



NOUVELLES FORMULATIONS DE BUPRÉNORPHINE : ÉVOLUTIONS ATYPIQUES ET CAS COMPLEXES, MACRO-DOSAGES ET NOUVEAUX PRODUITS

Dr Nicolas Demers, Dr Pierre-Olivier Dufresne,
Dre Marie-Ève Goyer, Alix Vaillancourt

4^e Symposium sur la prise en charge médicale de la dépendance au Québec
17 mars 2023

Conflits d'intérêts

- Dr Nicolas Demers : Aucun
- Dre Marie-Ève Goyer : Aucun
- Alix Vaillancourt : Aucun
- Dr Pierre-Olivier Dufresne : Aucun en lien avec cette présentation. Par le passé :
 - Indivior :
 - Honoraires de présentation (buprénorphine injectable longue action et buprénorphine film)
 - Honoraires pour formations sur les troubles d'usage opioïdes à urgence et pour la 1^{re} ligne
 - GSK :
 - Honoraires de présentation sur l'intérêt des inhalateurs uniguotidiens

Objectifs

- Présenter brièvement les différentes formulations de buprénorphine disponibles pour le TAO au Canada en ce moment, celles à venir, ainsi que leurs avantages et inconvénients
- Connaître le contexte de fin de production des implants sous-cutanés de buprénorphine et la conduite recommandée pour les patients qui utilisaient cette formulation
- Démystifier les conditions nécessaires, les enjeux logistiques et la prise en charge des patients pour optimiser l'utilisation de buprénorphine injectable à action prolongée
- Revoir la pharmacologie de la buprénorphine injectable à action prolongée
- Présenter des rapports de cas québécois de macro-dosage de buprénorphine sublinguale avec transition rapide vers l'injectable

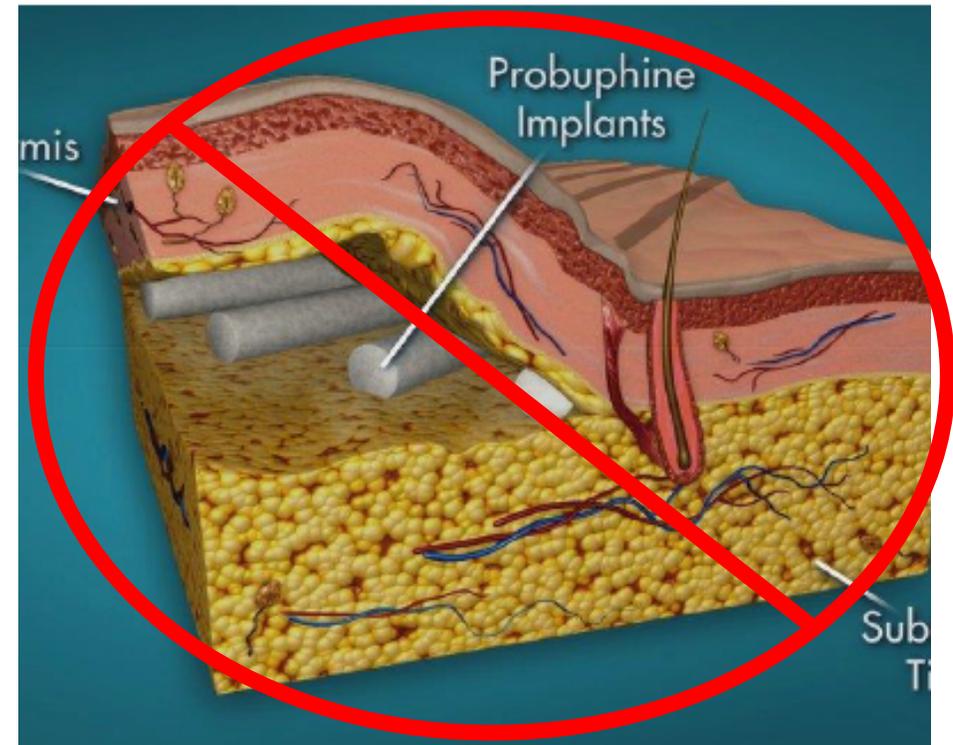
La buprénorphine au Québec

- Arrivée : juin 2008
- Couverture RAMQ des comprimés
 - SN114
 - Pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes lors d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication à la méthadone
 - SN115
 - Pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes lorsqu'un programme de maintien à la méthadone n'est pas disponible ou accessible
- Inductions «standards»
- On commence à parler du Microdosage; méthode «bernoise»: webinaire juin 2017
- Lignes directrices du CRISM 2018: 1^{ère} ligne de Tx
- Arrivée implants sous-cutanées (Probuphine^{MC}): fin 2019
- Arrivée Buprénorphine injectable à libération prolongée (**BILP**): septembre 2020
- Films de buprénorphine: 29 septembre 2021
- Résultats étude OPTIMA, mais aussi modifications liées à la pandémie
- Macro dosing +/- BILP
 - *«Macro dosing is an alternative approach to initiating buprenorphine for patients who do not meet traditional criteria and for whom delays in treatment pose significant risk»*

Implants sous-cutanés de
buprénorphine :
Une triste fin

Mise à jour sur les implants sous cutanés (Probuphine^{MC})

- Knight annonce en 2022 que la production est cessée pour des raisons commerciales
- Interventions diverses pour que la production soit poursuivie = échec
- Expiration des derniers implants: en juin 2023
- Les données actuelles permettent seulement de recommander le transfert vers la buprénorphine sublinguale



Source : <https://probuphinerems.com>

Transfert des implants de buprénorphine vers autre TAO

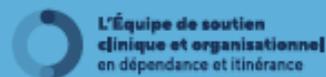
- Retour à buprénorphine-naloxone S/L
 - Retrait de l'implant et reprise de la dose de buprénorphine S/L selon la monographie
 - Dosage : Recommencer à la dose pré-implant, mais titrer selon la présence de symptômes de sevrage
 - Bonne probabilité de devoir couvrir jusqu'à 8 mg indépendamment de la dose initiale
- Transfert vers autres TAO – agoniste complet
 - Déconseillé, mais possible
 - Phase transitoire avec la buprénorphine sublinguale recommandée
 - Induction et titrage traditionnels suite au retrait des implants

Alternatives possibles

- Sevrage?
 - Cas rapportés de fin de TAO en maintenant les implants en place
 - Sevrage d'implant (4->3->2->1) est possible que s'il ne reste qu'un seul changement d'implant à faire
- Transfert vers la BILP ?
 - Pas de donnée disponible dans la littérature, mais...
 - Théoriquement possible (couverture jusqu'à 8 mg inclusivement)
 - Dr Dufresne : N = 3, succès avec BILP (Sublocade) 300-300-100
 - Dr Bui-Nguyen : N =1, succès avec BILP (Sublocade) 300-300-100

Nouveaux outils produits par l'ESCODI

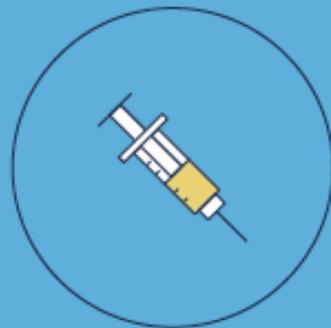
Utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée



L'Équipe de soutien
clinique et organisationnel
en dépendance et itinérance

Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)

MARS 2023



Québec

CPMD

Communauté de pratique médicale en dépendance

TABLE DES MATIÈRES

Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO)	6
1. Principes généraux	6
2. Admissibilité	6
3. Contre-indications	7
4. Principes de traitement	7
Évaluation avant le traitement	7
Évaluation en cours de traitement	8
Administration	8
Ordonnance	9
Induction, dosage et stabilisation du traitement	9
Doses manquées ou retardées	10
Arrêt et transfert de traitement	11
5. Précautions	12
Effets indésirables	12
Métabolisme et élimination	12
Interactions médicamenteuses	12
Risques liés à l'injection	13
Gestion de la douleur	13
Grossesse et allaitement	13
Références	16
Annexes	17
Annexe 1: Contre-indications	18
Annexe 2: Trousse de départ (outil de suivi de la personne en traitement et modèle d'ordonnance)	19
Annexe 3: Ajustement de dosage	21
Annexe 4: Interactions médicamenteuses communes avec la buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade ^{MC})	23
Annexe 5: Buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade ^{MC}): Questions courantes ..	25
Annexe 6: Résumé des étapes lors de l'induction de buprénorphine injectable à libération prolongée (Sublocade ^{MC})	28
Annexe 7: Résumé du rapport intitulé <i>Innocuité de la buprénorphine à libération prolongée pour injection sous-cutanée durant la grossesse et l'allaitement en traitement par agonistes opioïdes (TAO) dans le cadre du traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes</i> , par le Centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), 2022	29

Guide d'utilisation de la méthode d'induction par microdosage de buprénorphine-naloxone dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes

