

Buprénorphine : nouveau-tés, pratiques innovantes et défis cliniques

Présenté par

Dr Pierre-Olivier Dufresne

GMF et Hôpital de Notre-Dame-du-Lac et CRD (L'Estran)
Témiscouata, CISSS Bas-St-Laurent

6^e RENCONTRE DES MÉDECINS ET IPS MEMBRES DE LA COMMUNAUTÉ DE PRATIQUE
MÉDICALE EN DÉPENDANCE

14 février 2025, Montréal



Divulgence de conflits d'intérêts potentiels

- Lundbeck
 - Honoraires de présentation sur TAO et troubles psychiatriques concomitants
- Master Clinical Alliance
 - Honoraires de présentation TUO

Objectifs

- Effectuer un survol des données et des nouveautés scientifiques présentées au CSAM/SMCA* 2024;
- Identifier les avancées pertinentes pour la prise en charge du TUD au Québec;
- Discuter des implications cliniques des nouvelles pratiques ou données émergentes et de leur applicabilité locale.

*Canadian Society of Addiction Medicine (CSAM)/ La Société médicale canadienne sur l'addiction (SMCA)

Les connus et les nouveautés 2025

- La buprénorphine à libération prolongée (BUP-LP)*
 - Innocuité en cours de grossesse
 - Site d'injections
 - Macrodosage

* *Buprenorphine Extended-Release (BUP-XR)*

Buprénorphine injectable à action prolongée mensuelle pour le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes pendant la grossesse*

- Intérêt=TAO pertinent pour diminuer:
 - La détresse fœtale
 - La mortalité maternelle et fœtale
 - L'usage de drogue illicite
- 300 grossesses sur 5 ans / 68 suivis préconception et post-accouchement
 - Avortement
 - Spontané
 - Électif
 - Grossesse ectopique
 - Pathologies infantiles post- délivrance
 - Mortalité maternelle

*Monthly Long-Acting Injectable Buprenorphine for Opioid Use Disorder During Pregnancy - Étude financée par *Indivior* | *Global Pharmaceutical Company*

La buprénorphine à libération prolongée et grossesse sécuritaire

There is no contraindication for the use of BUP-XR in pregnancy/postpartum in any of the approved markets globally



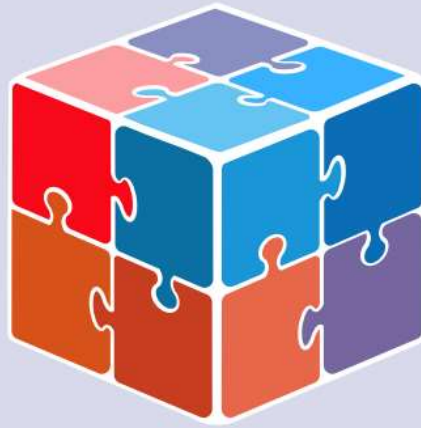
1. Patient Choice

All data sources highlight that prioritizing patient-centered decisions and patient stability—while assessing the benefits and risks of opioid agonist treatment options—is the foundation to delivering evidence-based care.



2. Dose/Stability

Maintaining pregnant and postpartum patients at effective levels of medication for the individual promotes patient stability and treatment continuation. Importantly, switching to a different MOUD could destabilize the patient and may induce a critical situation both for the mother and fetus/newborn. Potential consequences are a return to illicit opioid use and other psychoactive substances, which may result in a higher risk for mother and fetus/newborn.



3. Pregnancy outcomes

Overall, these data support that early pregnancy risks and maternal complications are consistent with early buprenorphine studies and the experience with BUP-XR demonstrates no increased risk. Furthermore, early gestation risks were less than or consistent with the national reported rates for the general population.



