie en danger

L'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride peut entraîner une dépression respiratoire grave mettant la vie en danger ou mortelle. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel présentent un risque de dépression respiratoire mettant leur vie en danger à la naissance ou lorsqu'ils sont allaités. L'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée et ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus ou le nourrisson.

- Il convient de surveiller les patients pour déceler l'apparition d'une dépression respiratoire, en particulier au début du traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride ou après une augmentation de la dose.
- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être administré uniquement dans un environnement garantissant l'accès à de la naloxone en urgence, à un équipement de réanimation approprié et aux services de professionnels de la santé formés à la réanimation cardiopulmonaire.
- Tous les patients doivent être informés des dangers liés à l'utilisation d'opioïdes, y compris la surdose mortelle.

Exposition accidentelle

Il convient de veiller à réduire le risque d'exposition accidentelle lors de la reconstitution de Diacetylmorphine Hydrochloride (voir **4.3 Reconstitution**). Veiller à ce que toutes les seringues soient mises au rebut de façon appropriée et sécuritaire.

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée de Diacetylmorphine Hydrochloride par la mère pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, qui peut mettre la vie en danger (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Risque lors d'utilisation en concomitance avec de l'alcool, des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation d'opioïdes en concomitance avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner des lésions graves, une sédation profonde, une somnolence, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**,

Neurologique, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Dysfonctionnement psychomoteur et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- Les antidépresseurs, y compris les antidépresseurs tricycliques, peuvent augmenter le risque d'arythmie cardiaque, abaisser le seuil épileptogène et avoir une incidence sur les taux

d'hormones thyroïdiennes. Il est recommandé, en cas d'inquiétude, de réaliser un EEG et un ECG et de contrôler la fonction thyroïdienne.

- Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes d'utilisation de benzodiazépines, d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC avant l'administration de Diacetylmorphine Hydrochloride.
- Éviter la consommation concomitante d'alcool.
- Réserver la prescription concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC aux patients chez lesquels les autres options de traitement sont inappropriées.
- Limiter la posologie et la durée au minimum requis (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Risque de crise épileptique

- Il convient de prendre des précautions lorsque le chlorhydrate de diamorphine est administré en concomitance avec d'autres substances qui peuvent accroître le risque de crise épileptique chez les patients qui prennent des opioïdes, des benzodiazépines, des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (antidépresseurs ISRS ou anorexigènes), des antidépresseurs tricycliques (ATC) et d'autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine), des inhibiteurs de la MAO, des neuroleptiques et d'autres médicaments qui réduisent le seuil épileptogène;
- chez les patients épileptiques et les patients ayant des antécédents de crise;
- chez les patients présentant un risque connu de crise épileptique (p. ex., traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage de l'alcool et de drogues, infections du SNC) (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Diacetylmorphine Hydrochloride n'est disponible que dans le cadre d'une distribution réglementée.
- Débuter le traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride sur plusieurs jours. La posologie doit être personnalisée pour chaque patient.
- Au cours de la phase de titration, une évaluation quotidienne uniforme et documentée de la réponse du patient est la méthode la plus fiable pour déterminer la posologie en conséquence. Surveiller les patients pendant 30 minutes après l'injection pour déceler les signes de symptômes de sevrage, de surdose, de dépression respiratoire et de sédation.
- La supervision et la surveillance des patients tout au long du traitement sont essentielles pour réduire au minimum les risques graves associés à l'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride injectable dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes injectables (TAOi) supervisé.
- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être administré uniquement dans un environnement garantissant l'accès à de la naloxone en urgence, à un équipement de réanimation approprié et aux services de professionnels de la santé formés à la réanimation cardiopulmonaire.

- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être prescrit en association avec des services de soutien psychologiques et sociaux appropriés.
- Ne pas injecter Diacetylmorphine Hydrochloride dans la veine jugulaire ou fémorale en raison du risque de thrombose de la veine jugulaire, d'infections profondes du cou, de pneumothorax, d'endocardite et de sepsie.
- Les professionnels de la santé doivent être expérimentés en ce qui concerne la mise en place d'un traitement de substitution aux opioïdes injectables supervisé et doivent se reporter aux lignes directrices régionales et/ou nationales sur le traitement clinique concernant les protocoles de dosage recommandés.
- Les patients peuvent être admissibles à recevoir de la méthadone en supplément pour aider à prévenir les symptômes de sevrage ou peuvent, à tout moment, passer à la méthadone pour éviter les symptômes de sevrage. Pour réduire le risque de symptômes de sevrage pendant la transition vers ou à partir de Diacetylmorphine Hydrochloride, il convient de déterminer correctement la posologie de la méthadone afin de s'assurer que les patients reçoivent le même degré de saturation des récepteurs opiacés.
- L'objectif principal de la phase d'entretien est d'atteindre un équilibre entre la dose la plus efficace et le profil d'innocuité le plus optimal.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La mise en place du traitement, la titration et le schéma posologique de Diacetylmorphine Hydrochloride doivent être personnalisés afin de réduire les risques, en particulier ceux liés à la surdose et à la dépression respiratoire.

Les doses administrées en une seule injection ne doivent pas dépasser 400 mg par injection. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 1 000 mg.

Il convient de réduire la posologie chez les patients qui prennent des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC, de la zidovudine, du chloramphénicol, de la quinidine, du métoclopramide; chez les patients présentant une altération grave de la fonction pulmonaire, atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique, de rétrécissement de l'urètre, ou d'insuffisance hépatique ou rénale (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Conversion des doses pour la méthadone par voie orale :

Les facteurs de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régies par la génétique et par d'autres facteurs. Pour les patients qui effectuent une transition vers ou à partir d'un TAOi supervisé par Diacetylmorphine Hydrochloride, il est essentiel de maintenir le degré moyen de saturation des récepteurs opiacés afin de prévenir les symptômes de sevrage et d'éviter les surdoses. Les professionnels de la santé doivent se reporter à la monographie de produit des produits à la méthadone indiqués pour le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes, selon le cas.

Insuffisance hépatique :

Diacetylmorphine Hydrochloride n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave.

En raison d'un risque accru d'exposition au chlorhydrate de diamorphine et à ses métabolites, il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride chez les

patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. Il est recommandé aux professionnels de la santé de commencer le traitement par Diacétylmorphine Hydrochloride à la dose la plus faible possible et d'augmenter la posologie lentement en respectant des intervalles prolongés chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée.

Insuffisance rénale :

Diacétylmorphine Hydrochloride n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (DFG < 10 mL/min), y compris les patients sous dialyse.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la dose de départ doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés au cours de la titration de la dose.

Tableau 1 – Réduction de la dose de chlorhydrate de diamorphine en cas de DFG bas

DFG (mL/min)	Dose de diamorphine (% de la dose normale)
> 50	100
20 à 50	75
10 à 20	50
< 10	Non recommandé

Personnes âgées :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population gériatrique (voir **1 INDICATIONS**).

Diacétylmorphine Hydrochloride doit être débuté à une dose plus faible et augmenté lentement jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Une dépression respiratoire est survenue chez les personnes âgées à la suite de l'administration d'une forte dose initiale d'opioïdes chez des patients qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres agents qui peuvent provoquer une dépression respiratoire.

Enfants :

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir **1 INDICATIONS**).

4.3 Reconstitution

La reconstitution de Diacétylmorphine Hydrochloride doit être effectuée conformément les pratiques standard d'asepsie relatives à la préparation de produit stériles non dangereux en pharmacie. Tous les matériaux utilisés dans la préparation de la solution reconstituée sont de qualité standard identique à ceux utilisés lors de la préparation de produits stériles non dangereux.

Diacétylmorphine Hydrochloride ne contient pas d'agents de conservation. Le contenu entier du flacon doit être préparé en une seule préparation, les portions inutilisées étant éliminées de manière appropriée. Une fois reconstituée, la solution doit être distribuée dans des seringues en plastique

stériles individuelles dans les 4 heures. Voir **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT** pour les renseignements sur l'entreposage des seringues individuelle du patient.

Pour préparer la solution reconstituée, suivez les instructions ci-dessous.

Reconstitution du flacon de 200 mg

- Diacetylmorphine Hydrochloride est reconstitué en utilisant de l'eau stérile pour injection.
- Ajouter le volume d'eau stérile pour la taille du flacon de 200 mg comme indiqué dans le tableau suivant. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Taille du flacon	Volume d'eau à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
200 mg	1,9 mL	2,0 mL	100 mg/mL

- Le produit reconstitué doit être une solution limpide, incolore à beige clair ; il doit être examiné visuellement afin de déceler la présence de particules et une décoloration avant son administration. Ne pas utiliser les flacons présentant des particules ou une décoloration.

Reconstitution du flacon de 5 g

- La taille du flacon de 5 g est recommandée pour une utilisation en pharmacie uniquement.
- Diacetylmorphine Hydrochloride est reconstitué en utilisant de l'eau stérile pour injection.
- Ajouter le volume d'eau stérile pour la taille du flacon de 5 g comme indiqué dans le tableau suivant. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Taille du flacon	Volume d'eau à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
5 g	46,5 mL	50 mL	100 mg/mL

- Le produit reconstitué doit être une solution limpide, incolore à beige clair ; il doit être examiné visuellement afin de déceler la présence de particules et une décoloration avant son administration. Ne pas utiliser les flacons présentant des particules ou une décoloration.

Pour extraire la solution reconstituée, suivre les instructions ci-dessous :

- En utilisant la goupille de distribution attachée au flacon, extraire la solution reconstituée du flacon au moyen d'une seringue de taille appropriée et la verser dans un sac de collecte; filtrer la solution reconstituée à travers un filtre de 5 microns attaché à un sac de collecte au moyen d'une goupille de distribution.
- A l'aide de la goupille attachée au sac de collecte, remplir les seringues individuelles du patient selon la dose prescrite.

Des essais de compatibilité spécifiques au produit ont été réalisées avec des aiguilles à distribuer de BBraun Mini-Spike et des sacs de collecte en acétate de vinyle d'éthyle (AVE) pour la préparation de lots de seringues en pharmacie. La solution reconstituée est stable dans le sac de collecte en AVE jusqu'à 3 heures.

Conserver la solution reconstituée dans les seringues en plastique (1 mL, 3 mL, 5 mL) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 14 jours, ou à 25 ± 2 °C jusqu'à 48 heures (voir **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**).

Noter la date de la reconstitution.

4.4 Administration

Diacetylmorphine Hydrochloride est destiné à être administré par auto-injection intraveineuse ou intramusculaire supervisée. Diacetylmorphine Hydrochloride doit être auto-injecté sous la supervision de professionnels de la santé formés pour déceler les effets indésirables, y compris les surdoses et la dépression respiratoire.

Il convient de surveiller les patients avant, pendant et après l'injection afin de veiller à leur sécurité, notamment en surveillant les signes d'intoxication et de sevrage, et d'éviter le détournement. En raison du risque élevé d'infections concomitantes liées à l'injection (p. ex., septicémie, endocardite, pneumonie, ostéomyélite infectieuse) chez les personnes qui s'injectent des drogues, il est recommandé de faire preuve d'une extrême prudence lorsque l'on envisage d'utiliser Diacetylmorphine Hydrochloride pour injection chez des patients ayant des infections existantes. Il convient d'utiliser une technique d'injection appropriée pour réduire le risque d'infections.

Ne pas injecter Diacetylmorphine Hydrochloride dans la veine jugulaire ou fémorale.

4.5 Dose oubliée

Dose oubliée/interruption du traitement

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après des doses oubliées et sont prévisibles après une interruption soudaine du traitement. En outre, si le traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride est interrompu, il peut être nécessaire de recommencer la titration de la dose, en commençant par une dose réduite pour assurer la sécurité du patient, étant donné qu'une perte rapide de tolérance peut survenir, provoquant un risque important de surdose.

Les patients recevant un TAOi supervisé de longue durée qui décident de cesser ce TAOi supervisé par Diacetylmorphine Hydrochloride doivent diminuer progressivement les doses sous supervision médicale.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les conséquences potentielles graves d'une surdose de chlorhydrate de diamorphine se caractérisent par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire et/ou du volume courant, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), des étourdissements, de la confusion, un état mental altéré, une somnolence extrême qui évolue vers la stupeur ou le coma, une pneumonie par aspiration, la flaccidité des muscles squelettiques, une froideur et une moiteur de l'épiderme, des pupilles contractées, et parfois une bradycardie et une hypotension. En cas de surdose grave, particulièrement après une injection intraveineuse, il existe des risques d'apnée, de collapsus circulatoire, d'arrêt cardiaque et de décès.