- À venir 2023

Méthode d'induction microdosage buprénorphine-naloxone : Guides cliniques

	Guides retenus	Références citées par les guides contenant un protocole	
11 guides canadiens	OAT Transitions - focus on microdosing. McLean M, 2018.	- Hämmig, 2016	
	Microdosing of Buprenorphine for Induction (the Bernese Method). Cho E, Lu S (BC Pharmacy Association), 2018 (MAJ 2021).	- Hämmig, 2016	
	Buprenorphine/Naloxone Microdosing: The Bernese Method. Patel P, Dunham K, Lee K (Canadian Mental Health Association), 2019.	- Hämmig, 2016	
	Induction de buprénorphine/naloxone (Suboxone) par microdosage. Centre de réadaptation en dépendance de Québec, 2019.	- Hämmig, 2016 - Terasaki, 2019	
	Microdosage de buprénorphine-naloxone: Outils pour l'induction du traitement par agoniste des récepteurs opioïdes. Marwah R, Coons C, Myers J, Dumont Z (Canadian Family Physician), 2020.	- Hämmig, 2016 - Lee, 2018 - Sandhu, 2019 - Crawley, 2020	- Patel P, Dunham K, Lee K (Canadian Mental Health Association), 2019. - Cho E, Lu S (BC Pharmacy Association), 2018 (MAJ 2021).
	Buprenorphine/naloxone Recommended Practice Manual: Recommendations for buprenorphine/naloxone induction using the micro-dosing method. College of Physicians & Surgeons of Manitoba, 2020.		
	OATP Opioid Agonist Therapy Program: Standards and Guidelines for the Treatment of Opioid Use Disorder. College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan, 2020.	- Terasaki, 2019	
	Opioid Agonist Therapy (OAT) Standards. Saskatchewan College of Pharmacy Professionals, 2020.	- Terasaki, 2019	
	Buprenorphine Reference Guide v3.0. MacHealth, University of Toronto & McMaster University, 2021.	- Hämmig, 2016 - Randhawa, 2020	- Patel P, Dunham K, Lee K (Canadian Mental Health Association), 2019. - Marwah R, Coons C, Myers J, Dumont Z (Canadian Family Physician), 2020.
	Agonistes opioïdes oraux dans le traitement du trouble lié à l'usage d'opioïdes. INESSS, 2021.		
Opioid Agonist Therapy: A Synthesis of Canadian Guidelines for Treating Opioid Use Disorder. Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), 2021.			
1 guide suisse	Recommandations médicales relatives au traitement agoniste opioïde (TAO) du syndrome de dépendance aux opioïdes. Société Suisse de Médecine et de l'Addiction (SSMA), 2020.		
1 guide US	Micro-dosing Guidelines: Buprenorphine Cross-Tapering using a Micro-dosing Strategy. Center for Addiction Medicine and Policy, 2021.		

Microdosage: Protocoles courts de la littérature

	Patel, Dunham, Lee, 2019 (Canadian Mental Health Ass.) short acting DIE		Patel, Dunham, Lee, 2019 (Canadian Mental Health Ass.) short acting BID		Patel, Dunham, Lee, 2019 (Canadian Mental Health Ass.) long acting BID + Marwah, Coons, Myers, 2020 (Canadian Family Physician) option 2 + MacHealth, 2021		Germain, 2019 (CRDQ) protocole court		Marwah, Coons, Myers, 2020 (Canadian Family Physician) option 3 + Cho & Lu, 2018 – MAJ 2021 (BC Pharmacy Ass.) option 1	
Jour	BUP	Opiöide	BUP	opiöide	BUP	opiöide	BUP	MTD	BUP	opiöide
1	0.5mg DIE	maintien	0.5mg DIE	maintien	0.5mg DIE	maintien	0.5mg BID	maintien	0.25mg DIE	maintien
2	1mg DIE	maintien	0.5mg BID	maintien	0.5mg BID	maintien	1mg BID	maintien	0.25mg BID	maintien
3	1.5mg DIE	maintien	1mg BID	maintien	1mg BID	maintien	2mg BID	maintien	0.5mg BID	maintien
4	2mg DIE	maintien	2mg BID	arrêt	2mg BID	arrêt courte action et maintien ou réduction longue action	3mg BID	maintien	1mg BID	maintien
5	2.5mg DIE	maintien			3mg BID	maintien	4mg BID	maintien	2mg BID	arrêt courte action ou réduction longue action
6	3mg DIE	maintien			4mg BID	Maintien ou diminution rapide ou arrêt	6mg BID	maintien	4mg BID	maintien
7	4mg DIE	arrêt			12mg DIE	arrêt tout opiöide	8mg BID	maintien	12mg DIE	arrêt tout opiöide
8								arrêt	ajuster la suite au besoin	

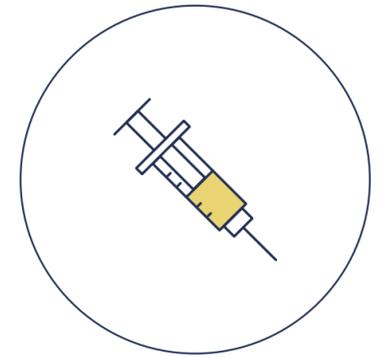
Microdosage: Protocoles courts de la littérature (suite)

	College of Physicians and Surgeons of SK, 2020 + SK College of Pharmacy Professionals, 2020		The College of Physicians & Surgeons of Manitoba, 2020		Cho & Lu, 2018 – MAJ 2021 (BC Pharmacy Ass.) option 3		Hôpital Notre-Dame, 2021 (CCSMTL) protocole court, option 1		Hôpital Notre-Dame, 2021 (CCSMTL) protocole court, option 2	
Jour	BUP	MTD/opioïde	BUP	opioïde	BUP	opioïde	BUP	opioïde	BUP	opioïde
1	0.5mg DIE	maintien	0.5mg BID		0.5mg BID	?	0.5mg DIE	maintien	0.5mg q4h x2 doses	maintien
2	0.5mg BID	maintien	1mg BID	début diminution graduelle	1mg BID	?	0.5mg BID	maintien	0.5mg QID	maintien
3	1mg BID	maintien	2mg BID		2mg BID	?	1mg BID	maintien	1mg QID	maintien
4	2mg BID	maintien	3mg BID		3mg BID	?	2mg BID	maintien	2mg QID	diminution possible
5	4mg BID	maintien	4mg BID		4mg BID	?	3mg BID	maintien	4mg q4h x3 doses	diminution possible
6	8mg DIE	maintien	4mg TID	dernier jour autres opioïdes	12mg DIE	?	4mg BID	diminution possible	12mg DIE	arrêt
7	8mg AM et 4mg PM	maintien	12mg DIE	arrêt	16mg DIE	?	12mg DIE	arrêt		
8	12mg DIE	arrêt	ajustement jusque dose de maintien				Les agonistes opioïdes peuvent être réduits à partir de 8 mg, par étapes ou cessés au dernier jour du protocole		Les agonistes opioïdes peuvent être réduits à partir de 8 mg, par étapes ou cessés au dernier jour du protocole	

Microdosage: Protocoles longs de la littérature

	McLean, 2018 (BCCSU)		Patel, Dunham, Lee, 2019 (Canadian Mental Health Ass.) long acting DIE		Germain, 2019 (CRDQ) protocole long		Marwah, Coons, Myers, 2020 (Canadian Family Physician) option 1		Cho & Lu, 2018 – MAJ 2021 (BC Pharmacy Ass.) option 2		Hôpital Notre-Dame, 2021 (CCSMTL) protocole long	
Jour	BUP	MTD/opioïde	BUP	opioïde	BUP	MTD	BUP	opioïde	BUP	opioïde	BUP	opioïde
1	0.5mg	maintien	0.5mg DIE	maintien	0.5mg BID	maintien	0.5mg DIE	maintien	0.5mg DIE	?	0.5mg DIE	maintien
2	0.5mg	maintien	1mg DIE	maintien	0.5mg BID	maintien	0.5mg DIE	maintien	0.5mg DIE	?	1mg DIE	maintien
3	1mg	maintien	1.5mg DIE	maintien	1mg BID	maintien	1mg DIE	maintien	1mg DIE	?	1.5mg DIE	maintien
4	1mg	maintien	2mg DIE	maintien	1mg BID	maintien	1.5mg DIE	maintien	1.5mg DIE	?	2mg DIE	maintien
5	1.5mg	maintien	2.5mg DIE	maintien	2mg BID	maintien	2mg DIE	maintien	2mg DIE	?	2.5mg DIE	maintien
6	1.5mg	maintien	3mg DIE	maintien	2mg BID	maintien	3mg DIE	maintien	2.5mg DIE	?	3mg DIE	maintien
7	2mg	maintien	4mg DIE	arrêt courte action maintien longue action	3mg BID	maintien	4mg DIE	arrêt courte action ou réduction longue action	3mg DIE	?	4mg DIE	maintien
8	4mg	maintien	5mg DIE	maintien	3mg BID	maintien	5mg DIE	maintien	4mg DIE	?	5mg DIE	maintien
9	6mg	maintien	6mg DIE	maintien	4mg BID	maintien	6mg DIE	maintien	5mg DIE	?	6mg DIE	maintien
10	8-12mg	maintien	7mg DIE	maintien	4mg BID	maintien	7mg DIE	maintien	6mg DIE	?	7mg DIE	maintien
11	16mg	maintien	8mg DIE	maintien	6mg BID	maintien	8mg DIE	maintien			8mg DIE	diminution possible
12		arrêt	10mg DIE	maintien	6mg BID	maintien	10mg DIE	maintien			10mg DIE	diminution possible
13			12mg DIE	maintien	8mg BID	maintien	12mg DIE	arrêt tout opioïde			12mg DIE	diminution possible
14			12mg DIE	arrêt tout opioïde		arrêt		ajuster la suite au besoin			12mg DIE	arrêt tout opioïde
15											ajustement vers dose de confort	

Buprénorphine injectable à libération prolongée (BILP)