4. Neonatal Outcomes

Delivery and newborn outcomes captured across all 3 data sets for BUP-XR were consistent with what is already known regarding buprenorphine in pregnancy. The risk from *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in BUP-XR was studied in a full set of reproductive and developmental toxicology studies in rats and rabbits (data on file) using subcutaneous NMP administered daily, whereas in humans NMP is limited to once monthly peak exposure, decreasing over two days after BUP-XR injection (data on file). Studies conducted revealed no special hazard and no toxicity to reproduction and development at clinically relevant dose levels.



5. Lactation

Data reviewed here support the national guidelines that recommend postpartum patients on MOUD should breast feed.

Tissus graisseux et grossesse en progression

Un médecin raconte:

« Je suis toujours parvenu à trouver suffisamment de tissus graisseux pour injecter »

Évaluation des sites d'injection alternatifs pour la formulation mensuelle de buprénorphine à libération prolongée* - 2024

- Intérêt = injection abdominale n'est pas indiquées pour tous:
 - IMC faible
 - Abdomen tendu
- 81 sujets pré stabilisés avec buprénorphine-naloxone 12 mg SL DIE x 7 jours
- 20 sujets pour chacun des sites d'injection : triceps, abdomen, fesses et cuisses

Évaluation des sites d'injection alternatifs pour la formulation mensuelle de buprénorphine à libération prolongée - 2024

- Niveau plasmatique relevé à 48 heures et 28 jours
- Niveau sérique:
 - Comparables à abdomen sup ou = à 2 ng/ml
 - Montée sérique plus rapide aux cuisses et triceps
- Effets secondaires idem que péri-ombilical
- Sécuritaire

Induction directe sur buprénorphine injectable à libération prolongée à forte dose*

Table 1. Direct high-dose long-acting injectable buprenorphine inductions

Case number	Sex	Age	Last opioid used	Reason for transition	LAIB induction dose (mg)	Precipitated opioid withdrawal symptoms	Successful transition	Retention in treatment
1	M	60	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Monthly 128	Nil	Yes	Yes
2	M	40	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Monthly 128	Nil	Yes	Yes
3	M	43	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Weekly 24	Unknown	Unknown	No
4	M	33	Methadone	Missed 6 days of methadone use	Buvidal Weekly 32	Nil	Yes	Yes
5	M	45	Heroin	Ceased heroin use	Buvidal Weekly 24	Cramps more likely to be under-dosed rather than precipitated withdrawal	Yes	Yes

- Australie
- Intérêt = diminuer les barrières telles que:
 - Titration
 - Dose supervisée
 - Stigma
- 5 cas / 33- 60 ans
 - Héroïne (n=2)
 - Héroïne et méthadone (n=2)
 - Pas de dose 6 jours avant induction (n=1)
- Rétrospectif

*Naren et al., Direct induction onto high-dose long-acting injectable buprenorphine: A case series, 2024

Induction directe sur buprénorphine injectable à libération prolongée à forte dose*

Table 1. Direct high-dose long-acting injectable buprenorphine inductions

Case number	Sex	Age	Last opioid used	Reason for transition	LAIB induction dose (mg)	Precipitated opioid withdrawal symptoms	Successful transition	Retention in treatment
1	M	60	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Monthly 128	Nil	Yes	Yes
2	M	40	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Monthly 128	Nil	Yes	Yes
3	M	43	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Weekly 24	Unknown	Unknown	No
4	M	33	Methadone	Missed 6 days of methadone use	Buvidal Weekly 32	Nil	Yes	Yes
5	M	45	Heroin	Ceased heroin use	Buvidal Weekly 24	Cramps more likely to be under-dosed rather than precipitated withdrawal	Yes	Yes

- Précédemment
 - Buprénorphine (n= 2)
 - Méthadone (n=5)
- Solution injectable de Buprénorphine à libération prolongée (Buvidal^{MC}) q sem (24 ou 32 mg) ou mois (128 mg)
 - Héroïne (n= 2)
- Efficacité 4/5 - 1 suivi perdu au suivi

*Naren et al., Direct induction onto high-dose long-acting injectable buprenorphine: A case series, 2024

Induction directe sur buprénorphine injectable à libération prolongée à forte dose*