Les professionnels de la santé doivent prendre en compte les complications liées à l'injection de

drogues lorsqu'ils traitent une surdose de Diacetylmorphine Hydrochloride, car elles peuvent avoir une incidence sur le tableau clinique d'une surdose de chlorhydrate de diamorphine. Les complications liées à l'injection de drogues peuvent inclure (sans s'y limiter) :

- des infections (p. ex., VIH, VHC, infections de la peau et des tissus mous, endocardite infectieuse et infections bactériennes rares potentiellement mortelles qui peuvent présenter des signes et des symptômes qui imitent l'intoxication, comme un malaise ou une stupeur);
- une affection concomitante, notamment une maladie respiratoire (p. ex., pneumonie, embolie pulmonaire septique, granulomatose du talc, emphysème, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire, pneumothorax);
- une affection cardiovasculaire (p. ex., endocardite);
- une affection rénale (p. ex., sclérose glomérulaire focale, néphrite glomérulaire, syndrome néphrotique, néphropathie chronique);
- une affection du foie (p. ex., insuffisance hépatique grave);
- des troubles de santé mentale (p. ex., trouble bipolaire, schizophrénie, trouble dépressif majeur);
- l'abus de plusieurs substances toxiques (p. ex., l'alcool);
- l'utilisation de médicaments en concomitance pour le traitement d'un trouble comorbide, notamment des dépresseurs du SNC (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Une surdose de Diacetylmorphine Hydrochloride peut causer une activité épileptique prolongée ou récurrente, qui peut entraîner l'hypoxie, l'hypercarbie, l'aspiration pulmonaire du contenu gastrique, l'acidose lactique, l'hyperthermie et la rhabdomyolyse. Le traitement initial doit comprendre une assistance respiratoire assurant une oxygénation et une ventilation adéquates, la stabilisation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, des analyses rapides au chevet du patient de la concentration sérique en glucose et de la température corporelle centrale, et un traitement par des médicaments anticonvulsivants (p. ex., benzodiazépines, barbituriques). Le choix d'un médicament anticonvulsivant doit être étudié avec prudence en raison du risque d'interactions médicament-médicament avec le chlorhydrate de diamorphine (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les professionnels de la santé doivent tenir compte du risque de lésion fœtale attribuable à l'hypoxie maternelle en cas de surdose de Diacetylmorphine Hydrochloride chez les femmes enceintes.

Traitement

Il convient de débiter immédiatement le rétablissement d'un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies aériennes et en instaurant une ventilation assistée ou contrôlée.

Il convient d'administrer la naloxone avec prudence aux personnes qui présentent une dépendance physique connue ou présumée au chlorhydrate de diamorphine (héroïne), car le traitement par la naloxone précipitera un syndrome de sevrage aigu, dont la sévérité dépendra du degré de dépendance physique, de la dose de chlorhydrate de diamorphine administrée et de la dose d'antagoniste opioïde administrée.

Les symptômes du syndrome de sevrage aigu des opioïdes comprennent, sans toutefois s'y limiter : les courbatures, les douleurs, la fièvre/pyrexie, la transpiration/l'hyperhidrose, l'écoulement nasal, les étournelements, l'horripilation, les bâillements, la faiblesse, l'asthénie, les frissons, les tremblements, les convulsions/crises épileptiques, la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, le comportement agressif, la

diarrhée, les nausées, les vomissements, les crampes abdominales, l'augmentation de la pression artérielle et la tachycardie.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse ou intramusculaire	200 mg par flacon 5 g par flacon	Aucun

Description

200 mg par flacon

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé dans un flacon en verre transparent de 3 mL fermé par un bouchon en caoutchouc gris et un capuchon bleu royal. Le format de flacon de 200 mg est offert dans des boîtes de 10 x 200 mg.

5 g par flacon

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé dans un flacon en verre transparent de 100 mL fermé par un bouchon en caoutchouc gris et un capuchon rouge. Le format de flacon de 5 g est offert dans des boîtes de 1 x 5 g.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « **ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** » de la section 3.

Généralités

Il faut présumer que les patients auxquels on a prescrit Diacetylmorphine Hydrochloride injectable sous supervision pour le traitement d'un trouble lié à l'usage d'héroïne par injection réfractaire à d'autres traitements sont tolérants aux opioïdes. La dose initiale doit être déterminée en fonction de la puissance relative du chlorhydrate de diamorphine et de l'opioïde précédemment utilisé par le patient (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Diacetylmorphine Hydrochloride pour injection ne doit être prescrit que par des professionnels de la santé qui ont des connaissances concernant l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge des patients qui reçoivent des opioïdes puissants, le traitement du trouble chronique lié à l'usage d'opioïdes, et la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'analgésiques opioïdes.

Diacetylmorphine Hydrochloride pour injection doit être entreposé de façon sécuritaire pour éviter le vol ou l'utilisation à mauvais escient.

Il faut indiquer aux patients de ne pas consommer d'alcool ni d'autres déprimeurs du système nerveux central en concomitance avec Diacetylmorphine Hydrochloride, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Abus et consommation à mauvais escient

Diacetylmorphine Hydrochloride est une substance réglementée en vertu de l'Annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et figure dans le *Règlement sur les stupéfiants*.

Comme tous les opioïdes, le chlorhydrate de diamorphine présente un risque d'abus et de consommation à mauvais escient susceptibles d'entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, Diacetylmorphine Hydrochloride doit être prescrit et manipulé avec précaution. Le traitement doit être fourni sous supervision, en mettant en place des mesures appropriées pour assurer la conformité, prévenir le détournement et surveiller la sécurité des patients.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

Cardiovasculaire

Hypotension grave : L'administration de Diacetylmorphine Hydrochloride peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité de maintenir une pression artérielle adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou l'administration simultanée de médicaments tels que des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs, des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Il convient de surveiller ces patients pour détecter des signes d'hypotension après avoir commencé le traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride ou augmenté la dose.

Il faut éviter d'utiliser Diacetylmorphine Hydrochloride chez des patients en état de choc circulatoire, car cela peut provoquer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la pression artérielle.

L'injection intraveineuse rapide d'analgésiques opioïdes accroît le risque d'hypotension et de dépression respiratoire et doit être évitée (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dépendance/tolérance

Les patients recevant un TAOi supervisé de longue durée qui décident de cesser ce TAOi supervisé doivent diminuer progressivement les doses sous supervision médicale (voir **4.2 Dose recommandée et modification posologique**).

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après des doses oubliées et sont prévisibles après une interruption soudaine du traitement. En outre, si le traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride est interrompu, il peut être nécessaire de recommencer la titration de la dose, en commençant par une dose réduite pour assurer la sécurité du patient, étant donné qu'une perte rapide de tolérance peut survenir, provoquant un risque important de surdose (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale ont été signalés dans le cadre de l'usage d'opioïdes, plus fréquemment après plus d'un mois de consommation. Le tableau clinique de l'insuffisance surrénale peut comprendre des symptômes et des signes non spécifiques, notamment des nausées, des vomissements, de l'anorexie, de la fatigue, une faiblesse, des étourdissements et une hypotension artérielle. En cas d'insuffisance surrénale présumée, le diagnostic doit être confirmé au moyen de tests diagnostiques le plus tôt possible. Si le diagnostic d'insuffisance surrénale est confirmé :

- Administrer des doses de substitution physiologique de corticostéroïdes sous la supervision d'un endocrinologue.
- Il est possible de faire passer les patients à un autre opioïde, car dans certains cas, une utilisation d'un autre opioïde sans récurrence de l'insuffisance surrénale a été signalée. Les données disponibles ne désignent pas un opioïde en particulier comme étant plus susceptible d'être associé à une insuffisance surrénale.
- Les professionnels de la santé doivent rechercher les meilleures options pour leurs patients au cas par cas.

Gastro-intestinal

Il a été démontré que Diacetylmorphine Hydrochloride et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. Diacetylmorphine Hydrochloride peut occulter le diagnostic ou l'évolution clinique chez des patients atteints d'affections abdominales aiguës (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lors de l'essai clinique de phase III qui a démontré l'efficacité du chlorhydrate de diamorphine injectable dans le cadre du TAOi supervisé chez les patients atteints d'un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes réfractaire à d'autres traitements, les patients ont été exclus s'ils présentaient un taux de bilirubine sérique > 2,5 fois le taux normal ou une encéphalopathie hépatique de stade 2 ou plus.

Il convient de faire preuve de prudence lors de la prescription d'un TAOi supervisé à des patients atteints d'une affection hépatique chronique. Les opioïdes peuvent provoquer des spasmes du tractus biliaire entraînant des douleurs (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Neurologique

Interaction avec les dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :

Diacetylmorphine Hydrochloride ne doit jamais être utilisé en concomitance avec de l'alcool, et doit être utilisé avec prudence en réduisant la posologie en cas d'administration concomitante d'autres opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs, d'hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Il existe des risques de dépression respiratoire, d'hypotension et de sédation profonde, de coma ou de décès (**3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**).

- Si l'administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC est médicalement nécessaire, prescrire la posologie minimale ayant l'effet souhaité pendant une durée minimale d'utilisation concomitante.
- Chez les patients qui prennent déjà des opioïdes, prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC inférieure à celle indiquée en l'absence de prise d'un opioïde, et augmenter la dose en fonction de la réponse clinique.
- Si le traitement par le chlorhydrate de diamorphine est débuté chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, commencer avec une dose plus faible de l'opioïde et l'augmenter en fonction de la réponse clinique.
- Informer les patients et les surveiller étroitement pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.
- Les patients présentant un trouble lié à l'usage d'opioïdes doivent être mis en garde contre les risques de surdose et de décès associés à l'utilisation d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Risque de crise épileptique

Des crises épileptiques ont été signalées lors de la prise de Diacetylmorphine Hydrochloride dans la plage de doses recommandée dans les études cliniques (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Il convient de faire preuve de prudence lorsque le chlorhydrate de diamorphine est administré en même temps que d'autres substances qui peuvent accroître le risque de crise chez les patients qui prennent :

- des opioïdes;
- des benzodiazépines;
- des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (antidépresseurs ISRS ou anorexigènes);
- des antidépresseurs tricycliques (ATC) et d'autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine, etc.);
- des inhibiteurs de la MAO;

- des neuroleptiques;
- d'autres médicaments qui réduisent le seuil épileptogène.

Le risque de convulsions peut également augmenter chez les patients atteints d'épilepsie, ceux qui ont des antécédents de crises ou chez les patients qui présentent un risque connu de crise épileptique (p. ex., traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage de l'alcool et de drogues, infections du SNC).

Le choix d'un médicament anticonvulsivant (p. ex., benzodiazépines, barbituriques) doit être étudié avec prudence en raison du risque d'interactions médicament-médicament avec le chlorhydrate de diamorphine (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection qui peut mettre la vie en danger et qui a été signalée lors de la prise d'opioïdes, y compris le chlorhydrate de diamorphine, en particulier lors de l'utilisation en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques. Diacetylmorphine Hydrochloride ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (p. ex., L-tryptophane, oxitriptan), et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex., tachycardie, rougeur) et un état mental altéré (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des éléments suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire et agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si le traitement concomitant par Diacetylmorphine Hydrochloride et par d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller étroitement le patient, en particulier pendant le début du traitement et lors des augmentations de dose (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). En cas de toxicité sérotoninergique présumée, l'interruption de l'utilisation des agents sérotoninergiques doit être envisagée.

Traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne

Une pression intracrânienne élevée provoquée par un traumatisme crânien peut accroître considérablement les effets de dépression respiratoire de Diacetylmorphine Hydrochloride, ainsi que la capacité à accroître la pression du liquide céphalorachidien. Diacetylmorphine Hydrochloride peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui occultent l'existence, l'étendue ou l'évolution clinique de symptômes de patients ayant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le chlorhydrate de diamorphine doit être utilisé avec une extrême prudence et uniquement s'il est jugé essentiel (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Les cliniciens doivent maintenir un degré élevé de présomption d'effets indésirables du médicament lorsqu'ils évaluent l'état mental

altéré chez les patients recevant Diacetylmorphine Hydrochloride et présentant un traumatisme crânien et/ou une augmentation de la pression intracrânienne.

Dysfonctionnement psychomoteur

Il convient d'indiquer aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines lourdes. Diacetylmorphine Hydrochloride peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour certaines activités potentiellement dangereuses, comme la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines. Cela est prévisible, en particulier au début du traitement, lors de toute modification de la posologie et/ou lorsque Diacetylmorphine Hydrochloride est pris en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres opioïdes, de l'alcool, des sédatifs, des phénothiazines, des hypnotiques et des drogues illicites.

Peau

Des réactions d'hypersensibilité généralisées et localisées ont été observées dans le cadre de l'utilisation de chlorhydrate de diamorphine injectable.