Nom commercial: Sublocade^{MC}

- Seule formulation injectable à libération prolongée disponible au **Canada**
 - Dosages disponibles : **100 mg/0,5 ml** ou **300 mg/1,5 ml**
 - Seringue stérile préremplie, avec aiguille 19G (16 mm) à usage unique
- Indication TUO modéré-sévère pour usager stabilisé avec buprénorphine-naloxone en comprimé sublingual et/ou en film soluble sublingual/buccal depuis au moins 7 jours avec une dose entre **8 et 24 mg/j**
- Injection **sous-cutanée** a/n paroi abdominale, aux +/- 28 jours:
 - 1ere et 2ème dose: 300mg
 - Par la suite: 100 mg

Technologie dépôt de la BILP (Sublocade^{MC})

Système de libération : Polymère Atrigel[®]

- Solution injectable stérile, claire et visqueuse incolore ou teinte jaune à ambrée
- Crée une **masse solide** (un « dépôt ») au contact des liquides organiques.
- La buprénorphine est libérée par la diffusion et la biodégradation du dépôt

Conservation de la BILP (Sublocade^{MC})

- Garder au **réfrigérateur** (entre 2 et 8 °C)
- Retirer au moins 15 minutes avant l'injection pour administration à température ambiante
- Jeter tout produit gardé à température ambiante plus de 7 jours

Expériences cliniques au CRD Bas-St-Laurent (BSL)

- Estran – CRD BSL
- Clinique TUO depuis Oct. 2020
 - Clientèle très variée et répartie sur grand territoire, en ville et plus éloignée
 - 7 ambassadeurs répartis sur le territoire
 - 3 med fam : Dr Noémie Tremblay, Dre Houria Djeda, Dr P-O Dufresne
 - 2 psychiatres : Dre Julie Horman, Dr Jean-François de la Sablonnière
 - 2 infirmières cliniciennes
 - 295 patients sous BILP
 - +/- 1/3 à mon nom
 - Abandon 5%
 - Résultat d'une campagne soutenue de formation et soutien
 - Simplicité- efficacité
 - Notamment GMF, psychiatres et anesthésistes de Rimouski automne 2021

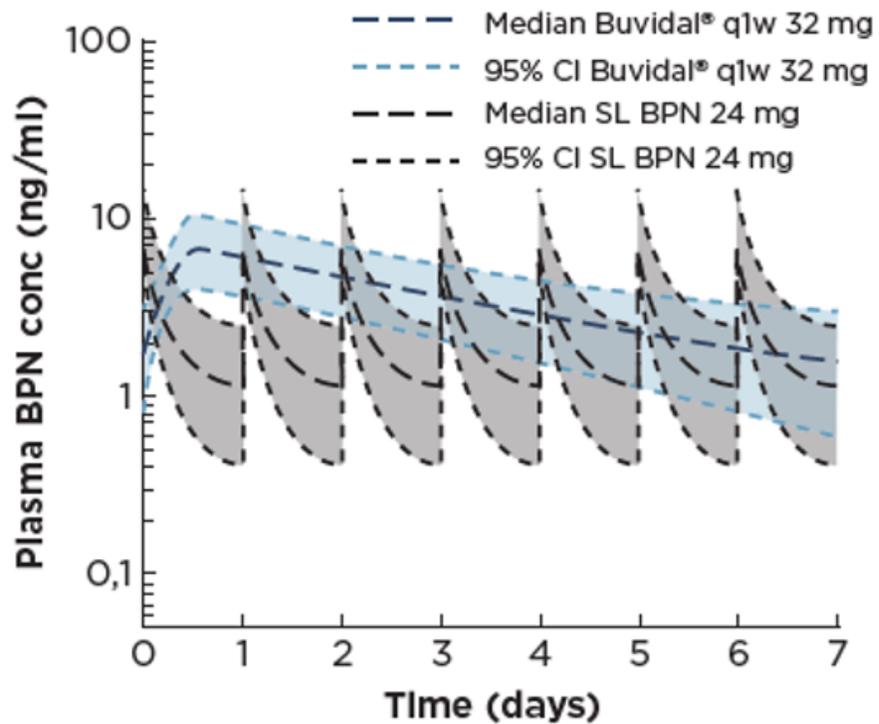
Pourquoi la BILP ?

- Dans la pop. générale, taux autour de 50% pour l'adhérence dans les cas de maladies chroniques
- Considérant l'instabilité de notre clientèle:
 - Peut-on réellement conclure à une inefficacité si la buprénorphine n'est pas bien prise ?
- La BILP permet au patient d'expérimenter une stabilité relative dans son traitement
- Généralement, je tente de poursuivre **4 mois** avant de cesser traitement
 - Je conviens toujours avec le patient du 4 mois d'essai
- 96% des patients poursuivent avec la BILP
- La grande majorité ont le protocole standard 300-300-100-et cie
- 4/100 patients vont devoir avoir des adaptations de ce protocole dans ma clientèle !

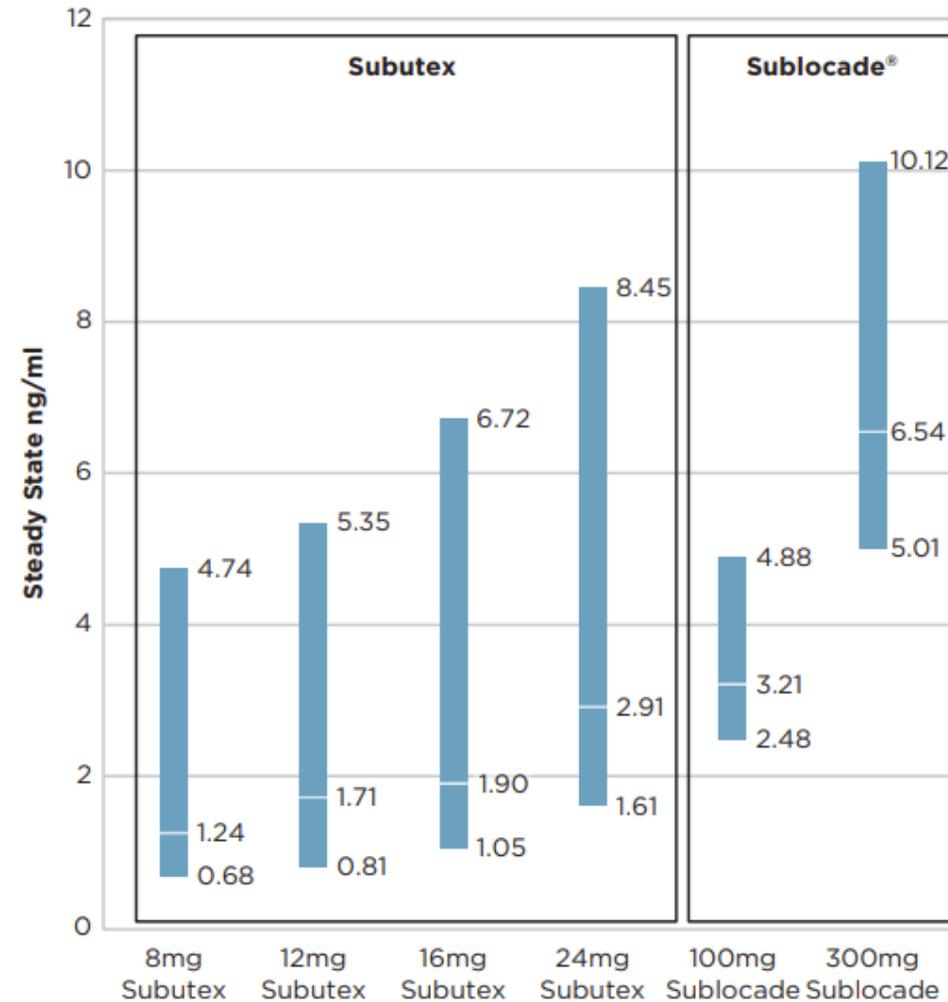
Pogge, David L., Singer, Melissa Biren, & Harvey, Philip D. (2005). Rates and Predictors of Adherence with Atypical Antipsychotic Medication: A Follow-Up Study of Adolescent Inpatients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(6), 901-912.
Sabaté, Eduardo. (2003). Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action: World Health Organisation.

Stabilité plasmatique

Concentration sérique de buprénorphine J1 à 7:
sublinguale ou sous-cutané à libération prolongée



Concentration sérique de buprénorphine à l'état d'équilibre:
sublinguale ou sous-cutané à libération prolongée



Cas clinique TUO et comorbidité psy

Cas #1

H 25 ans TPS sévère: se promène avec hachette- arbalète – se nourri peu – négligé- vols- TP sévère- trouble psychotique?

- 2019-10: bup 24 mg sl die - aide mais pas parfait- conso morphine occasionnelle
- Ne veut pas APS
- 2020-09: désintox amphétamines en centre, prend bup 24 mg sl die rég
- Suivi tel, me dit être beaucoup mieux, dort mieux, moins anxieux
- Dès sa sortie, BILP et semble avoir résolution du TPS
- Aucun trouble psychotique
- Sous BILP depuis 2020-10, très satisfait

Cas clinique TUO et comorbidité psy

Cas # 2

H 24 ans, MAB sévère- suivi psy- TPL- TUO-

- Irritabilité importante – violence - incarcération
- **Bup si 36 mg die**
- Prise erratique suspectée
 - No/vo , dlr abdo, insomnie, irritabilité- surtout matinale
 - Examen physique: nil
 - Associait nausée à la prise du lithium
 - Reflet d'une prise erratique de buprénorphine- accepte injection
- BILP
 - « J'aurais dû faire le switch avant »
 - Va bcp mieux, complètement stabilisé
 - Prend mieux son lithium depuis BILP

Cas clinique TUO et comorbidité psy

Cas # 3

H 23 ans – ATCD TDAH

- Arrive de Montréal mi décembre 2022- UDIV héroïne + cocaïne
- En sevrage, consulte urgence primaire Bas Saint-Laurent
- Dx de TUO sévère et tr. anxieux
- Bup 16 mg sl die , sertraline 50 mg po die
- Discussion tel, accepte BILP, pas totalement soulagé avec bup 16 mg sl die
 - Stabilité- liberté et cie- dubitatif mais accepte
- Vu à ma clinique 3 jours plus tard- BILP 300 sc x 1 dose
- Fin décembre, se sent anxieux, consommé cocaïne-lisdexamfétamine (Vyvanse) prescrit 40 mg po die
- Revue début février: Pas débuté sertaline, ne se sent plus anxieux, n'a pas reconsumé cocaïne, étudie cegep, poursuite BILP et mentionne à quel point il se sent bien, ne pensait pas que ça allait être aussi facile.