Table 1. Direct high-dose long-acting injectable buprenorphine inductions

Case number	Sex	Age	Last opioid used	Reason for transition	LAIB induction dose (mg)	Precipitated opioid withdrawal symptoms	Successful transition	Retention in treatment
1	M	60	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Monthly 128	Nil	Yes	Yes
2	M	40	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Monthly 128	Nil	Yes	Yes
3	M	43	Heroin	Seeking treatment	Buvidal Weekly 24	Unknown	Unknown	No
4	M	33	Methadone	Missed 6 days of methadone use	Buvidal Weekly 32	Nil	Yes	Yes
5	M	45	Heroin	Ceased heroin use	Buvidal Weekly 24	Cramps more likely to be under-dosed rather than precipitated withdrawal	Yes	Yes

- Démontre l'importance de la compréhension de la cinétique médicamenteuse de la buprénorphine:
 - Sécuritaire
 - Pas d'effets secondaires
 - Pas de complications

*Naren et al., Direct induction onto high-dose long-acting injectable buprenorphine: A case series, 2024

Induction rapide de buprénorphine à libération prolongée

- Étude randomisée* comparant l'induction rapide (IR) à l'induction standard (IS) avec la buprénorphine à libération prolongée
- Évaluer la rétention au traitement de l'IR vs l'IS chez une population avec une grande tolérance et/ou utilisatrice d'opioïde synthétique puissant

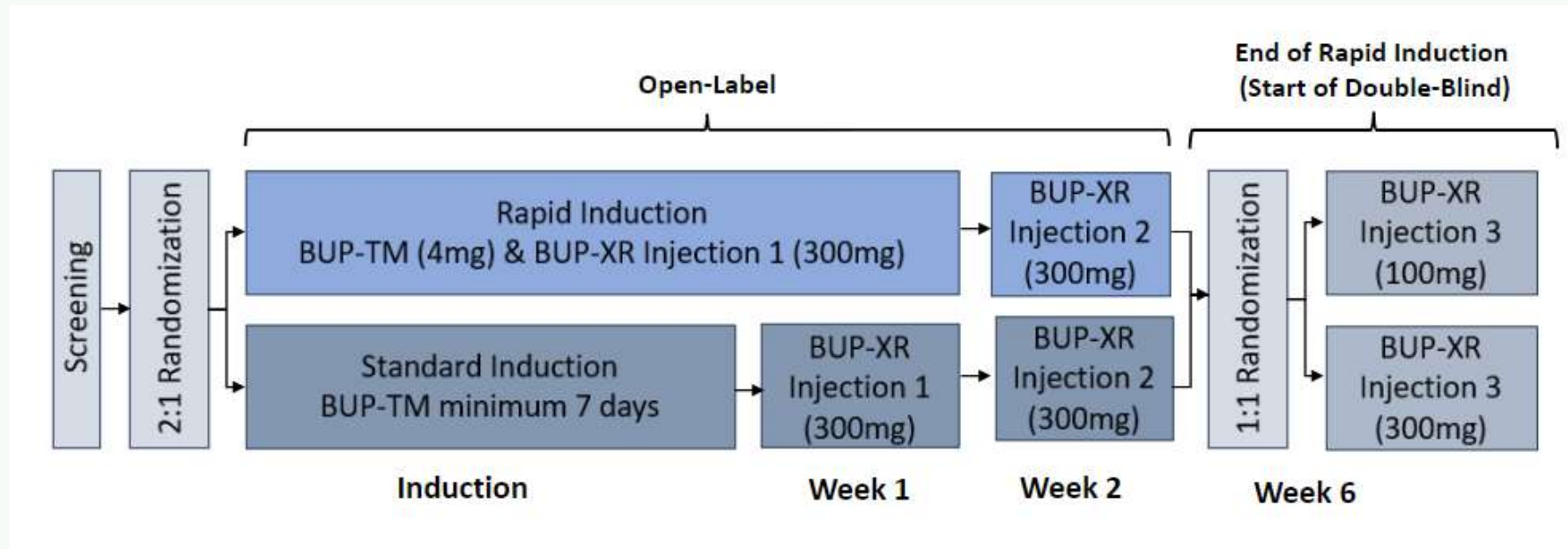
*Étude financée par *Indivior* | *Global Pharmaceutical Company*