Psychiatrique

Les patients atteints d'affections psychiatriques graves, c.-à-d. les patients atteints de trouble bipolaire, de schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques associés à des symptômes psychotiques actifs réfractaires à la prise en charge médicale dans les 6 mois précédant le début de l'étude, ainsi que les patients atteints d'une dépression majeure nécessitant une électroconvulsothérapie au cours des 12 mois précédant le début de l'étude, ont été exclus de l'essai clinique de phase III.

Rénal

Il convient de faire preuve de prudence lors de la prescription d'un TAOi supervisé à des patients atteints d'une affection rénale chronique. Diacetylmorphine Hydrochloride n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (DFG < 10 mL/min) ou chez les patients dialysés (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Insuffisance rénale :).

Respiratoire

Dépression respiratoire

Une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle a été signalée lors de l'usage d'opioïdes, même lorsqu'ils sont utilisés conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par l'usage d'opioïdes, si elle n'est pas immédiatement décelée et traitée, peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut comprendre une observation étroite, des mesures de soutien et le recours à des antagonistes opioïdes, selon l'état clinique du patient.

Diacetylmorphine Hydrochloride doit être administré uniquement dans un environnement garantissant l'accès à de la naloxone, à un équipement de réanimation approprié et aux services de professionnels de la santé formés à la réanimation cardiopulmonaire.

Diacetylmorphine Hydrochloride doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints d'une dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une diminution de la réserve respiratoire, notamment dans les cas suivants : asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), cœur pulmonaire, obésité sévère, syndrome des apnées du sommeil, myxœdème, cyphoscoliose ou dépression du SNC (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle peut survenir à tout moment au cours de l'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride, mais le risque est le plus élevé lors du début du traitement, de la reprise du traitement ou à la suite d'augmentations de la dose. Il faut surveiller étroitement les patients pour déceler une dépression respiratoire au début du traitement et lors de la reprise du traitement après une interruption de l'administration de Diacetylmorphine Hydrochloride, ainsi qu'à la suite d'augmentations de la dose.

La dépression respiratoire mettant la vie en danger est plus susceptible de se produire chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis car ils peuvent présenter une pharmacocinétique ou une clairance modifiée comparativement aux patients plus jeunes et en meilleure santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel de déterminer la posologie appropriée de Diacetylmorphine Hydrochloride et de réaliser une titration. La surestimation de la dose de Diacetylmorphine Hydrochloride lorsque des patients passent d'un autre opioïde à celui-ci peut entraîner une surdose mortelle à la première dose.

Si une dépression respiratoire survient, elle doit être traitée comme une surdose. S'il est nécessaire d'administrer de la naloxone, l'utiliser avec prudence, car cela peut précipiter les crises épileptiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crise épileptique**, et **5 SURDOSAGE**).

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil comme le syndrome des apnées du sommeil, y compris l'apnée centrale du sommeil et l'hypoxie (notamment l'hypoxie liée au sommeil). L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'apnée centrale du sommeil proportionnellement à la dose administrée.

- Évaluer les patients de façon continue pour déceler l'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou une aggravation.
- Envisager de réduire ou d'arrêter l'utilisation d'opioïdes, s'il y a lieu, en mettant en œuvre les pratiques exemplaires pour diminuer les opioïdes (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance** et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Traitement concomitant par la méthadone par voie orale

En raison des propriétés pharmacocinétiques de la méthadone (telles que sa longue demi-vie et sa bioaccumulation lente) comparativement à d'autres opioïdes, ainsi que du degré élevé de variabilité entre les personnes des vitesses d'absorption, du métabolisme, de la puissance et de la tolérance croisée avec d'autres opioïdes, une augmentation de la dose de méthadone peut mettre plusieurs jours pour atteindre la concentration à l'état d'équilibre et l'effet thérapeutique maximal, et cela peut retarder l'apparition d'effets indésirables graves comme la dépression respiratoire.

Certains ISRS, comme la fluoxétine et la fluvoxamine, peuvent avoir une incidence sur le métabolisme de la méthadone. Il faut en tenir compte lorsque l'on passe du chlorhydrate de diamorphine à la méthadone, ou lorsque l'on ajoute de la méthadone en supplément du chlorhydrate de diamorphine.

Les professionnels de la santé qui évaluent les patients recevant un TAOi supervisé et de la méthadone par voie orale en concomitance doivent connaître les risques de ce traitement et les procédures visant à atténuer ces risques.

Utilisation chez les patients atteints d'une affection pulmonaire chronique

Il convient de faire preuve d'une extrême prudence lors de la prescription d'un TAOi supervisé à des patients atteints d'une affection pulmonaire chronique en raison des risques associés à la dépression respiratoire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépression respiratoire**). La posologie doit être réduite chez les patients présentant une altération grave de la fonction pulmonaire.

Les opioïdes ont été associés au développement d'un œdème pulmonaire qui entraîne l'apparition aiguë d'une insuffisance respiratoire hypoxique généralement de 12 à 24 heures après l'utilisation qui se résorbe dans les 24 à 48 heures.

Les opioïdes peuvent provoquer une bronchoconstriction et une aggravation d'une affection préexistante des voies respiratoires.

Les patients atteints d'une affection respiratoire chronique entraînant une fréquence respiratoire au repos supérieure à 20 par minute ont été exclus de l'essai de phase III.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir les sections **7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Error! Not a valid bookmark self-reference. pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride pendant la grossesse.

- **Fertilité**

L'usage d'opioïdes à long terme peut être associé à l'infertilité (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

- **Fonction sexuelle**

L'usage d'opioïdes à long terme peut être associé à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

- **Risque tératogène**

Chez les souris et les hamsters, des anomalies du SNC (exencéphalie, cranioschisis) ont été observées après l'administration de doses uniques élevées pendant la phase d'organogénèse. Chez les rongeurs, on a observé des perturbations dans la segmentation, qui se sont manifestées par des excroissances au niveau des vertèbres. L'exposition au chlorhydrate de diamorphine au début de la gestation est associée à des malformations congénitales et à un risque accru de perte fœtale.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une protection lors des rapports sexuels.

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, à la différence du syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, peut mettre la vie en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité, une structure du sommeil anormale, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une incapacité à prendre du poids. L'apparition, la durée et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée de la consommation, du moment et de la quantité de la dernière utilisation par la mère ainsi que de la vitesse d'élimination de la substance par le nouveau-né.

Considérations particulières

Le risque inhérent de surdose plus élevé avec un traitement injectable comparativement à un traitement par agonistes opioïdes par voie orale doit être pris en compte de façon personnalisée dans chaque cas.

Faire preuve d'une extrême prudence en ce qui concerne un TAOi supervisé dans les cas suivants :

- infection existante liée à l'injection (p. ex., septicémie, endocardite, pneumonie, ostéomyélite infectieuse);
- troubles de la coagulation (p. ex., en raison d'anticoagulants administrés en concomitance, affection hépatique grave).

Dans les situations susmentionnées, les *traitements par voie orale doivent être prescrits de préférence.*

Faire preuve de prudence en ce qui concerne un TAOi supervisé dans les cas suivants :

- chez les patients qui ne peuvent pas s'auto-injecter leur médicament en toute sécurité soit en raison d'un accès veineux inadéquat dans les régions à « faible risque » (avec injection subséquente dans des veines du cou ou de l'aîne), soit du fait d'une mauvaise technique d'injection qui n'est pas corrigée par des programmes d'éducation sur l'injection;
- chez les patients ayant des problèmes de santé chroniques comme une affection respiratoire, hépatique ou rénale ou des antécédents récents de traumatisme crânien;
- chez les personnes âgées.

Dans les situations susmentionnées, un TAO par voie orale ou d'autres formes de traitement peuvent être plus appropriés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données sont limitées concernant l'innocuité relative d'un TAOi supervisé par du chlorhydrate de diamorphine chez les femmes enceintes atteintes d'un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes qui continuent de s'injecter des opioïdes illicites et pour lesquelles les options de traitement comme la méthadone ont été inefficaces (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque tératogène**).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, à la différence du syndrome de sevrage des opioïdes chez les adultes, peut mettre la vie en danger (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**). Voir les sections **7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Error! Not a valid bookmark self-reference. pour obtenir des renseignements sur l'utilisation de Diacetylmorphine Hydrochloride pendant la grossesse.

- **Fertilité**

L'usage d'opioïdes à long terme peut être associé à l'infertilité (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

- **Fonction sexuelle**

L'usage d'opioïdes à long terme peut être associé à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

- **Risque tératogène**

Chez les souris et les hamsters, des anomalies du SNC (exencéphalie, cranioschisis) ont été observées après l'administration de doses uniques élevées pendant la phase d'organogénèse. Chez les rongeurs, on a observé des perturbations dans la segmentation, qui se sont manifestées par des excroissances au niveau des vertèbres. L'exposition au chlorhydrate de diamorphine au début de la gestation est associée à des malformations congénitales et à un risque accru de perte fœtale.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une protection lors des rapports sexuels. Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes et **8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché**).

En raison du risque de syndrome de sevrage néonatal des opioïdes et du risque grave et potentiellement mortel de dépression respiratoire qui y est associé, l'utilisation de chlorhydrate de diamorphine chez les femmes enceintes n'est pas recommandée et ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne doivent pas arrêter brusquement de prendre leurs médicaments, car cela peut entraîner des complications de la grossesse, comme une fausse couche ou une mortinaissance. La diminution doit être lente et doit se faire sous supervision médicale pour éviter les effets indésirables graves chez le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation du chlorhydrate de diamorphine n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou qui allaitent, et ne doit être envisagée que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le nourrisson. Le niveau de transfert de la diamorphine en pourcentage de la dose maternelle est inconnu.

7.1.3 Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population gériatrique. Il est conseillé de faire preuve de prudence, compte tenu de la probabilité d'une affection et de traitements médicamenteux concomitants, et de la prévalence accrue d'atteintes de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de Diacetylmorphine Hydrochloride pour injection sont semblables à ceux d'autres opioïdes et sont représentatifs de la classe pharmacologique. Les principaux risques comprennent les crises épileptiques, la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central et l'apnée. Dans une moindre mesure, une dépression circulatoire, un arrêt respiratoire, un choc et un arrêt cardiaque sont survenus.

Le TAOi supervisé est conçu pour prévenir les symptômes de sevrage. Les symptômes et les signes de sevrage comprennent le larmolement, la rhinorrhée, les éternuements, les bâillements, la transpiration excessive, la piloérection, la fièvre, des frissons alternant avec les bouffées vasomotrices, l'agitation, l'irritabilité, la faiblesse, l'anxiété, la dépression, les pupilles dilatées, les tremblements, la tachycardie, les crampes abdominales, les courbatures, les mouvements de contraction et de coup involontaires, l'anorexie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les spasmes intestinaux et la perte de poids. Les symptômes de sevrage doivent être décelés et pris en charge en conséquence.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés du chlorhydrate de diamorphine sont les réactions au point d'injection (démangeaisons localisées, urticaire généralisée, rougeur accrue au point d'injection), la somnolence, les nausées et les vomissements.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité du chlorhydrate de diamorphine comme traitement de substitution aux opioïdes injectables supervisé a été évaluée chez des patients adultes atteints d'un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes qui utilisent des opioïdes injectables et chez lesquels des tentatives précédentes de traitement par agonistes opioïdes ont échoué, dans le cadre de deux essais cliniques de phase III avec répartition aléatoire (NAOMI et SALOME).

Dans l'étude NAOMI, un total de 251 utilisateurs de drogues injectables dépendants aux opioïdes et réfractaires à d'autres traitements, ayant des antécédents de consommation chronique d'héroïne injectable, ont été répartis au hasard pour recevoir du chlorhydrate de diamorphine auto-injecté sous supervision 2 à 3 fois par jour (n = 115) avec ou sans traitement d'entretien à la méthadone (TEM) par voie orale optimisé en supplément une fois par jour ou une dose optimisée de méthadone par voie orale une fois par jour (n = 111). Une proportion restreinte des participants à l'étude a été répartie au hasard pour recevoir de l'hydromorphone injectable sous supervision en tant que groupe témoin

(n = 25). Le groupe de traitement par injection de l'étude a été mené dans des conditions à double insu. L'innocuité a été évaluée chez les patients sur une période de 15 mois (12 mois de traitement + 3 mois de transition vers des options de traitement de l'accoutumance disponibles et approuvées).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'essai NAOMI étaient les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (54,7 %) et des symptômes et signes généraux liés à la cognition, à la perception, à l'état émotionnel et au comportement (10,5 %), dont la plupart ont été signalés dans le groupe de traitement par chlorhydrate de diamorphine (11,4 % contre 4,5 % dans le groupe TEM). Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe TEM étaient les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (23 %), les maladies du système respiratoire (15,2 %) et les lésions et certaines autres conséquences de causes externes (10,3 %).