Avantages de la BILP (Sublocade^{MC}) en pratique

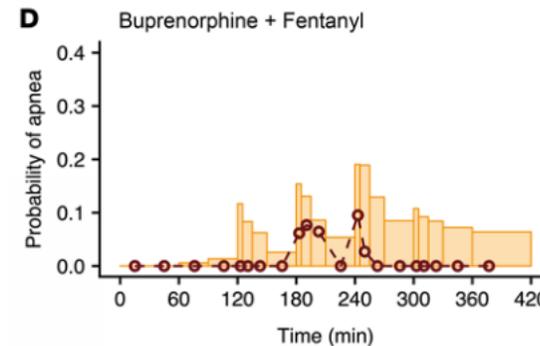
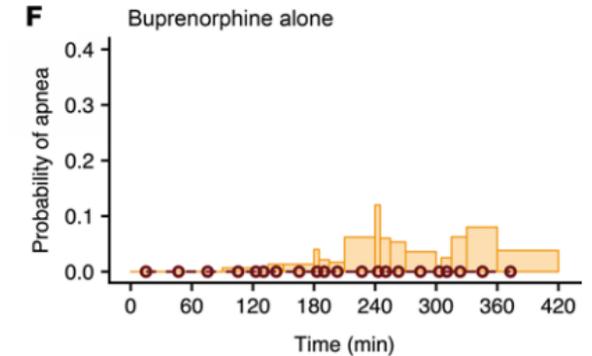
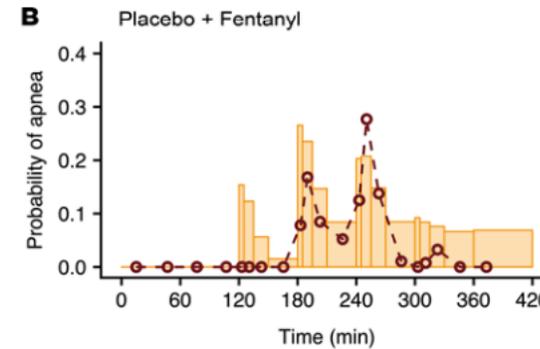
Avantage usager	Avantage équipe traitante
Stabilisation de l'humeur- up-and down *oublie/jonglerie de la médication	Diminution de la labilité émotionnelle. Aide isoler le facteur consommation des comorbidités psy Facilite tx des comorbidités psy
Diminution de la stigmatisation	Ouverture des milieux de soins
Protection des surdoses	Techniquement simple- peu de matériel requis
Profil d'effet secondaire moindre qu'avec buprenorphine si selon mon expérience	Complication rare
APS possible - bien que peu fréquent	Amélioration du lien thérapeutique
Amélioration de l'autonomie du patient envers son traitement	Nécessite moins de gestion rdv urgent
Adhésion au traitement éprouvé dans ma clientèle- ils ne désirent pas revenir à un autre TAO	Stabilisation plus rapide = moins de rendez-vous médicaux

Autres avantages de la BILP (Sublocade^{MC})

Sécurité de la buprénorphine

Étude pharmacodynamique pour évaluer l'interaction buprénorphine-fentanyl au niveau des récepteurs opioïdes μ chez des utilisateurs chroniques d'opioïde à forte dose

- Résultat : Concentration plasmatique de buprénorphine $\geq 2\text{ng/mL}$: effet protecteur contre les hautes doses de fentanyl



The right panels (**B**, **D**, and **F**) give the probability of apnea. The red symbols are the probabilities of the observed apneic episodes; the orange bins are the simulated 95% confidence intervals of the probability of apnea.

Graphiques adaptés de Olofsen E, Algera MH, Moss L, Dobbins RL, Groeneveld GJ, van Velzen M, Niesters M, Dahan A, Laffont CM. Modeling buprenorphine reduction of fentanyl-induced respiratory depression. JCI Insight. 2022 May

Autres avantages de la BILP (Sublocade^{MC})

Sécurité de la buprénorphine

Étude rétrospective observationnelle ouverte et multicohorte

- Objectif primaire : quantifier la proportion d'usagés avec historique d'utilisation d'opioïde injectable ayant subi des surdoses mortelles ou non mortelles sous méthadone, BUP SL ou BILP
- N = 140, suivi sur 6 mois
- Résultat : BILP associée à une réduction des surdoses

Overdose Event Incidence in the Subgroup of Patients with Prior History of Injectable Opioid Use

Treatment Cohort	Patients with ≥ 1 Event
Buprenorphine injection	1 (5%)
Bup S/L Tablets	6 (19%)
Methadone	9 (21%)

Référence : Kenneth Lee, Christopher Fraser, Tazmin Merali, Marie-Christine Mormont, Brian Conway (2021, octobre). Real-World Evidence for the Optimal Management of Opioid Use Disorder (OUD) During COVID-19 Pandemic for Patients Receiving Opioid Agonist Treatment (OAT). CSAM-SMCA 2021 Scientific Conference. Canada

Sécurité de la BILP (Sublocade^{MC})

1. Buprénorphine : Agoniste partielle = effet plafond
2. Posologie de la BILP (Sublocade^{MC}) =
 - Atteint concentration plasmatique de buprénorphine à l'état d'équilibre \geq 2ng/mL
 - longue demi-vie (43 à 60 j) : concentration thérapeutique ad 12 semaines (100mg) et 20 semaines (300mg)
3. Hypothèse du métabolite principale : la norbuprénorphine
 - 10 x plus puissante que la buprénorphine pour blocage des récepteurs opioïdes au niveau des poumons = augmente le risque de détresse respiratoire

	BUP SL	BILP
Ratio ASC norbuprénorphine/buprenorphine	0,7 à 2,11	0,2 à 0,4

Inconvénients de la BILP (Sublocade^{MC})

- Accumulation relatives des « bosses » d'injections
 - Finissent par disparaître pour la majorité, mais peuvent fibroser
- Douleur lors de l'injection, mais majoritairement très bien tolérée après 4-6 mois
- Défi de la gestion de la douleur aiguë modérée-sévère: surtout par manque de références pour les prof. du réseau.
 - Kétamine
 - Formation aux urgences

Approvisionnement au Québec

- Santé Canada requiert la **certification** fournie par Indivior pour prescrire la BILP
- Toute pharmacie au Québec peut commander la Bup injectable (Sublocade^{MC}) avec un compte Indivior
 - Le prescripteur doit envoyer une copie de sa certification à la **pharmacie** après avoir suivi la formation.

Couverture

- RAMQ : **médicament d'exception** (formulaire en ligne)
 - Si patient stabilisé avec bup sl ou induction en milieu hospitalier
- SSNA : La BILP est approuvée et couverte comme TAO par Santé Canada (aucun formulaire à remplir!)

Régie de
l'assurance maladie
Québec

DEMANDE D'AUTORISATION DE PAIEMENT
Buprénorphine (Sublocade^{MC}) — Traitement du trouble
lié à l'utilisation d'opioïdes

1 - Personne assurée

2 - Prescripteur

NOM ET PRÉNOM

N° D'INSCRIPTION À LA RÉGIE

Cas atypique : expérience du BSL

Cas atypique #1

H 68 ans auparavant Sulfate morphine (kadian) 300 mg po die-tombait partout

- BILP standard Sx sevrage 20^e jour
- BILP 300 sc q mois— » stabilité

De la pratique à la théorie

- Action sur récepteurs opioïdes :
 - Agoniste partiel mu (μ) et ORL-1 (analgésie & récompense)
 - Antagoniste kappa (analgésie, dysphorie, psychotomimétique) et delta (régulateur de l'humeur)