Inclusions

- 18 ans et +
 - Contraception active pas de grossesse
- TUO modéré-sévère
- Désire TAO
- 1 ou plus des 4 critères suivants:
 - 500 mg DIE d'héroïne ou équivalent
 - PUVI documenté 5 jours ou + /semaine; plus de 4 semaines
 - PUVI auto rapporté fentanyl ou analogues (sauf timbre transdermique) 5 jours ou + /semaine; plus de 4 semaines

Study Design

Randomisation selon test urinaires fentanyl (78% +) RI:SI; 2:1



Open-Label Objective: Compare treatment retention with Rapid (RI) vs Standard Induction (SI) onto BUP-XR.

The primary endpoint was treatment retention at injection 2. The criterion of non-inferiority was the probability of retention rate difference (RI – SI) > -10% being 96% or greater. If non-inferiority was met, superiority was assessed.

Résultats

- IR améliore la rétention au traitement lors de la 2^e injection
- Bonne tolérance de la 2^e injection à 7 jours du groupe IR
- Effets secondaires similaires dans les 2 groupes
- Sevrages précipités comparables
 - Sous groupe fentanyl ayant démontré COWS légèrement plus élevés
 - Pas d'effet sur la rétention au traitement
- Sécurité équivalente IS et IR
- État d'équilibre (2-3 ng/ml) atteint plus rapidement

Buprénorphine à libération prolongée : implication clinique

- Sécuritaire en grossesse
 - Importance de la décision partagée
- Intérêt pour l'induction rapide
 - Clientèle à forte tolérance
 - % plus élevé de patients qui retient le traitement
 - Milieu carcéral
 - Urgence (comme aripiprazole injectable 400-400)
- Nouveaux sites d'injections : fessiers, cuisses et triceps
 - Bien consigner au dossier (mention du site lors de la Px)

Buprénorphine à libération prolongée

- 5 ans d'utilisation au Bas St-Laurent (BSL)
- Environ 370 cas (passés et actifs)
 - Efficace
 - Permet une certaine prévention des rechutes
 - Disponibilité = utilisation
 - à venir bientôt dans les urgences BSL (dispo dans 2 urgences du BSL)
 - Enjeux = maintien à long terme

Buprénorphine à libération prolongée

- Sevrage
 - Diminution des doses injectées
 - Espacer les doses d'injection;
 - Tous les cas- buprénorphine-naloxone 2 mg SL 1/2-/ CO DIE à q 3 jours PRN
 - Aviser si plus d'une prise semaine
- Personnalisation des dosages
 - q mois
 - 100-300-100-300 n=2
 - q 2 semaines; n=2
 - 100-100
 - 100-300
 - Pas encore de refus RAMQ

Buprénorphine-naloxone

- Interaction avec ISRN
 - Inhibiteur hépatique
 - Diminuer préventivement les doses si microdosage ou augmentation des doses totales d'opioïdes.

Références

- Naren T, Cook J, MacCartney P. Direct induction onto high-dose long-acting injectable buprenorphine: A case series. *Australas Psychiatry*. 2024 Jun;32(3):238-241. [doi: 10.1177/10398562241237655](https://doi.org/10.1177/10398562241237655) Epub 2024 Mar 6. PMID: 38444394.
- Ramage M, Bishop B, Mangano V, Mankabady, B. Monthly Long-Acting Injectable Buprenorphine for Opioid Use Disorder During Pregnancy Presented at CSAM-SMCA Scientific Conference – Canadian Society of Addiction Medicine • Hamilton, Ontario, Canada • November 14–16, 2024