Les effets indésirables d'intensité légère liés au traitement les plus fréquents étaient les éruptions cutanées généralisées dues aux drogues et aux médicaments (4,38 %). Les effets indésirables d'intensité modérée liés au traitement les plus fréquents étaient les éruptions cutanées généralisées dues aux drogues et aux médicaments (43,31 %) ainsi que la somnolence (8,63 %). Les effets indésirables touchant la peau et les tissus sous-cutanés étaient principalement des réactions allergiques légères et modérées (rougeur du visage, picotements et urticaire généralisée; démangeaisons localisées, rougeur accrue au point d'injection), et seulement 0,4 % de ces effets étaient considérés comme étant d'intensité grave.

Il y a eu 167 effets indésirables d'intensité grave, dont 106 étaient considérés comme ayant un lien avec le traitement. Les effets indésirables graves les plus fréquents liés au chlorhydrate de diamorphine (DAM) étaient la somnolence (45 cas), la surdose (11 cas) et les crises épileptiques (29 cas) (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, Crises épileptiques** et Surdose). Aucun des effets indésirables n'a nécessité l'interruption du traitement et presque tous ont disparu sans séquelles.

Dans le cadre de l'étude SALOME, un total de 202 utilisateurs de drogues injectables dépendants aux opioïdes et réfractaires à d'autres traitements, ayant des antécédents de consommation chronique d'héroïne injectable ont été répartis au hasard pour recevoir du chlorhydrate de diamorphine auto-injecté sous supervision 2 à 3 fois par jour (DAM, n = 102) ou de l'hydromorphone auto-injecté (HM, n = 100), avec ou sans traitement d'entretien à la méthadone par voie orale optimisé. L'innocuité a été évaluée chez les patients sur une période de 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents par classe de système organique étaient les affections du système nerveux (21,7 %), les infections et les infestations (16,8 %), les affections gastro-intestinales (14 %) et les lésions, intoxications et complications d'interventions (11,8 %). La plupart des effets indésirables appartenant aux affections du système nerveux étaient de la somnolence. Les affections du système nerveux représentaient 14,9 % et 27,0 % des effets indésirables dans les groupes HM et DAM, respectivement. Au total, 178 réactions histaminiques mineures ou modérées, y compris des démangeaisons localisées, une rougeur accrue au point d'injection avec ou sans rougeur du visage, des sensations de picotements et une urticaire généralisée, ont été signalées dans l'étude, dont 111 dans le groupe HM et 67 dans le groupe DAM.

Les effets indésirables d'intensité légère les plus fréquents liés au traitement comprenaient des réactions immédiates après l'injection (66/154; 42,9 %) et un prurit au site d'injection (46/154; 29,9 %). La plupart des réactions immédiates après l'injection et de prurit au site d'injection dans la catégorie d'intensité légère étaient liées au médicament, et un plus grand nombre de ces effets sont survenus dans le groupe HM (HM, n = 72; DAM, n = 40). Les nausées et la somnolence constituent d'autres effets indésirables liés d'intensité légère, mais ils sont survenus moins fréquemment en tant qu'effets d'intensité légère qu'en tant qu'effets d'intensité modérée.

Les effets indésirables graves ayant un lien avec le médicament à l'étude incluait les crises épileptiques (DAM, n = 11; HM, n = 0); la surdose (DAM, n = 11; HM, n = 3); la somnolence (DAM, n = 20; HM, n = 2); la toxicité à divers agents (DAM, n = 5; HM, n = 1) et la réaction immédiate après l'injection (DAM, n = 3; HM, n = 2) (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES, Crises épileptiques** et Surdose). Parmi les effets indésirables modérés ayant un lien avec le médicament à l'étude, la somnolence représentait 160 effets (DAM, n = 126; HM, n = 34). La constipation, les nausées, les réactions immédiates après l'injection et le prurit au site d'injection faisaient également partie des effets d'intensité modérée ayant un lien avec le traitement et étaient répartis de façon similaire dans les deux groupes de traitement.

Surdose

Dans l'étude clinique NAOMI, un total de 13 surdoses ont été signalées, 6 d'intensité modérée et 7 d'intensité grave. Au total, 10 patients du groupe de traitement par la diamorphine ont été victimes d'une surdose (8,7 %).

Dans l'étude clinique SALOME, un total de 14 surdoses classées comme des effets indésirables graves liés au traitement ont été signalées : 3 dans le groupe HM (n = 2 sujets; 2 %) et 11 dans le groupe DAM (n = 9 sujets; 8,8 %).

Crises épileptiques

Dans l'étude clinique NAOMI, 29 crises épileptiques au total ont été signalées dans le groupe de traitement par la diamorphine comme ayant un lien avec le médicament à l'étude, 2 d'intensité légère, 17 d'intensité modérée et 10 d'intensité grave. Au total, 6 sujets du groupe de traitement par la diamorphine ont signalé des crises correspondant à une incidence de 5,2 %.

Dans l'étude clinique SALOME, 11 crises ont été signalées chez 4 sujets (3,9 %) dans le groupe de traitement par la diamorphine; 1 sujet ayant des antécédents de crises a eu 4 crises, 2 participants ont eu 3 crises chacun et 1 participant a eu 1 crise.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Effets indésirables signalés dans le cadre d'un TAOi supervisé par chlorhydrate de diamorphine

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de l'utilisation de chlorhydrate de diamorphine injectable sous supervision comme traitement par agonistes opioïdes chez des utilisateurs chroniques d'héroïne injectable dépendants aux opioïdes et réfractaires à d'autres traitements, aux fréquences suivantes :

très courants (1/10); courants (1/100 à 1/10); peu courants (1/1 000 à 1/100); rares (1/10 000) et très rares (1/10 000).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très courants : prurit, urticaire

Affections des organes de reproduction et du sein :

Très courants : aménorrhée, troubles de la fonction sexuelle (perte de libido)

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu courants : rétention urinaire, miction intermittente

Affections du système immunitaire :

Fréquence inconnue : réactions anaphylactiques et hypersensibilité, diminution de l'immunocompétence lors des changements en matière de consommation et de sevrage

Affections du système nerveux :

Peu courants : myoclonie, paresthésie, tremblements, présyncope

Rare : léthargie

Fréquence inconnue : convulsions, dyskinésie, syncope, augmentation de la pression intracrânienne, nystagmus

Affections endocriniennes :

Très courants : baisse des taux sanguins de l'hormone lutéinisante et de l'hormone folliculostimulante, augmentation de la prolactine, augmentation des taux de glucose dans le sang

Affections gastro-intestinales :

Très courant : ralentissement du transit gastrique

Fréquence inconnue : iléus paralytique

Affections hépatobiliaires :

Peu courant : augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence inconnue : colique biliaire

Affections oculaires :

Peu courant : déficience visuelle

Fréquence inconnue : vision floue, myosis, diplopie

Affections psychiatriques :

Courants : anxiété, état confusionnel, humeur euphorique, dysphorie

Peu courants : agitation, hallucination, cauchemars, changement d'humeur

Fréquence inconnue : nervosité, désorientation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu courant : dyspnée

Rare : dépression respiratoire

Fréquence inconnue : bronchospasme et laryngospasme

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Courant : diminution de l'appétit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Courants : asthénie, réaction au point d'injection, faiblesse

Peu courants : syndrome de sevrage de drogue, fatigue, malaise, œdème périphérique

Fréquence inconnue : tolérance à la drogue, frissons, syndrome de sevrage néonatal de drogue, sensation anormale

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool), d'IMAO et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Voir les sections **2 CONTRE-INDICATIONS**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**, **Interaction avec les dépresseurs du SNC** et **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions avec les benzodiazépines et d'autres dépresseurs du SNC : En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) ainsi que de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez lesquels les autres options de traitement sont inappropriées. Si ce type de traitement en association est proposé, une réduction de la dose d'un ou des deux agents doit être envisagée (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Limiter les posologies et les durées au minimum requis. Surveiller étroitement les patients pour déceler les signes de dépression respiratoire et de sédation (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interaction avec les dépresseurs du SNC** (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonctionnement psychomoteur**). Diacetylmorphine Hydrochloride ne doit pas être administré en cas de consommation d'alcool, ou en cas d'intoxication par l'alcool présumée, car cela peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Administration avec des opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste : L'utilisation d'agonistes-antagonistes mixtes ou d'agonistes opioïdes partiels chez les patients recevant un TAOi supervisé par du chlorhydrate de diamorphine peut précipiter les symptômes de sevrage.

Inhibiteurs de la MAO : Les inhibiteurs de la MAO sont contre-indiqués avec Diacetylmorphine Hydrochloride (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Les IMAO intensifient les effets des opioïdes qui peuvent provoquer de l'anxiété, de la confusion et une diminution de la respiration. Diacetylmorphine Hydrochloride est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou qui en ont reçus au cours des 14 jours précédents (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Agents sérotoninergiques : L'administration de Diacetylmorphine Hydrochloride en concomitance avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut accroître le risque de toxicité sérotoninergique, une affection qui peut mettre la vie en danger (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les antidépresseurs, en particulier les tricycliques, peuvent provoquer des troubles de la conduction cardiaque, abaisser le seuil épileptogène et favoriser les perturbations des hormones thyroïdiennes. En cas de doute, il est recommandé de réaliser un EEG et un ECG et de surveiller la fonction thyroïdienne.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante d'alcool, de substances psychoactives et d'autres produits pharmaceutiques comme les benzodiazépines (prescrits ou illicites) n'est pas recommandée (voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