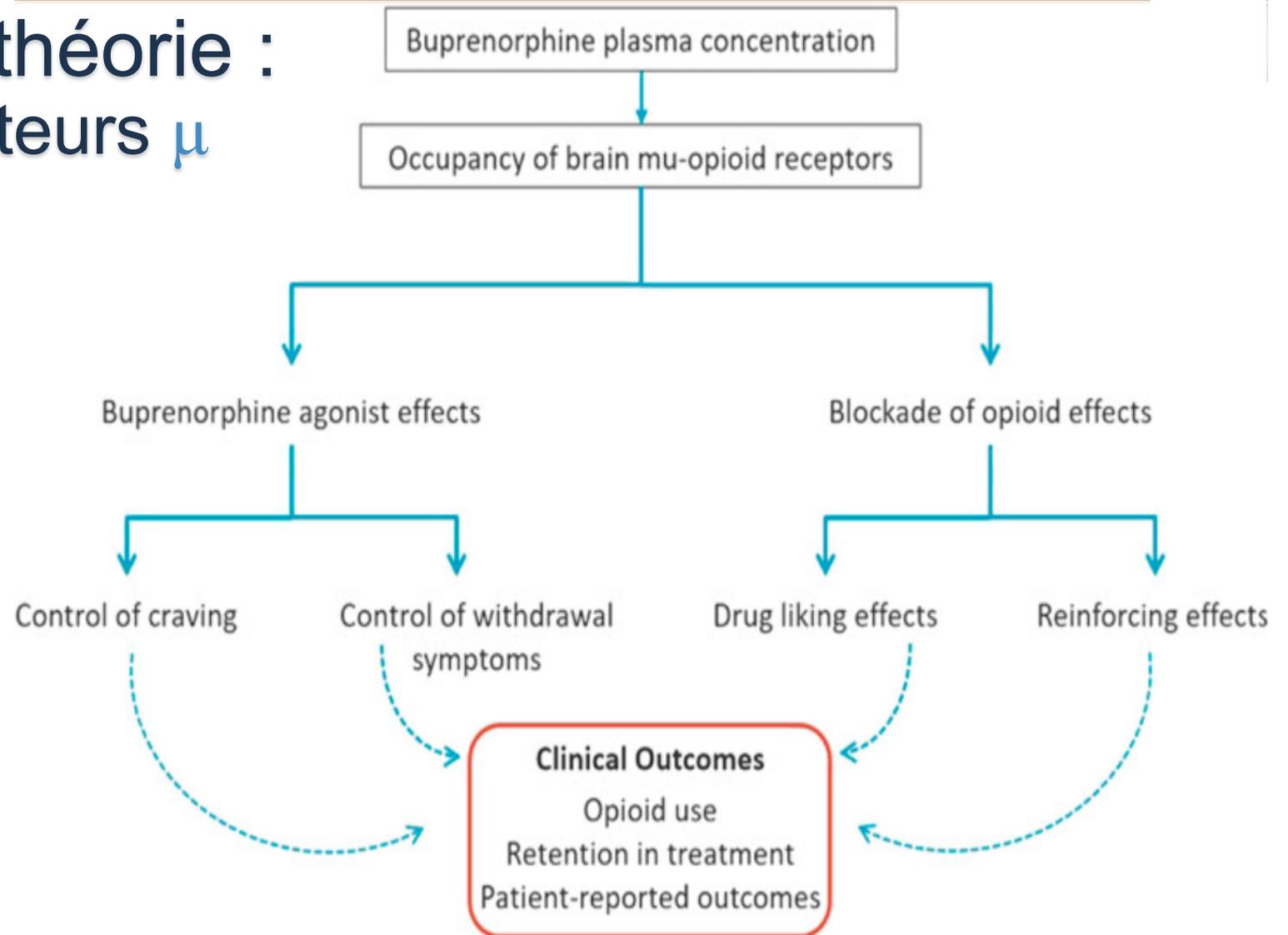
Selon étude d'imagerie cérébrale :

- Suppression des signes et symptômes de sevrage :
 - $\geq 50\%$ d'occupation des récepteurs μ
 - Atteindre concentration plasmatique de buprénorphine $\geq 1\text{ng/mL}$
- Suppression de l'effet subjectif positif des opioïdes
 - $\geq 70\%$ à 80% d'occupation des récepteurs μ
 - Atteindre concentration plasmatique ≥ 2 à 3ng/mL

De la pratique à la théorie : occupation des récepteurs μ

BILP administré mensuellement	Occupation des récepteurs μ
200mg x 4 doses	75%
300mg x 6 doses	92%

Tiré de la monographie américaine Sublocade.
2017



Référence : Laffont CM, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, Ivaturi V, Young M, Greenwald MK, Heidbreder C.
Buprenorphine exposure levels to optimize treatment outcomes in opioid use disorder. Front Pharmacol. 2022 Nov

Pharmacocinétique

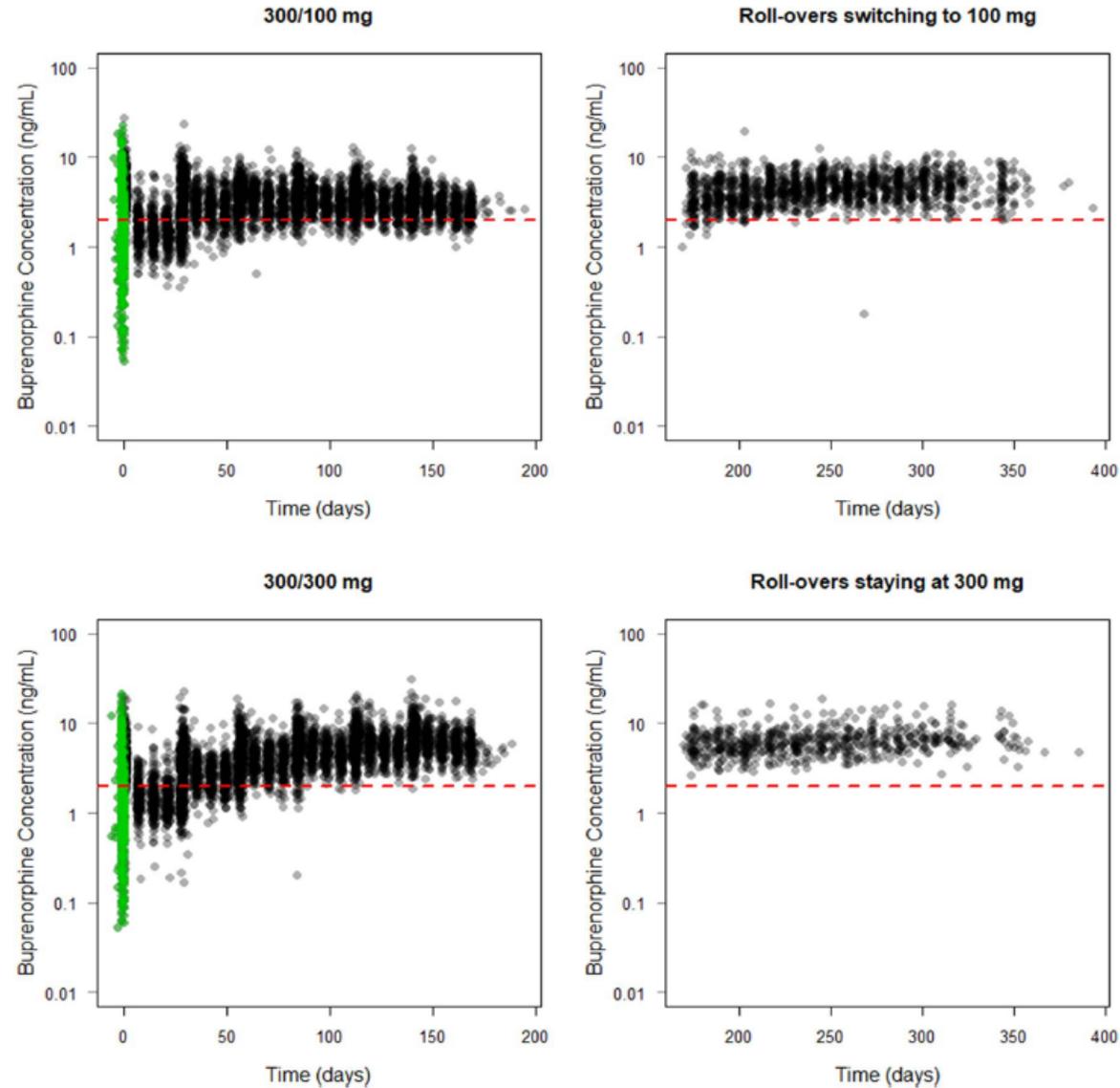
Notions PK

- **Dose-dépendante**
- Grand volume de distribution
- Fortement liée aux protéines (96%)
- Concentration plasmatique **max = 24h post-injection**
- État d'équilibre = **4 à 6 mois**

Astuce
pharmaco

✓ Concentration
plasmatique
ciblée: ≥ 2 à
3ng/mL à l'état
d'équilibre

Concentrations plasmatiques cibles



Référence Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, Young MA, Laffont CM. Population Pharmacokinetics of a Monthly Buprenorphine Depot Injection for the Treatment of Opioid Use Disorder: A Combined Analysis of Phase II and Phase III Trials. Clin Pharmacokinet. 2021 Apr