En raison de la biotransformation du chlorhydrate de diamorphine en morphine et de l'action pharmacodynamique de la morphine en tant que métabolite, les interactions médicamenteuses connues ou potentielles pour le chlorhydrate de diamorphine et/ou la morphine sont répertoriées. Dans certains cas, la pertinence clinique à l'égard du chlorhydrate de diamorphine est inconnue.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC			
Éthanol (alcool)	Étude de cas de pharmacologie post-mortem	Inhibition de l'hydrolyse du chlorhydrate de diamorphine et du 6-MAM; l'éthanol a inhibé la glucuronidation de la morphine de façon proportionnelle à la dose <i>in vitro</i> . Cela entraîne une augmentation des niveaux de 6-monoacétylmorphine (6-MAM) et de morphine.	L'éthanol augmente le risque de surdose. Éviter l'utilisation concomitante de chlorhydrate de diamorphine et d'alcool.
Benzodiazépines	<i>In vitro</i> Étude de cohorte Analyse systématique	Inhibition concurrentielle de la glucuronidation La formation du morphine-3-glucuronide (M3G) est relativement plus inhibée par l'oxazépam. Tendance de diminution du ratio sérique M3G/morphine chez les patients traités par de la morphine.	L'administration concomitante de chlorhydrate de diamorphine et de benzodiazépines est associée à un risque accru de surdose. L'administration concomitante n'est pas recommandée, mais si cela est médicalement nécessaire, il est recommandé de réduire la dose initiale de Diacétylmorphine Hydrochloride et/ou de la benzodiazépine et de procéder à une titration lente de la dose jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Barbituriques (séco-barbital)	EC	Interaction pharmacodynamique	Le séco-barbital augmente l'effet de dépression respiratoire de la morphine. La pertinence clinique à l'égard de Diacétylmorphine Hydrochloride est inconnue. Cependant, il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de Diacétylmorphine Hydrochloride et de barbituriques. Si cela est médicalement nécessaire, il est recommandé de réduire la dose initiale de Diacétylmorphine Hydrochloride.
Phénothiazines		Interaction pharmacodynamique	Les phénothiazines accentuent l'effet dépresseur de la morphine sur le SNC, particulièrement en ce qui concerne la respiration. L'administration concomitante de morphine et de phénothiazines peut entraîner une hypotension importante. La pertinence clinique à l'égard de Diacétylmorphine Hydrochloride est inconnue. Cependant, il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de Diacétylmorphine Hydrochloride et de phénothiazines. Si cela est médicalement nécessaire, il est recommandé de réduire la dose initiale de Diacétylmorphine Hydrochloride.
Antidépresseurs			
Amitriptyline, nortriptyline, fluoxétine	<i>In vitro</i> Exposé de cas Revue de la littérature	Inhibition concurrentielle et non concurrentielle de la glucuronidation; la biodisponibilité de la morphine est accrue.	Le degré d'analgésie de la morphine par voie orale est accru par l'utilisation simultanée de certains antidépresseurs tricycliques. L'utilisation concomitante de Diacétylmorphine Hydrochloride et d'antidépresseurs tricycliques peut entraîner une augmentation de la demi-vie de la morphine; il convient donc de faire preuve de prudence et de réduire la posologie.
Antidépresseurs tricycliques	Revue de la littérature	Troubles de la conduction cardiaque, abaissement du seuil épileptogène, perturbations des hormones thyroïdiennes.	Il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacétylmorphine Hydrochloride et d'antidépresseurs tricycliques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
IMAO ISRS			L'utilisation concomitante d'opioïdes et d'ISRS est associée à la toxicité sérotoninergique. Diacetylmorphine Hydrochloride est contre-indiqué en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (p. ex., L-tryptophane, oxitriptan), et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de toxicité sérotoninergique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Antagonistes des récepteurs de l'histamine			
Ranitidine	Étude clinique pharmacocinétique	Inhibition de la glucuronidation	Augmentation des effets de la morphine observés. Il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et de la ranitidine.
Cimétidine	Revue de la littérature	Diminution du métabolisme de la morphine	Une dépression respiratoire, potentiellement mortelle, est survenue chez des patients qui recevaient de la cimétidine et de la morphine. Il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et de la cimétidine.
Antirétroviraux			
Zidovudine	<i>In vitro</i>	Inhibition de la glucuronidation provoquant une diminution de l'utilisation de morphine.	Il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et de la zidovudine.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Ritonavir		Le ritonavir réduit de 50 % les concentrations sériques du chlorhydrate de diamorphine, ce qui peut modifier les effets pharmacodynamiques, bien qu'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ait été signalée avec le ritonavir.	Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et du ritonavir. Les interactions avec d'autres antirétroviraux restent à déterminer.
Antibiotiques			
Rifampine	EC	Induction de la P-gp; la rifampine réduit de façon significative la concentration plasmatique maximale et l'ASC du chlorhydrate de diamorphine.	La rifampine réduit de façon significative l'effet analgésique de la morphine. La signification clinique à l'égard de Diacetylmorphine Hydrochloride est inconnue. Cependant, il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et de la rifampine.
Cloramphénicol	T	Inhibition concurrentielle de la glucuronidation provoquant une diminution de l'utilisation de morphine.	Il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et du chloramphénicol.
Antiarythmiques			
Quinidine	<i>In vivo</i>	Bloqueur de la P-gp	L'administration concomitante de la quinidine et de la morphine peut accroître la toxicité de la morphine. La pertinence clinique à l'égard de Diacetylmorphine Hydrochloride est inconnue. Cependant, il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacetylmorphine Hydrochloride et de la quinidine.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Bloqueurs de la P-gp			
Probénécide	T	Bloqueur des polypeptides transporteurs d'anions organiques; effet anti-nociceptif accru chez les rongeurs.	Pertinence clinique inconnue.
Valspodar	<i>In vivo</i>	Bloqueur de la P-gp; chez des volontaires en bonne santé; l'ASC de la morphine par voie IV et du M3G a augmenté.	Effets pharmacodynamiques non significatifs relevés. La pertinence clinique à l'égard de Diacetylmorphine Hydrochloride est inconnue.
Opiïdes			
Méthadone par voie orale		Effet pharmacodynamique; demi-vie longue et bioaccumulation lente de la méthadone; degré élevé de variabilité entre les personnes des vitesses d'absorption, du métabolisme, de la puissance et de la tolérance croisée avec d'autres opioïdes.	Une augmentation de la dose de méthadone peut mettre plusieurs jours pour atteindre la concentration à l'état d'équilibre et l'effet thérapeutique maximal, et cela peut retarder l'apparition d'effets indésirables graves comme la dépression respiratoire.
Neuroleptiques			
Clozapine	Revue de la littérature	Modifications possibles de l'EEG	Risque accru de crises épileptiques. Les neuroleptiques peuvent avoir une action sédatrice supplémentaire. Un EEG est recommandé en cas de doute.
Analgésiques			
Acétaminophène	T	Induction de la glucuronidation	Pertinence clinique inconnue.
AINS	T	Effet interactif pharmacodynamique	Pertinence clinique inconnue.

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du récepteur P2Y12			
Ticagrelor, prasugrel, clopidogrel	EC	Altération de la motilité intestinale induite par la morphine; la morphine par voie IV a réduit de façon significative l'absorption du ticagrelor et retardé l'absorption du clopidogrel. La morphine par voie IV peut réduire la concentration plasmatique maximale du prasugrel.	Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de Diacétylmorphine Hydrochloride.
Contraceptifs oraux			
	Revue de la littérature	La clairance de la morphine est environ doublée par l'utilisation simultanée de contraceptifs oraux.	Des modifications de la posologie de la morphine sont nécessaires. La pertinence clinique à l'égard de Diacétylmorphine Hydrochloride est inconnue.
Agents procinétiques			
Métoclopramide		Le métoclopramide augmente la vitesse d'absorption de la morphine par voie orale.	Le métoclopramide exacerbe les effets sédatifs de la morphine. Il convient de faire preuve de prudence et de réduire la posologie en cas d'utilisation concomitante de Diacétylmorphine Hydrochloride et du métoclopramide.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Diacétylmorphine Hydrochloride doit être utilisé avec prudence en association avec des plantes sérotoninergiques comme le millepertuis.

Aucune interaction avec d'autres produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les analgésiques opioïdes ont de multiples actions, mais ils exercent leurs principaux effets sur le système nerveux central et les organes qui contiennent du tissu musculaire lisse. Les principales actions ayant un intérêt thérapeutique sont l'analgésie et la sédation. Les analgésiques opioïdes inhibent également le réflexe tussigène et provoquent une dépression respiratoire, des changements d'humeur, une torpeur, une humeur euphorique, une dysphorie, des nausées, des vomissements, une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien, un myosis extrême, une augmentation de la pression dans les voies biliaires, une augmentation de l'activité parasymphatique et une hyperglycémie transitoire.

Le mode exact d'action analgésique des analgésiques opioïdes est inconnu. Toutefois, des récepteurs opiacés spécifiques du SNC ont été identifiés. On pense que les opioïdes expriment leurs effets pharmacologiques en se liant à ces récepteurs.

10.2 Pharmacodynamie

Il existe trois principaux récepteurs opioïdes (μ , δ et κ), avec différents sous-types (p. ex., μ_1 , μ_2), et le récepteur nociceptine/orphanine FQ (N/OFQ, auparavant récepteur orphelin ORL1). Chaque récepteur opioïde a une répartition anatomique unique dans le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux périphérique. Les opioïdes exercent différentes actions au niveau de ces récepteurs (p. ex., analgésie, dépression respiratoire, réduction de la motilité intestinale, etc.).

Effets sur le système nerveux central (SNC)

Les effets pharmacodynamiques des opioïdes sur le SNC comprennent l'analgésie, la sédation, la dépression respiratoire, l'augmentation de la pression intracrânienne, le myosis, la suppression du réflexe tussigène et l'euphorie.

Diacetylmorphine Hydrochloride a un effet dépresseur sur la respiration par le biais de plusieurs mécanismes et sites d'action neuronaux. Les réactions d'hypoxie et d'hypercapnie sont fortement affectées par les opioïdes et semblent être fortement relayées dans le tronc cérébral. La dépression respiratoire survient par effet direct sur le centre médullaire/respiratoire. La sensibilité réduite dans cette région entraîne une élévation de la pCO_2 provoquant une vasodilatation cérébrale, une augmentation de la pression de perfusion cérébrale et une augmentation de la pression intracrânienne. Les doses thérapeutiques de morphine dépriment toutes les phases de l'activité respiratoire (fréquence, débit-volume et volume courant) et peuvent entraîner une respiration irrégulière et périodique.

La suppression du réflexe tussigène est relayée en partie par un effet direct sur un centre de la toux dans la médulla.

Système cardiovasculaire

Diacetylmorphine Hydrochloride peut provoquer la libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. La libération d'histamine et/ou la vasodilatation périphérique peuvent se manifester par un prurit, des bouffées vasomotrices, une rougeur des yeux, une hyperhidrose et/ou une hypotension orthostatique.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT n'a pas été évalué.

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent influencer sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes et des symptômes cliniques peuvent se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système hépatobiliaire

Les opioïdes peuvent provoquer des spasmes du tractus biliaire.

Système immunitaire

Les études *in vitro* et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses

Diacétylmorphine Hydrochloride entraîne une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et le péristaltisme diminue. Les ondes péristaltiques propulsives du colon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, entraînant la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

10.3 Pharmacocinétique

L'administration de diacétylmorphine par voie intraveineuse (IV) et par voie intramusculaire (IM) a été utilisée pour déterminer la pharmacocinétique de la diacétylmorphine et de ses métabolites chez 8 adultes héroïnomanes (dose journalière moyenne d'héroïne > 300 mg).

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques chez des utilisateurs chroniques d'héroïne injectable après l'administration de diacétylmorphine par voie intraveineuse (IV) ou par voie intramusculaire (IM).

	Dose (mg)	C _{max} (µmol/L)	T _{max} (min)	t _½ (min)	ASC _{0-∞} (µmol min/L)	CL (L/min)	V _{déq} (L)
Dose unique moyenne – IV	146 ± 48	10,7 ± 3,7	0,3 ± 0,2	3,0 ± 1,0	30 ± 10	11,6 ± 2,8	37 ± 16
Dose unique moyenne – IM	155 ± 35	7,6 ± 3,2	5 ± 2	Non évalué	116 ± 43	Non évalué	Non évalué

Absorption

Par voie intraveineuse

La diacétylmorphine est rapidement hydrolysée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) et en morphine par les estérases du sérum et du foie à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique moyenne de 146 ± 48 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) de diacétylmorphine et de 6-MAM étaient de $10,7 \mu\text{mol/L}$ et de $17,5 \mu\text{mol/L}$, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de 6-MAM sont atteintes en 0,3 minute après l'administration par voie IV et sont détectées dans le sang pendant 1 à 3 heures après l'administration de diacétylmorphine. Après l'administration de diacétylmorphine, les demi-vies d'élimination du M3G/M6G variaient entre 2,0 et 6,4 heures. Les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes dans un délai compris entre 0,7 et 5,1 heures. La demi-vie des morphine-glucuronides ne dépend pas de la voie d'administration.

Par voie intramusculaire

Après l'injection intramusculaire, les concentrations plasmatiques de diacétylmorphine, de 6-MAM et de morphine augmentent rapidement et atteignent leur valeur maximale en 5, 6 et 17 minutes environ, respectivement. L'ASC pour la diacétylmorphine, la 6-MAM, la morphine, le M3G et le M6G augmentait proportionnellement à la dose. La demi-vie de la morphine en tant que métabolite varie de 100 à 280 minutes, ce qui est comparable aux observations effectuées après l'administration de morphine.

La biodisponibilité moyenne de la diacétylmorphine par voie IM était de $380 \% \pm 157 \%$; au moins 3 à 4 fois plus élevée qu'avec l'administration par voie IV. La biodisponibilité relative moyenne de la 6-MAM et de la morphine était de $120 \% \pm 30 \%$ et de $134 \% \pm 54 \%$, respectivement.

Distribution

À un pH physiologique, 40 % de la DAM (pK_a 7,6) en moyenne est sous forme non ionisée et est donc capable de passer la membrane cellulaire. Les liaisons ester de la DAM sont rapidement hydrolysées dans le plasma. Le métabolite 6-MAM de la diacétylmorphine est hautement lipophile et peut avoir une plus grande affinité pour le récepteur que la diacétylmorphine. Les estimations du volume de distribution de la DAM varient entre 60 et 100 L. Après l'administration par voie IV, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 37 ± 16 L.

Métabolisme

La diacétylmorphine est rapidement hydrolysée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) et en morphine par les estérases du sérum et du foie. Après l'administration par voie IV, environ 70 % de la dose totale de diacétylmorphine est récupérée dans l'urine, principalement sous forme de morphine conjuguée (55 %). Les autres métabolites trouvés en quantités mineures comprennent la normorphine-glucuronide, la codéine, le morphine-3-6-diglycuronide et le sulfate de morphine-3-éthéré. La glucuronidation est catalysée principalement dans le foie par l'UGT2B7 et en quantités mineures par l'UGT1A1, avec une part mineure de la glucuronidation se produisant dans le cerveau, les reins et les intestins. Les polymorphismes de l'UGT2B7 ou de l'UGT1A1 ne contribuent pas de façon significative à la variabilité du rapport morphine/morphine-glucuronide. Après excrétion dans la bile, les morphine-glucuronides sont hydrolysés en morphine dans le tractus digestif par les enzymes β -glucuronidase de la flore du côlon, rendant la morphine disponible pour une réabsorption dans la circulation. La contribution du cycle entéro-hépatique à la biodisponibilité totale de la morphine est probablement considérable.