Cas atypique : expérience du BSL

Cas atypique #2

F 28 ans – auparavant méthadone

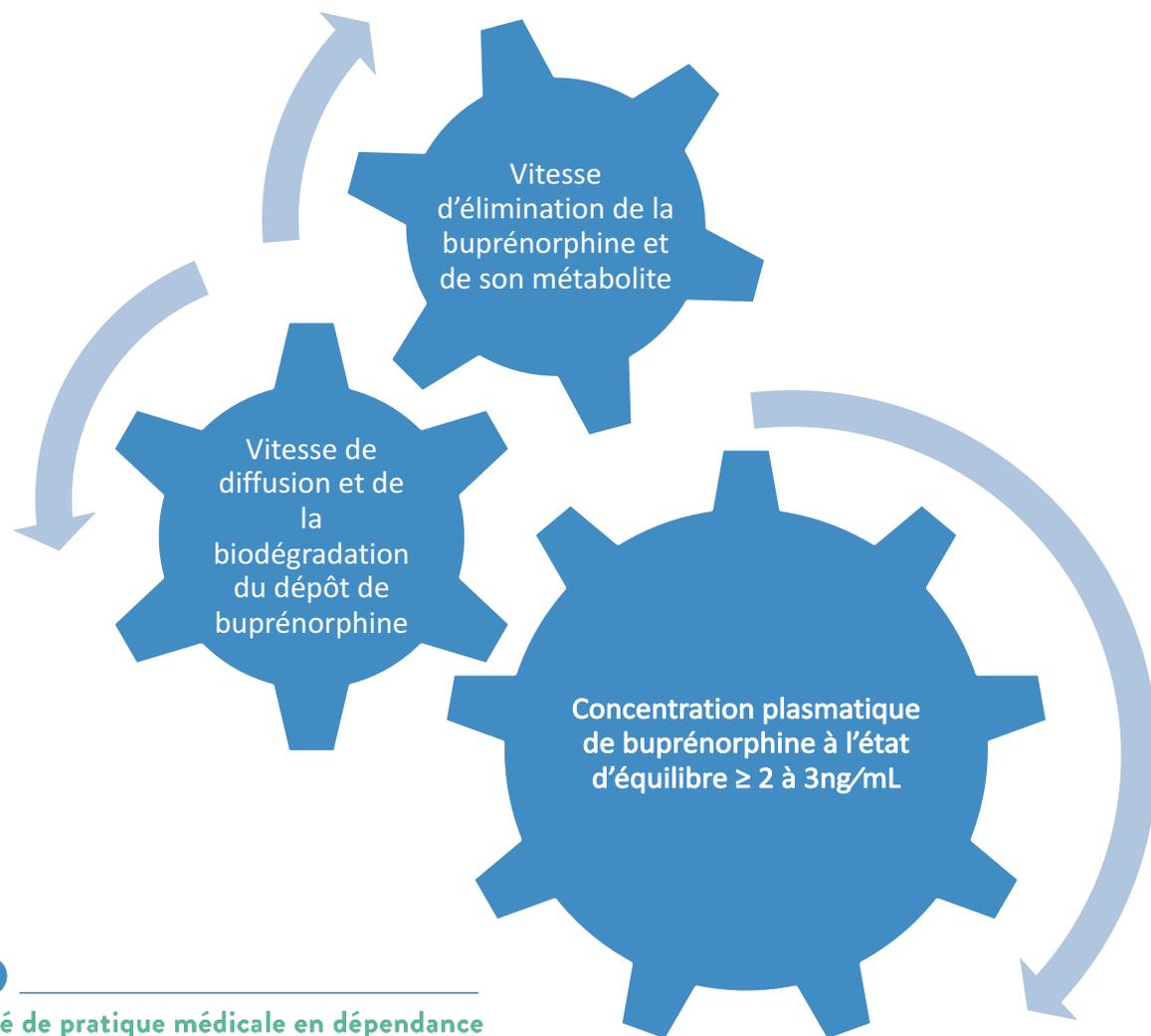
- Sx sevrage 25^e jour
- Cycle de BILP 300 q 3 mois les autres mois 100 q mois

Cas atypique #3

H 56 ans auparavant oxycodone (Supeudol) 80 mg po die

- Stable avec protocole standard
- Puis retour travail- augmentation du stress
- Sx de sevrage 25^e jour; BILP 300 q 4 mois les autres 100 q mois

De la pratique à la théorie



Astuce
pharmaco

✓ Concentration
plasmatique
ciblée: ≥ 2 à
3ng/mL à l'état
d'équilibre

Approche posologique flexible

Lee, 2021

- Étude longitudinale (2 ans) pour évaluer la rétention au traitement si approche plus flexible avec la BILP
 - Résultat : 71% de rétention des participants avec une approche posologique plus flexible
 - Utilisateurs de fentanyl quittent davantage le programme après l'injection 2 : anticipent la prochaine dose diminuée
 - Les participants ayant reçu une dose de maintien de 300mg/mois souffraient davantage de douleurs chroniques et/ou consommaient du fentanyl
 - Une dose élevée de BUP SL n'était pas un indicateur fiable pour ajuster la dose de maintien de BILP à 300mg

Approche posologique flexible

Astuce
pharmaco

✓ Concentration
plasmatique
ciblée: ≥ 2 à
3ng/mL à l'état
d'équilibre

- Ajout BUP SL PRN
 - Dose maximum de 8mg die : en début d'introduction ou quelques jours avant la prochaine dose injectable
- Modifier l'intervalle entre les injections (lorsque l'équilibre atteint!)
 - Données probantes : intervalle de 26 à 42 jours
- Augmenter la dose de maintien à 300mg
 - Augmenter à 200mg ... seringue non graduée

Cas atypique : expérience du BSL

Cas atypique #4

F 36 ans bup 24 mg sl die

- BILP mais au 3^e mois Sx de sevrage, non objectivé, sensation craving rapporté
- BILP 100mg 14^e jours- ne dure que 5 jours
- BILP 300mg 28e jours – déjà 14^e jours retour des Sx
- BILP 300mg 28^e jours et 300mg 14^e jour
- Finalement retour Bup-film 36 mg sl die

Interactions ?

- Inhibiteurs du CYP3A4 : érythromycine, kétoconazole, ritonavir
- Inducteurs du CYP3A4 : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
- Certains antirétroviraux

BILP	Concentration plasmatique de buprénorphine
+ Ketoconazole (inh. 3A4)	↑ 34%
+ Rifampicine (ind. 3A4)	↓ 26%

Tiré de Liu T, Gobburu JVS. A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach to Predict Drug-Drug Interactions of Buprenorphine After Subcutaneous Administration of CAM2038 With Perpetrators of CYP3A4. J Pharm Sci. 2018 Mar;107(3):942-948. doi: 10.1016/j.xphs.2017.10.035. Epub 2017 Nov 2.

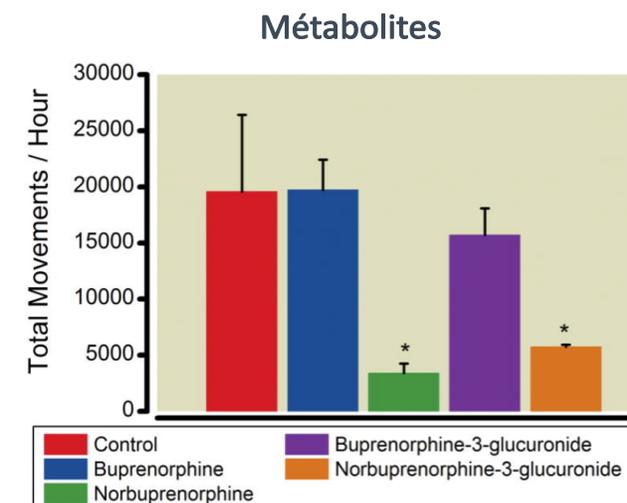
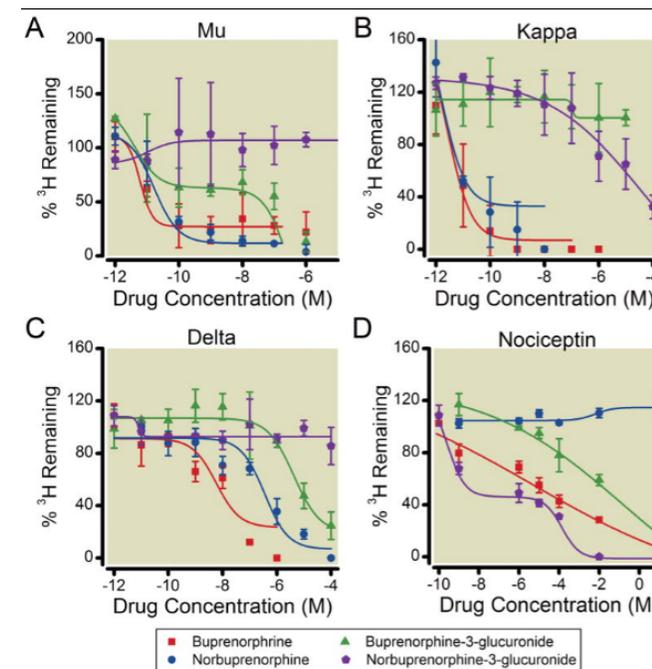
Les métabolites ?

Métabolisme principalement hépatique

- Oxydation (réaction de phase I) au niveau du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2C81
- Glucoroconjugaison (réactions de phase II) par le biais des isoenzymes UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7
- La transformation de la buprénorphine par la voie des cytochromes est donc environ 4 fois moindre avec la BILP.

= Concentrations plasmatiques de norbuprénorphine plus faibles avec la BILP

- Peu de données sur son effet (à étudier?)



Référence : Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. Anesthesiology. 2011 Dec

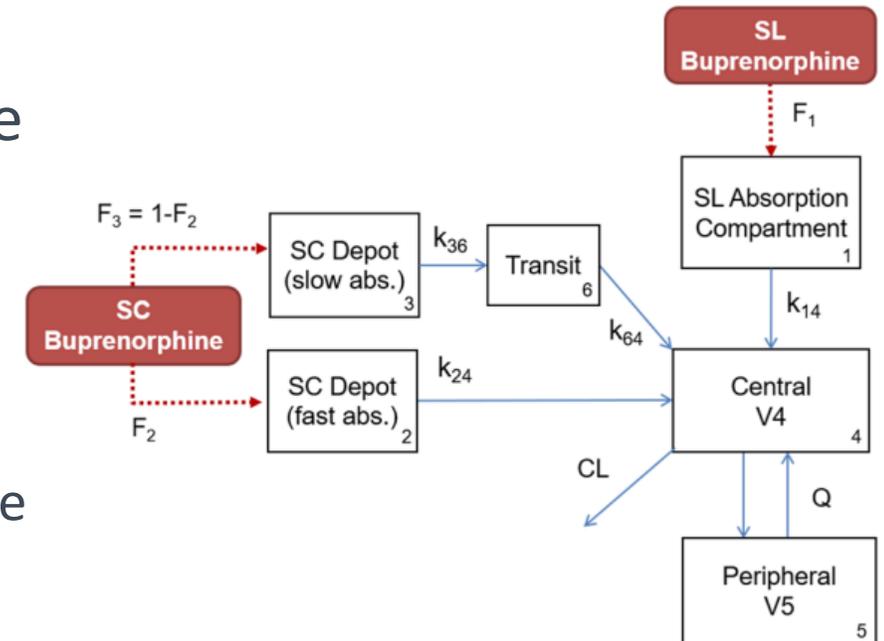
Co-variable ?

Variation considérable des taux plasmatiques de buprénorphine entre les individus (co-variables : génétique, âge, sexe, etc.)

→ Graisse abdominale = impact sur l'absorption de la buprénorphine du dépôt de la BILP

- Résultat similaire avec la Rispéridone libération prolongée (système Atrigel)
- IMC petit = Cmax plus élevée
- Impact observé : concentration plasmatique maximale de buprénorphine diminué de 24%

Influence la vitesse de diffusion et de biodégradation du dépôt ?



Référence : Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, Young MA, Laffont CM. Population Pharmacokinetics of a Monthly Buprenorphine Depot Injection for the Treatment of Opioid Use Disorder: A Combined Analysis of Phase II and Phase III Trials. Clin Pharmacokinet. 2021 Apr

Autre formulation de la BILP à venir au Canada ?

Brixadi^{MC}(US) ou Buvidal^{MC}
(Europe/Australie)

Research

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial

Michelle R. Lofwall, MD; Sharon L. Walsh, PhD; Edward V. Nunes, MD; Genie L. Bailey, MD; Stacey C. Sigmon, PhD; Kyle M. Kampman, MD; Michael Frost, MD; Fredrik Tiberg, PhD; Margareta Linden, PhD; Behshad Sheldon, BS; Sonia Doshman, BS; Stefan Peterson, PhD; Michael Chen, PhD; Sonnie Kim, PharmD

JAMA Psychiatry | Original Investigation

Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydromorphone Blockade in Individuals With Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial

Adv Ther
DOI: 10.1007/s12325-016-0472-9

ORIGINAL RESEARCH

Sharon L. Walsh, PhD; Sandra D. Comer, PhD; Michelle R. Lofwall, MD; Bradley Vince, DO; Naama Levy-Cooperman, PhD; Debra Kesh, MD; Marion A. Coe, BA; Jermaine D. Jones, PhD; Paul A. Nuzzo, MA; Fredrik Tiberg, PhD; Behshad Sheldon, BS; Sonnie Kim, PharmD

Pharmacokinetic Evaluation of Once-Weekly and Once-Monthly Buprenorphine Subcutaneous Injection Depots (CAM2038) Versus Intravenous and Sublingual Buprenorphine in Healthy Volunteers Under Naltrexone Blockade: An Open-Label Phase 1 Study

Muna Albayaty · Margareta Linden · Håkan Olsson · Markus Johnsson · Kerstin Strandgården · Fredrik Tiberg



Journal of Substance Abuse Treatment



Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a buprenorphine subcutaneous depot formulation (CAM2038) for once-weekly dosing in patients with opioid use disorder



Christian Haasen^a, Margareta Linden^b, Fredrik Tiberg^{b,*}

^a Clinical Trial Centre North, Medigate GmbH, University Medical Centre Hamburg Eppendorf, Martensstraße 52, Haus 570, 20246 Hamburg, Germany

^b Catusus AB, Alcon Science Park, Gamma Building, Sillegatan 41, 223 70 Lund, Sweden

CPMD

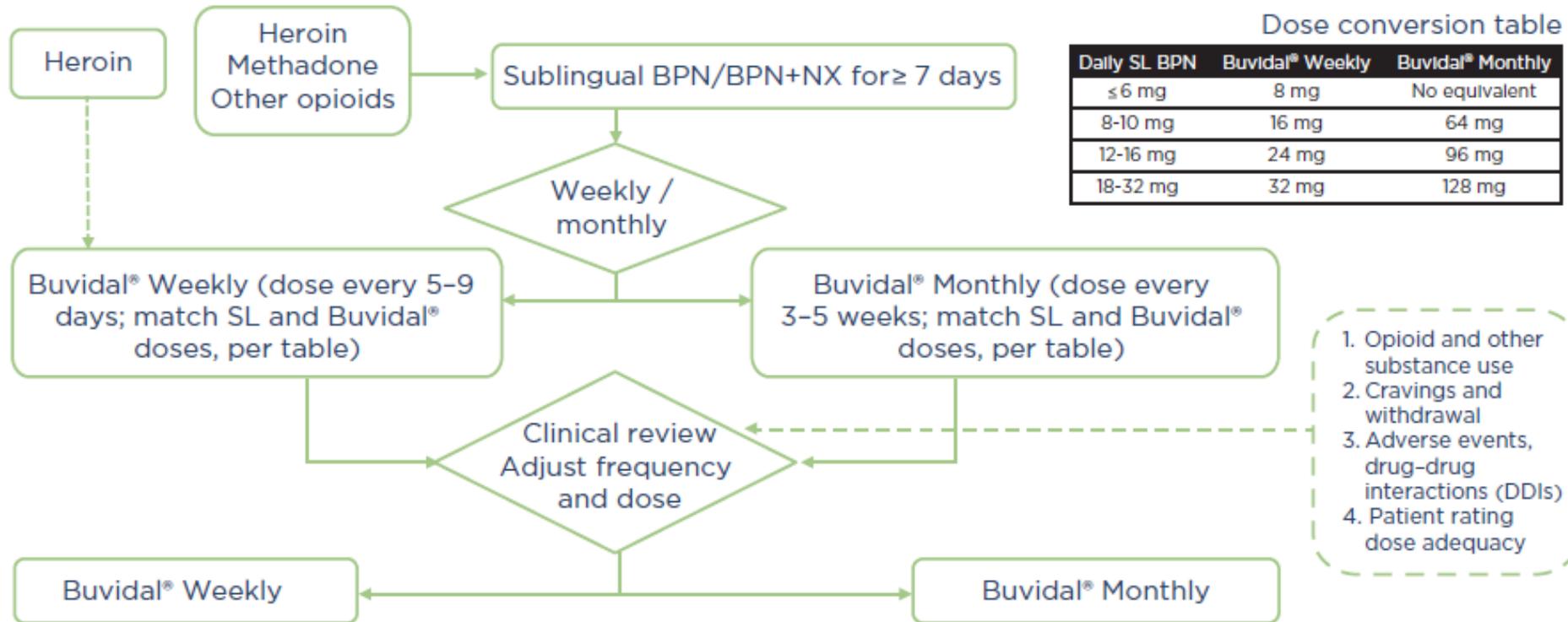
Communauté de pratique médicale en dépendance

Comparaison des formulations de BILP

Nom commercial	Sublocade ^{MC}	Brixadi ^{MC} (US) ou Buvidal ^{MC} (Europe/Australie)	
Nom moléculaire	RBP-600	CAM2038	
Cie pharma.	Indivior	Braeburn Pharmaceuticals (US)/Camurus (Europe/Australie)	
Induction minimale	Initiation avec buprénorphine-naloxone en comprimé ou en film depuis au moins 7 jours avec une dose entre 8 et 24 mg/j	Initiation avec avec buprénorphine-naloxone en comprimé sublingual x 1 dose	
Administration	Injection sous-cutanée avec seringues stériles préremplies, avec une aiguille à usage unique		
Calibre de l'aiguille	19G (ou 20G)	23G	
Fréquence	Mensuel	Hebdomadaire	Mensuel
Teneur	100mg/0,5mL 300mg/1,5mL	8/0,16mL 16/0,32mL 24/0,48mL 32/0,64mL	64/0,18mL 96/0,27mL 128/0,36mL
Intervalle posologique possible	- 2 jours à + 14 jours	+/- 2 jours	+/- 7 jours
Système de libération (dépôt)	Atrigel ^{MC}	FluidCrystal ^{MC}	
Lieu d'administration	Abdomen	Fesse, cuisse, abdomen ou haut latéral du bras	
Conservation	Garder réfrigérer	Température pièce	