Élimination

Les estimations de la clairance moyenne de la diacétylmorphine (128 à 1 939 L/h) dépassaient de façon significative le débit sanguin hépatique et rénal de 80 L/h et de 60 L/h pour un adulte moyen de 80 kg, ce qui reflète le métabolisme tissulaire et plasmatique de la diacétylmorphine. À la suite de l'administration par voie IV, la clairance de la diacétylmorphine était de $11,6 \pm 2,8$ L/min (660 L/h). Après l'injection d'héroïne, la 6-MAM était détectée dans le plasma pendant 1 à 3 heures. Environ 1,3 % de la dose totale d'héroïne par voie intraveineuse était récupérée sous forme de 6-MAM dans l'urine. La 6-MAM était détectable dans l'urine pendant 1,2 à 4,3 heures après l'injection par voie IV ou l'inhalation de 2,6 à 20 mg de diacétylmorphine. Les estimations de la demi-vie et de la clairance variaient entre 5,4 et 52 minutes et entre 564 et 607 L/h, respectivement.

Il existe peu de données sur l'utilisation du chlorhydrate de diamorphine chez les patients sous dialyse. Les médicaments hydrophiles, qui se lient peu aux protéines, à faible volume de distribution et ayant un faible poids moléculaire sont considérés comme dialysables. La diacétylmorphine est largement distribuée dans les tissus (V_d estimé de 60 à 100 L), est liée à environ 20 à 40 % à l'albumine sérique et est lipophile. En outre, un exposé de cas suggère que le M6G ne subit pas une élimination complète par dialyse, ce qui entraîne un rééquilibrage dans le SNC et provoque une sédation excessive. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser Diacétylmorphine Hydrochloride chez les patients sous dialyse.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

La pharmacocinétique du chlorhydrate de diamorphine chez les enfants n'a pas été déterminée.

- **Personnes âgées**

La pharmacocinétique du chlorhydrate de diamorphine chez les personnes âgées n'a pas été déterminée.

- **Grossesse et allaitement**

Les opioïdes sont excrétés dans le lait maternel. Le niveau de transfert de la diacétylmorphine en pourcentage de la dose maternelle est inconnu.

- **Insuffisance hépatique**

Il existe peu de données sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de diamorphine chez les patients atteints d'un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes et d'une insuffisance hépatique. La glucuronidation de la morphine peut être réduite, ce qui entraîne une accumulation de morphine qui peut accroître le risque de sédation, de dépression respiratoire et de surdose.

- **Insuffisance rénale**

Il existe peu de données sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de diamorphine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, comme le métabolisme de la diacétylmorphine à la morphine et la pharmacocinétique de la morphine en tant que métabolite actif issu de la diacétylmorphine sont semblables à ceux de la morphine administrée par voie intraveineuse, les données sur la pharmacocinétique de la morphine chez les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent servir de guide. La clairance de la morphine en cas d'insuffisance rénale ne diffère pas de façon significative de la

clairance chez les sujets ne présentant pas d'atteinte rénale, mais les métabolites glucuronides sont excrétés par voie rénale et, en cas d'insuffisance rénale, ces métabolites s'accumulent. Le M6G atteint des taux sériques élevés chez les patients dont la fonction rénale est réduite et, bien qu'il traverse la barrière hémato-encéphalique lentement, une fois dans le SNC, ses effets peuvent être prolongés.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver la poudre lyophilisée entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Solution reconstituée : lorsqu'elle est préparée conformément aux pratiques standards d'asepsie relative à la préparation des produits stériles non dangereux (voir **4.3 Reconstitution**), la solution reconstituée préparée dans les seringues en plastique (1 mL, 3 mL, et 5 mL) peut être conservée au réfrigérateur (2-8 °C) jusqu'à 14 jours, ou à 25 ± 2 °C jusqu'à 48 heures.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

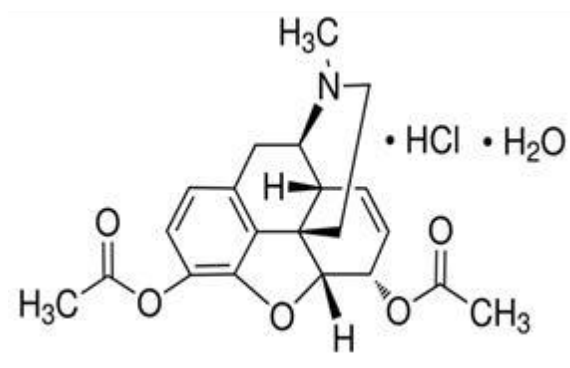
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de diamorphine monohydraté

Nom chimique : Chlorhydrate de [(4R,4aR,7S,7aR,12bS)-9-acétyloxy-3-méthyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-1H-4,12-méthanobenzofuro[3,2-e]isoquinoline-7-yl] acétate hydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{23}NO_5 \text{ HCl} \cdot H_2O$; 423,9 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Apparence physique : Poudre cristalline blanche à blanc cassé.

Solubilité : Facilement soluble dans l'eau; soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'éther.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

L'efficacité de la diacéylmorphine auto-injectée sous supervision (TAOi supervisé) chez les adultes dépendants à l'héroïne et réfractaires à d'autres traitements est étayée par les données recueillies dans le cadre de l'essai NAOMI (*North American Opiate Medication Initiative*), essai de phase III à répartition aléatoire et contrôlé.

Traitement par agonistes opioïdes injectables (TAOi) supervisé chez les patients adultes atteints d'un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes réfractaire à d'autres traitements

Dans l'essai clinique de phase III (essai NAOMI) démontrant l'efficacité du chlorhydrate de diamorphine injectable sous supervision pour le trouble grave lié à l'usage d'opioïdes réfractaire à d'autres traitements, après l'achèvement de la phase d'ajustement de la dose, le chlorhydrate de diamorphine a été administré jusqu'à un maximum de 3 fois par jour. La dose quotidienne moyenne prescrite était de 465 mg; la dose quotidienne moyenne de méthadone prescrite en concomitance était de 42,7 mg.

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les patients atteints d'un trouble grave lié à l'usage d'opioïdes par injection réfractaire à d'autres traitements

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
NAOMI	Essai à répartition aléatoire, ouvert, contrôlé	DAM (IV) : augmentée jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité (dose moyenne reçue de 395,3 ± 171 mg/jour) + méthadone par voie orale optimisée (dose moyenne reçue de 42,7 mg/jour) Méthadone (voie orale) : dosée pour l'obtention de l'effet clinique souhaité. Dose moyenne reçue : 95,3 ± 41,7 mg/jour HM (IV) : augmentée jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité; dose quotidienne moyenne de 198 mg + méthadone par voie orale optimisée (42,7 mg/jour)	DAM : 115 Méthadone : 111 HM : 25	39,7 ± 8,6 ans	M : 61,4 % F : 38,6 %

Les sujets admissibles présentaient un trouble lié à l'usage d'opioïdes confirmé par le *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)* avec ≥ 5 ans d'utilisation régulière d'opioïdes définie

comme l'injection d'opioïdes ≥ 4 jours/semaine au cours du mois précédant le recrutement et des 8 à 12 mois précédents. Au moins 50 % des injections effectuées au cours de l'année précédente devaient comporter de l'héroïne. Les sujets ont été recrutés à Vancouver, en Colombie-Britannique, et à Montréal, au Québec.

L'efficacité a été mesurée selon deux critères principaux : Maintien du traitement, défini comme l'un des résultats suivants à 12 mois : a) observance du traitement à l'étude au moins 10 des 14 jours précédant la date des 12 mois; b) inscription à un programme de désintoxication; c) inscription à un programme d'abstinence; d) abstinence confirmée pendant cette période de 2 semaines; et réponse au traitement, définie comme une amélioration ≥ 20 % par rapport au niveau de référence des sous-échelles de la consommation de drogues illicites et/ou de la justice pénale de l'indice EuropASI (*European Addiction Severity Index*) [diminution de la consommation de drogues illicites et/ou de la participation à des activités illégales] et une détérioration ≥ 10 % sur au plus l'une des 7 sous-échelles EuropASI restantes par rapport au début de l'étude.

Tableau 7 – Résultats de l'étude NAOMI – Maintien du traitement et réponse au traitement

Paramètres primaires ^a	DAM	TEM	Risque relatif (IC à 95 %)
Maintien du traitement			
Non maintenu	14 (12,2 %)	51 (45,9 %)	1,62 (1,35 à 1,95) P < 0,001
Maintenu	101 (87,8 %)	60 (54,1 %)	
Réponse au traitement			
Non-répondants	38 (33,0 %)	58 (52,3 %)	1,40 (1,11 à 1,77) P = 0,004
Répondants	77 (67,0 %)	53 (47,7 %)	

^a L'analyse du maintien à 12 mois a été réalisée en intention de traiter. Le taux de maintien à 12 mois pour chaque groupe a été calculé comme le nombre de participants de ce groupe ayant maintenu le traitement à 12 mois divisé par le nombre total de participants affectés à ce groupe. Les taux de maintien à 12 mois dans le groupe héroïne et le groupe méthadone ont été comparés à l'aide d'un test de comparaison des proportions de deux échantillons (test du chi carré). Les taux de réponse ont été comparés entre le groupe héroïne et le groupe méthadone en intention de traiter. La différence des taux de réponse a été analysée à l'aide d'un test de comparaison des proportions de deux échantillons (test du chi carré) à 12 mois. Comme il y avait deux critères principaux, le seuil alpha de signification a été fixé à 0,025. Le risque relatif (RR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été calculés pour les deux critères principaux.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène ou de déterminer si Diacetylmorphine Hydrochloride a des répercussions sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Toxicologie générale :

La DL50 de diacétylmorphine administrée par voie intraveineuse est de 21,8 mg/kg chez la souris et de

22,5 mg/kg chez le rat. Chez les chiens, des doses d'environ 0,20 mg/kg ont entraîné l'apparition de signes cliniques, notamment la sédation et la dépression respiratoire. Chez les chiens, des doses de 0,58 mg/kg de diacétylmorphine par voie parentérale ont provoqué une augmentation de la durée des effets, notamment des troubles respiratoires et un comportement agressif avec des signes cliniques pouvant durer jusqu'à 8 heures. La dose létale minimale d'héroïne pour le chien et le chat est de 25 mg/kg et de 20 mg/kg par voie sous-cutanée, respectivement.

Cancérogénicité :

L'incidence du cancer chez les utilisateurs d'opiacés injectables est élevée. On pense que le risque élevé de cancer dans cette population reflète le risque élevé d'infection virale oncogénique et une diminution de la réponse immunitaire dans cette population à risque élevé plutôt qu'un effet mutagène et clastogène direct des opiacés. Les opioïdes peuvent avoir un effet proportionnel à la dose sur la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles (NK).

Des études en laboratoire ont démontré l'existence d'un lien entre l'activation des récepteurs opioïdes et la modification de l'angiogenèse et de la croissance tumorale dans le mélanome, le cancer du poumon et le carcinome squameux humain.

Dans un modèle murin de xénogreffes du cancer du sein utilisant des cellules de cancer du sein (MCF-7) implantées chez des souris nude, des doses cliniquement pertinentes de morphine (10 µM) ont entraîné une augmentation significative du volume des tumeurs et une augmentation de la vascularisation des tumeurs (densité des microvaisseaux, longueur totale des vaisseaux et ramification). Cet effet a été inhibé par l'administration concomitante de naloxone.

Il n'existe pas d'études à long terme chez les animaux sur le potentiel cancérogène.

Génotoxicité :

Les effets clastogènes de la diacétylmorphine ont été évalués chez des macaques rhésus femelles gravides et leurs petits. Des femelles au cours du troisième trimestre ont reçu des injections IV quotidiennes de diacétylmorphine à des doses croissantes allant de 0,5 mg/kg à 1,5 mg/kg sur une période de 6 mois correspondant aux 3 derniers mois de la grossesse et à 3 mois de la période post-partum, ou une solution saline. L'analyse des dernières hémocultures a montré que les échanges de chromatides sœurs étaient deux fois plus importants chez les mères recevant de l'héroïne par rapport aux mères du groupe témoin. L'aneuploïdie dans les dernières hémocultures des animaux exposés à l'héroïne (16,0 %) représentait plus du double de celle observée chez les animaux témoins (7,0 %) ($p < 0,001$). L'aneuploïdie dans la moelle osseuse des mères recevant de l'héroïne (24,5 %) représentait presque le double de celle observée chez les témoins (14 %) ($p < 0,001$).

Les échanges de chromatides sœurs dans les hémocultures chez les bébés exposés à l'héroïne étaient significativement plus importants, représentant près du double par rapport aux bébés témoins et les cultures de leucocytes présentaient 10 fois plus de cassures. Les analyses de la moelle osseuse ont montré que l'aneuploïdie chez les bébés exposés à l'héroïne représentait plus du double de celle observée chez les témoins.

Les taux d'aberrations chromosomiques chez les nouveau-nés de 12 heures à 31 jours après la naissance étaient de 6 à 7 fois plus élevés chez les nourrissons nés de mères héroïnomanes que chez les nourrissons témoins.

Pendant la métabolisation, la diacétylmorphine est transformée en morphine. Il existe des résultats positifs évidents concernant le potentiel mutagène de la morphine; ils indiquent que la morphine a une

action clastogène et exerce également cet effet sur les cellules germinales. D'après les résultats de plusieurs tests de mutagénicité, la morphine est considérée comme une substance mutagène; un tel effet doit également être présumé chez l'homme. Par conséquent, il est impératif d'avoir recours à une contraception efficace lorsqu'on administre de la diacétylmorphine.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'exposition à l'héroïne *in utero* a été associée à des changements neurochimiques dans les centres comportementaux du cerveau dans des modèles de consommation chronique d'héroïne chez la souris et le rat. Il a été démontré que des doses de 10 mg/kg/jour chez des rongeurs femelles gravides entraînent des changements dans la signalisation apoptotique, la régulation positive des transporteurs cholinergiques présynaptiques et l'activation cholinergique dans l'hippocampe, et des déficits comportementaux chez les petits liés à l'hippocampe. Ces résultats suggèrent une tératogénéicité neurocomportementale associée à une exposition chronique à l'héroïne avant la naissance.

Des hamsters dorés de Lakeview (LVG) femelles exogames gravides ont reçu une injection de diacétylmorphine par voie sous-cutanée à diverses doses aux jours 8, 9 et 10 de la gestation. Il y a eu une augmentation relativement constante en pourcentage de la réponse tératogénique fœtale pour chaque niveau de dose de diacétylmorphine administrée à la mère. Les injections multiples ont entraîné une forte augmentation du pourcentage de fœtus présentant des malformations. Les fœtus avaient également un poids inférieur par rapport aux témoins.

Pendant la métabolisation, la diacétylmorphine est transformée en morphine. L'administration sous-cutanée de 500 mg/kg de morphine au jour 9 de la gestation chez des souris albinos CF-1 a montré que le nombre de résorptions à cette dose n'était pas élevé, mais le nombre total de résorptions partielles était très élevé. Des malformations des tissus mous ont été observées chez les petits des souris recevant de la morphine. Des ossifications frontales, pariétales, interpariétales et occipitales étaient absentes du crâne des squelettes fœtaux exencéphaliques. Chez 6 fœtus, la migration testiculaire était retardée. Certains fœtus présentaient des fusions de côtes et de vertèbres.

Chez les souris et les hamsters, des anomalies du SNC (exencéphalie, cranioschisis) ont été observées après l'application unique de doses élevées pendant la phase d'organogénèse. Chez les souris, on a observé des perturbations dans la segmentation, qui se sont manifestées par des excroissances au niveau des côtes et des vertèbres. À la suite de l'administration d'une dose élevée (70 mg/kg/jour) aux rates lors des jours 5 à 20 de la gestation, la gestation n'était que de 6 %, ce qui suggère l'existence d'effets sur l'embryon implanté au préalable ou sur le processus d'implantation.

Toxicologie particulière :

Chez les rats se déplaçant librement, l'auto-administration de 100 à 200 µg/kg de diacétylmorphine était associée à des changements transitoires des taux d'oxygène et de glucose dans le noyau accumbens (NAc). La diminution du taux d'oxygène dans le NAc a atteint son maximum après 2 minutes et le taux est revenu au niveau initial 10 minutes après l'injection. L'augmentation du taux de glucose est survenue de 4 à 6 minutes après l'administration, à la suite d'une diminution initiale immédiatement après l'administration.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^NDiacetylmorphine Hydrochloride

Chlorhydrate de diamorphine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Diacetylmorphine Hydrochloride** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Diacetylmorphine Hydrochloride**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous utilisez Diacetylmorphine Hydrochloride selon la prescription, il existe un risque d'accoutumance aux opioïdes, d'abus et de consommation à mauvais escient. Cela peut entraîner une surdose et à la mort. Pour comprendre les risques, adressez-vous à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé prescrira Diacetylmorphine Hydrochloride uniquement si d'autres options de traitement ne sont pas efficaces pour prendre en charge votre trouble lié à l'usage d'opioïdes.
- Diacetylmorphine Hydrochloride est un médicament hautement concentré. Vous pouvez prendre ce médicament **uniquement** si vous :
 - prenez déjà des opioïdes dans de fortes doses ou à des concentrations élevées;
 - avez essayé d'autres traitements pour votre accoutumance aux opioïdes et que ceux-ci ont échoué;
 - avez reçu une prescription de Diacetylmorphine Hydrochloride;
 - êtes sous la supervision d'un professionnel de la santé formé au traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes.
- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être injecté uniquement dans vos veines (par voie intraveineuse) ou dans vos muscles (par voie intramusculaire). Il ne faut jamais injecter Diacetylmorphine Hydrochloride à d'autres endroits, par exemple dans le cou ou l'aîne. Cela peut être dangereux et entraîner la mort ou des affections graves.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lors de la prise de Diacetylmorphine Hydrochloride. Il est moins probable que cela se produise si vous respectez la prescription de votre professionnel de la santé. Les bébés risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant la vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Vous ne devez jamais donner à quiconque votre Diacetylmorphine Hydrochloride. Toute autre personne risquerait de mourir du fait de la prise de ce médicament. Si une personne n'a pas reçu de prescription de Diacetylmorphine Hydrochloride, la prise d'une seule dose peut entraîner une surdose mortelle. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.
- Si vous avez pris Diacetylmorphine Hydrochloride pendant votre grossesse, que ce soit pendant de courtes ou de longues périodes, ou dans des doses faibles ou importantes, votre bébé peut présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger après la naissance. Cela peut

survenir dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Consultez immédiatement un médecin si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :

- présente des modifications de sa respiration (p. ex., respiration faible, difficile ou rapide);
 - se montre inhabituellement difficile à réconforter;
 - a des tremblements;
 - présente une augmentation des selles, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvre.
- La prise de Diacetylmorphine Hydrochloride avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool, des antidépresseurs ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.
 - Lorsque vous préparez l'injection de Diacetylmorphine Hydrochloride, veillez à réduire le risque d'exposition accidentelle. Les seringues et les flacons doivent également être correctement entreposés dans un endroit sûr, et éliminés de façon appropriée après utilisation ou s'ils sont endommagés.
 - Avant de quitter l'établissement de santé après un traitement par Diacetylmorphine Hydrochloride :
 - vous devrez vous soumettre à une évaluation visant à déterminer si vous êtes en condition de partir;
 - vous devrez prendre des dispositions pour que quelqu'un vienne vous chercher.
 - Dans le cas d'une surdose de Diacetylmorphine Hydrochloride, il faut prendre de la naloxone avec prudence pour réduire le risque d'effets indésirables. Ces effets indésirables peuvent comprendre des crises d'épilepsie et des symptômes de sevrage graves. Il est possible que vous soyez plus susceptible de présenter ces réactions si vous êtes physiquement dépendant à la diacétylmorphine (héroïne). Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage.

Pourquoi Diacetylmorphine Hydrochloride est-il utilisé?

Diacetylmorphine Hydrochloride est utilisé chez les adultes (18 ans et plus) pour prendre en charge une dépendance grave aux opioïdes.

Il ne doit être administré qu'à des adultes :

- qui prennent déjà des opioïdes injectables dans de fortes doses ou à des concentrations élevées;
- qui ont déjà essayé d'autres traitements pour l'accoutumance aux opioïdes, qui ont échoué;
- en association à un programme de traitement complet qui comprend un soutien médical, social et psychologique;
- seul ou en association avec de la méthadone pour prévenir les symptômes de sevrage;
- sous l'étroite supervision d'un professionnel de la santé formé au traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes;
- dans un établissement disposant des équipements et du personnel requis pour déceler immédiatement les effets indésirables graves.

Comment Diacetylmorphine Hydrochloride agit-il?

Diacetylmorphine Hydrochloride appartient à la classe des médicaments appelés agonistes opioïdes. Il fait partie d'un programme de traitement complet qui comprend un soutien médical, social et

psychologique. Diacetylmorphine Hydrochloride aide à prévenir les symptômes de sevrage et à réduire les envies impérieuses d'opioïdes.

Quels sont les ingrédients dans Diacetylmorphine Hydrochloride?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de diamorphine.

Ingrédients non médicinaux : aucun.

Diacetylmorphine Hydrochloride est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour injection : 100 mg / mL après reconstitution.

Ne prenez pas Diacetylmorphine Hydrochloride si :

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- vous ne prenez pas actuellement d'opioïdes dans de fortes doses ou à des concentrations élevées;
- vous êtes allergique au chlorhydrate de diamorphine, à d'autres opioïdes ou à tout autre ingrédient de Diacetylmorphine Hydrochloride;
- vous êtes atteint d'asthme grave, de difficultés respiratoires ou d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous présentez une augmentation de la pression dans votre crâne ou un traumatisme crânien;
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage de l'alcool;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 semaines précédentes un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline);
- vous allez subir ou avez subi récemment une intervention chirurgicale prévue;
- vous avez récemment pris de l'alcool, des benzodiazépines (ayant une action sédatrice), des stimulants ou d'autres drogues illicites;
- vous êtes atteint d'une dépression grave du SNC (ralentissement du système nerveux).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Diacetylmorphine Hydrochloride, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu un problème avec :
 - l'usage de substances, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites,
 - ou encore d'alcool;
- vous êtes atteint de problèmes rénaux;
- vous êtes atteint de problèmes hépatiques;
- vous êtes atteint de problèmes pulmonaires;
- vous êtes atteint de problèmes cardiaques;
- vous présentez une pression artérielle basse;
- vous êtes atteint ou avez été atteint de dépression;
- vous êtes atteint de constipation chronique ou grave;
- vous avez, ou avez eu précédemment, des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- vous avez subi un traumatisme crânien;
- vous buvez ou prévoyez de boire de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez Diacetylmorphine Hydrochloride;

- vous présentez un risque élevé de crise d'épilepsie. Cela inclut si :
 - vous avez un traumatisme crânien;
 - vous avez des problèmes de métabolisme;
 - vous êtes en cours de sevrage de l'alcool et de la prise de drogues;
 - vous avez des infections touchant le cerveau ou les tissus entourant le cerveau et la moelle épinière;
 - vous prenez des médicaments qui peuvent augmenter votre risque d'avoir des crises d'épilepsie comme des antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression), des anorexigènes (utilisés pour réduire l'appétit), d'autres opioïdes et des neuroleptiques (utilisés pour traiter certains troubles psychotiques);
- vous avez déjà eu des crises d'épilepsie ou des convulsions (tremblements violents incontrôlables du corps avec ou sans perte de conscience);
- vous avez subi un traumatisme crânien;
- vous présentez des troubles de la glande surrénale;
- vous avez des problèmes circulatoires (p. ex., le corps ne reçoit pas suffisamment d'oxygène et de nutriments pour fonctionner correctement en raison d'une circulation sanguine insuffisante);
- vous avez des problèmes de coagulation sanguine;
- vous avez des problèmes de santé chroniques;
- vous présentez un trouble du sommeil qui provoque des pauses respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil (apnée du sommeil);
- vous avez une infection existante;
- vous ne pouvez pas vous auto-injecter votre médicament en toute sécurité pour les raisons suivantes :
 - veines non visibles ou difficiles à trouver;
 - mauvaise technique d'injection;
- vous êtes sous dialyse ou prévoyez de l'être;
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous avez développé une psychose (distorsion de la réalité ou perte de contact avec celle-ci) du fait de la prise excessive d'un médicament;
- vous êtes atteint d'hypothyroïdie (la thyroïde ne produit pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes);
- vous avez une affection qui entraîne de la faiblesse ou de la fragilité;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus;
- vous avez la douleur sévère dans l'abdomen.

Autres mises en garde à connaître :

La prise de Diacetylmorphine Hydrochloride peut entraîner les affections suivantes :

- **Spasme du tractus biliaire (perte de contrôle d'une valve musculaire dans le tractus gastro-intestinal) :** Cela peut entraîner une accumulation de sucs digestifs et une douleur intense dans l'abdomen.
- **Problèmes respiratoires :** Cela comprend l'œdème pulmonaire (excès de liquide dans les poumons) et la bronchoconstriction (rétrécissement des voies respiratoires). Cela peut réduire les taux d'oxygène dans votre corps et mettre votre vie en danger.
- **Dépression du système nerveux central (SNC) (ralentissement du système nerveux) :** Cela peut entraîner une respiration lente et inefficace, une pression artérielle basse, une sédation, le coma

ou la mort. Il est possible que vous soyez plus susceptible d'avoir ce problème si vous prenez Diacetylmorphine Hydrochloride avec d'autres médicaments. Consultez votre professionnel de la santé au sujet des risques graves de dépression respiratoire et de sédation, notamment si vous prévoyez de prendre d'autres médicaments, de l'alcool ou des drogues illicites.

- **Troubles de la glande surrénale** : Vous pouvez développer un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas suffisamment certaines hormones.

Cela peut se manifester par les effets suivants :

- nausées, vomissements;
- sensation de fatigue, de faiblesse, d'étourdissement;
- diminution de l'appétit.

Il est possible que vous soyez plus susceptible de présenter des troubles de la glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis longtemps. Votre professionnel de la santé peut pratiquer des analyses ou vous administrer un autre médicament.

- **Occlusion intestinale** (fécalome) : Cela peut être provoqué par la diminution des selles. Diacetylmorphine Hydrochloride peut également occulter le diagnostic ou l'évolution clinique d'affections abdominales.
- **Hypotension** (pression artérielle basse) : Il est plus probable que cela survienne après le début de votre traitement, après une modification de la dose ou si l'injection de Diacetylmorphine Hydrochloride est reçue trop rapidement. Il faut éviter l'injection intraveineuse rapide de Diacetylmorphine Hydrochloride pour réduire le risque d'hypotension.
- **Dépression respiratoire** (aussi appelée hypoventilation) : Il s'agit d'une affection grave et mettant la vie en danger qui peut survenir même si Diacetylmorphine Hydrochloride est utilisé selon les recommandations. Il est possible que vous soyez plus susceptibles d'avoir des problèmes lorsque vous commencez à prendre Diacetylmorphine Hydrochloride ou après une augmentation de la dose.
- **Crises d'épilepsie** : Même si vous utilisez Diacetylmorphine Hydrochloride en respectant exactement les instructions qui vous ont été données, il existe un risque de crise d'épilepsie.
- **Toxicité sérotoninergique** (aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique) : Diacetylmorphine Hydrochloride peut entraîner une toxicité sérotoninergique, une affection rare, mais qui peut mettre la vie en danger. Elle peut provoquer de graves changements dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et du système digestif. Vous risquez de développer une toxicité sérotoninergique si vous prenez Diacetylmorphine Hydrochloride avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
 - tremblements musculaires, sursauts, contractions ou raideur, réflexes de réaction excessive, perte de coordination;
 - battements cardiaques rapides, variations de la pression artérielle;
 - confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.
- **Apnée du sommeil** : Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil comme les syndromes des apnées du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil) et l'hypoxie

(notamment l'hypoxie liée au sommeil). Si vous présentez déjà un trouble du sommeil, votre problème peut s'aggraver.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir des renseignements complémentaires sur ces affections et sur d'autres effets secondaires graves.

Dépendance et accoutumance aux opioïdes : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et l'accoutumance. Il est important que vous consultiez votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations concernant l'abus, l'accoutumance ou la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement :

- Ne pas utiliser Diacetylmorphine Hydrochloride pendant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transférés de votre corps au bébé par le lait maternel, ou lorsqu'il se trouve encore dans l'utérus. Diacetylmorphine Hydrochloride peut alors entraîner des problèmes mettant la vie en danger chez le bébé à naître ou le nourrisson allaité.
- Si vous êtes enceinte et que vous prenez Diacetylmorphine Hydrochloride, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre votre médicament. Si vous le faites, cela peut entraîner une fausse couche ou une mortinaissance. Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous guidera pour arrêter lentement de prendre Diacetylmorphine Hydrochloride. Cela peut contribuer à éviter de graves troubles à votre bébé à naître.
- Si vous êtes en mesure de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Cela peut comprendre l'utilisation d'une méthode de contraception barrière, comme un préservatif pour votre partenaire. Discutez avec votre professionnel de la santé des options de méthodes de contraception efficaces.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Ne conduisez pas et ne vous livrez pas à des activités dangereuses lorsque vous prenez Diacetylmorphine Hydrochloride. Diacetylmorphine Hydrochloride peut entraîner une somnolence, des étourdissements ou des vertiges. Cela peut habituellement survenir après la prise de votre première dose et lorsque votre dose est augmentée.

Fonction sexuelle/reproduction : L'usage d'opioïdes à long terme peut provoquer une diminution des taux d'hormones sexuelles. Cela peut également entraîner une baisse de la libido (désir d'avoir des relations sexuelles), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec Diacetylmorphine Hydrochloride comprennent :

- les benzodiazépines, utilisées pour vous aider à dormir ou pour réduire l'anxiété;
- les bêta-bloquants, utilisés pour faire diminuer la pression artérielle;
- les dépresseurs du système nerveux central (SNC), utilisés pour ralentir le système nerveux. Cela peut comprendre :
 - d'autres opioïdes utilisés pour soulager la douleur (p. ex., méthadone et tramadol);
 - les hypnotiques utilisés pour aider à dormir;
 - les médicaments utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex., antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, la nortriptyline, la fluoxétine, le

L-tryptophane, l'oxitriptan et les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine [ISRS] comme la fluvoxamine et le millepertuis);

- les anxiolytiques, les tranquillisants et les phénothiazines utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels;
- les relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les douleurs dorsales;
- les anesthésiques généraux utilisés au cours d'une intervention chirurgicale;
- les antipsychotiques et les neuroleptiques utilisés pour traiter les troubles mentaux (p. ex., clozapine);
- les antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies;
- les antiémétiques utilisés pour prévenir les nausées ou les vomissements (p. ex., métoclopramide);
- les sédatifs qui peuvent augmenter la somnolence;
- l'alcool. Cela inclut les médicaments d'ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. Ne buvez **pas** d'alcool lorsque vous prenez Diacetylmorphine Hydrochloride. Cela peut entraîner une somnolence, une respiration inhabituellement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), utilisés pour traiter la dépression. N'utilisez **pas** Diacetylmorphine Hydrochloride avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Diacetylmorphine Hydrochloride :

- les barbituriques, utilisés pour détendre le corps et aider à dormir (p. ex., sécobarbital);
- les triptans, utilisés pour traiter les migraines;
- le lithium, utilisé pour traiter les troubles mentaux;
- les médicaments utilisés pour traiter et prévenir certains types d'ulcères de l'estomac (p. ex., ranitidine et cimétidine);
- les antirétroviraux, utilisés pour traiter les infections virales (p. ex., zidovudine et ritonavir);
- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., rifampine et cloramphénicol);
- la quinidine, utilisée pour traiter ou prévenir les battements cardiaques irréguliers;
- le probénécide, utilisé pour traiter la goutte;
- le valspodar, un médicament utilisé pour traiter le cancer;
- l'acétaminophène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) utilisé pour réduire la douleur et l'enflure;
- les contraceptifs oraux, médicaments utilisés pour la contraception;
- les médicaments utilisés pour prévenir la coagulation sanguine (p. ex., ticagrelor, prasugrel et clopidogrel).

Comment prendre Diacetylmorphine Hydrochloride :

- L'injection de Diacetylmorphine Hydrochloride sera préparée par votre professionnel de la santé dans une seringue pour injection.
- Prenez Diacetylmorphine Hydrochloride **exactement** comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé formé au traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes. L'administration doit avoir lieu dans un endroit sous supervision médicale qui dispose des équipements requis pour que le

professionnel de la santé puisse surveiller et fournir des soins immédiats en cas d'effets secondaires graves (p. ex., naloxone). Si des effets secondaires surviennent, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être injecté directement :
 - dans la veine (par voie intraveineuse ou IV) ou
 - dans le muscle (par voie intramusculaire ou IM).
- Vous ne devez **PAS** injecter Diacetylmorphine Hydrochloride à d'autres endroits, car cela peut causer des affections graves, et même la mort.
- Diacetylmorphine Hydrochloride doit être injecté lentement par voie intraveineuse pour réduire le risque d'hypotension.
 - Diacetylmorphine Hydrochloride doit être prescrit en association à un programme de traitement complet qui comprend un soutien médical, social et psychologique.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera votre dose de Diacetylmorphine Hydrochloride en fonction de votre état de santé général, de votre âge, de votre état de santé actuel et de la prise éventuelle d'autres médicaments. Votre dose sera personnalisée uniquement pour vous. Veillez à suivre exactement les instructions posologiques de votre professionnel de la santé. Ne procédez à **AUCUNE** augmentation ou diminution de votre dose sans avoir d'abord consulté votre professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état de santé avant, pendant et après votre injection pour assurer votre sécurité. Il peut également vous prescrire de la méthadone par voie orale pour vous aider à gérer vos envies impérieuses et prévenir les symptômes de sevrage.

Arrêt du traitement :

Si vous prenez des opioïdes injectables, comme Diacetylmorphine Hydrochloride, pendant de longues périodes, votre corps en deviendra physiquement dépendant. N'arrêtez **pas** de prendre Diacetylmorphine Hydrochloride sans avoir d'abord consulté votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous surveillera et vous guidera pour arrêter de le prendre en toute sécurité. Vous devez le faire lentement pour éviter les symptômes de sevrage gênants tels que les suivants :

- courbatures;
- diarrhée;
- chair de poule;
- perte d'appétit;
- nausées;
- sensation de nervosité ou d'agitation;
- nez qui coule;
- éternuements;
- tremblements ou frissons;
- crampes d'estomac;
- fréquence cardiaque élevée;
- difficulté à dormir;
- augmentation inhabituelle de la transpiration;
- palpitations cardiaques;
- fièvre inexplicquée;
- faiblesse;

- bâillements;
- manque d'énergie;
- frissons;
- crises d'épilepsie;
- irritabilité;
- comportement agressif;
- vomissements;
- augmentation de la pression artérielle.

Si des effets secondaires surviennent, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Les signes d'une surdose de Diacétylmorphine Hydrochloride peuvent comprendre les suivants :

- problèmes respiratoires (notamment une respiration inhabituellement lente ou faible);
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême;
- changements de votre état mental;
- manque de force et de tonus musculaires;
- peau froide et moite;
- rétrécissement des pupilles;
- fréquence cardiaque faible;
- pression artérielle basse;
- problèmes de sommeil;
- insuffisance circulatoire;
- arrêt cardiaque.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Diacétylmorphine Hydrochloride, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez ou manquez une dose, avisez immédiatement votre professionnel de la santé, car cela peut entraîner des symptômes de sevrage. Il vous indiquera comment procéder, notamment si vous devez modifier votre dose avant de recommencer à prendre votre médicament pour aider à prévenir les effets secondaires graves et la surdose. N'essayez **pas** de compenser la dose oubliée en prenant deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Diacétylmorphine Hydrochloride?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Diacétylmorphine Hydrochloride. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- douleurs abdominales;
- anxiété;

- confusion;
- constipation;
- étourdissements;
- somnolence;
- bouche sèche;
- évanouissement;
- maux de tête;
- démangeaisons;
- réaction au point d'injection;
- insomnie;
- vertige;
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité;
- nausées, vomissements ou faible appétit;
- problèmes de vision;
- transpiration;
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, étourdissements, muscles mous, faible tonus musculaire ou peau froide et moite.			√
Crises épileptiques : perte de conscience avec tremblements incontrôlables.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réaction allergique : éruption, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou difficulté à respirer.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Occlusion intestinale (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave ou nausées.			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures ou perte d'appétit.		√	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.	√		
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : réaction qui peut causer des sensations d'agitation et de nervosité, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			√
Spasme du tractus biliaire (perte de contrôle d'une valve musculaire dans le tractus gastro-intestinal) : douleur dans la partie supérieure droite ou centrale de l'abdomen.		√	
Dépression du système nerveux central (SNC) (ralentissement du système nerveux) : respiration inefficace, pression artérielle basse, somnolence ou coma.			√
Troubles de la glande surrénale (y compris l'insuffisance surrénale) : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou pression artérielle basse.			√
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
évanouissement, vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout).			
Apnée du sommeil : arrêts de la respiration pendant de courtes périodes pendant votre sommeil nocturne normal.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre professionnel de la santé conservera ce médicament pour vous. Cela vise à assurer que les flacons de Diacétylmorphine Hydrochloride sont entreposés de façon sécuritaire, afin d'éviter le vol ou l'utilisation à mauvais escient. Les flacons non ouverts seront entreposés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet de Diacétylmorphine Hydrochloride :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est

disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant à l'adresse www.pharmascience.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 04 octobre 2023.