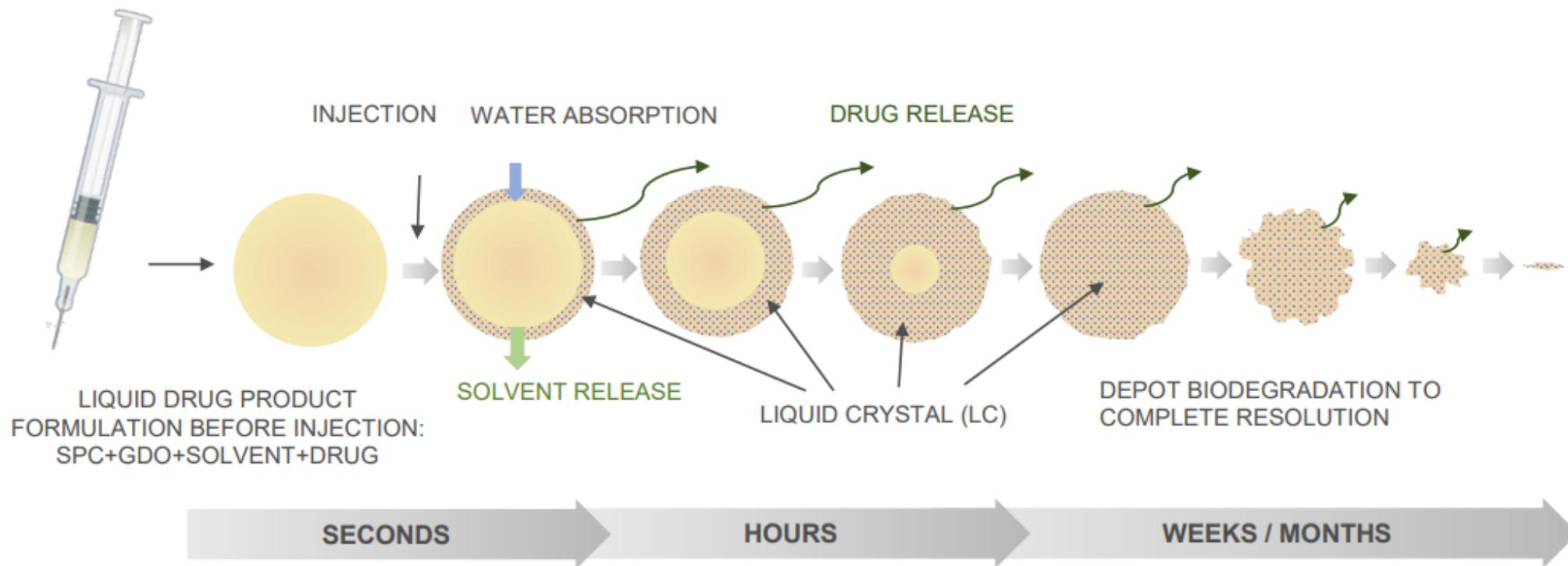
Brixadi^{MC} (US) ou Buvidal^{MC} (Europe/Australie)

Figure 4 Overview dosing with Buvidal[®]



Référence : Lintzeris N, Dunlop A, Masters D. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal[®] and Sublocade[®]) in the treatment of opioid dependence. NSW Ministry of Health, Sydney Australia. 2019.

Technologie du dépôt de la BILP CAM2038^{MC}



Tiberg F, Johnsson M, Jankunec M et al., Chemistry Letters 2012; 41(10): 1090-1092; Tiberg F, Johnsson M., J. Drug Delivery Science Techn. 2011; 21 (1): 101-1

Trucs et astuces (tirés de l'expérience)

- Discuter de l'option BILP et la rendre accessible rapidement dans la démarche
- Majorité des patients reçoivent 300-300-100 q mois
 - Référence au taux sérique minimal efficace de buprénorphine
- Le clinicien prévoit avec la pharmacie du patient la date de la prochaine dose
 - Livraison 1-3 jours avant la date d'injection
- Se familiariser avec l'injection, assez simple, pour bien voir l'évolution clinique, faire sienne la technique afin de bien soutenir les partenaires et collègues

Au Bas-Saint-Laurent:

- processus en cours pour injection de BILP via infirmière des pharmacies communautaires pour démocratiser l'usage
- Arrimage en cours avec le milieu carcéral

Mes défis pour l'an prochain

- Arrimage avec mon labo et personnel infirmier
 - Dosage des cas stables et instables avant injection et 14^e jour et au moment ou Sx de sevrage
 - À corrélérer avec échelle COWS / échelle bien-être
 - Présentation des données pour corrélérer ce que nous déduisons avec la pharmacocinétique

Rapport de cas de macrodosing + BILP: 1^{er} cas

- Femme 32 ans
- Vue à l'hospitalisation pour intoxication volontaire à la médication le 19 septembre 2022
- Conso:
 - Dilaudid: 7/7, 8 co de X mg die po ou héroïne 2 points fumés die
 - DC: > 48h
 - Crack: 7/7, 3 g fumé die
 - Xanax: 1/2j, 6 co de X mg
 - GHB: 2-3/7, 125 ml
 - ectasy: quelques fois par semaine
 - ROH: nil
- ATCD de TAO: méthadone 10 mg cessée depuis le 19 juillet

Rapport de cas de macrodosing + BILP: 1^{er} cas

Induction en milieu hospitalier CH Pierre-Boucher:

- 19 septembre
 - Buprénorphine 8 mg stat + 4 mg bid prn prescrits
 - Prise de 8 + 4 mg
- 20 septembre
 - Buprénorphine 8 mg
 - Signature du formulaire de médicament non dispo à l'hôpital, BILP amenée du CHUM en taxi!
- 21 septembre:
 - Injection de BILP 300 mg s/c
- Retour à l'urgence le 22 décembre : demande autre dose de BILP 100 mg
 - Buprénorphine 8 mg stat + 4 mg bid prn prescrits
 - Prise de 8 + 4 mg
- 23 décembre
 - Buprénorphine 16 mg + 4 mg qid prescrits
 - A reçu 16 mg + 4 + 4
 - Départ contre avis médical

Rapport de cas de macrodosing + BILP : 2^{ième} cas

- Homme de 29 ans
- Vu en clinique externe de TAO
- Échec de microdosage: doses buprénorphine jusqu'à 3 mg bid le 8 décembre
 - Dernière dose de méthadone 90 mg le 9 décembre
 - Conso de fentanyl 2 points iv die
- 12 décembre: 1^{ère} tentative, prévoit consommer 2 points de fentanyl iv en quittant ce pm
 - 12 décembre: Buprénorphine 4 mg bid
 - 13 décembre: Buprénorphine 8 mg devant pharmacien et 4 mg bid
 - 14 décembre: injection BILP 300 mg prévue
- Réévalué le 16 décembre
 - 15 décembre: buprénorphine 16 mg: sevrage provoqué, conso de fentanyl 2.5 g iv
 - Revu le 16 décembre:
 - 17 décembre: 16 co X 2 mg
 - 18 décembre : 32 mg
 - 19 décembre: injection 300 mg prévue
- Hospitalisation:
 - 21 décembre: buprénorphine ad 24 mg
 - 22 décembre: buprénorphine 24 mg am et BILP de 300 mg en soirée
 - Refus traitement 3h + tard
- Toujours sous BILP

BUPRENORPHINE/NALOXONE MACRODOSING & EARLY DEPOT BUPRENORPHINE INITIATION IN THE HOSPITAL SETTING

META:PHI DRS LOUISA MARION-BELLEMARE & JULIE SAMSON SEPTEMBER 24TH, 2022

GAME CHANGER: EARLY DEPOT-BUP HERE WE COME!

- MAXIMUM DAILY DOSING: 32 MG BUP/NAL
- RAPID TITRATION WITH MACRODOSING BUP/NAL
- EARLY DEPO-BUPRENORPHINE

Sometimes higher during stabilization

Day 1: COWS>12 + no fentanyl use >24 hrs
Dosing: **24mg then 8 mg q1h prn X1**
Total dose over 1-2 hours= 32mg

24-72 hours after first sublingual buprenorphine-naloxone dose

**** PEOPLE WHO USE FENTANYL ****

Within 1-2 days → patients receive depot-bup
no withdrawal symptoms

1. JACOBS P ET AL. AM J ADDICT 2015;24:667-75.
2. CARROLL GG ET AL. PREHOSP EMERG CARE 2021;25:289-93.
3. ERRING AA ET AL. JAMA NETW OPEN. 2021;4:E2117128.

4. <https://cabridge.ca>

5. Mariani JJ et al. Am J addict.2021;1-7

6. Korownyk et al, Canadian Family Physician;2018:321-33

Leçons apprises

- La valeur du COWS en milieu hospitalier?
- Complexité de se procurer la BILP en C.H.
- Macro dosing:
 - bon choix pour les clientèles instables, fuyantes?
 - Merveille pour les urgences!!
 - Suivis en clinique de relance?

Messages clés de la présentation ?

- Maintenant plus d'expérience avec Bup, permet plus de flexibilité et de satisfaction envers le Tx, si on est moins restrictif (Optima, pandémie)
- Microdosage devenu pratique usuelle et outils à venir
- Fin des implants=enjeux de \$\$
- Formulations injectables: il faut les intégrer d'emblée dans l'offre de service TAO, très apprécié des usagers, peu de barrières, permet une stabilité de la prise du Tx
- Avenir : nouvelles formulations d'injectables qui seront plus flexibles

Questions et échanges

Références 1/3

1. Brown SM, Holtzman M, Kim T, Kharasch ED. Buprenorphine metabolites, buprenorphine-3-glucuronide and norbuprenorphine-3-glucuronide, are biologically active. *Anesthesiology*. 2011 Dec;115(6):1251-60. doi: 10.1097/ALN.0b013e318238fea0. PMID: 22037640; PMCID: PMC3560935.
2. Cuperfain AB, Costa T, Chopra N. Extended-release monthly buprenorphine injection. *CMAJ*. 2023 Jan 9;195(1):E14. doi: 10.1503/cmaj.220730. PMID: 36623857; PMCID: PMC9829071.
3. Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance (ESCODI) du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL). Guide d'utilisation de la buprénorphine injectable à libération prolongée (SublocadeMC) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO). Montréal, Qc : CCSMTL ; 2023. 37 p.
4. Greenwald MK, Comer SD, Fiellin DA. Buprenorphine maintenance and mu-opioid receptor availability in the treatment of opioid use disorder: implications for clinical use and policy. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Nov 1;144:1-11. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.07.035. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25179217; PMCID: PMC4252738.
5. Indivior Inc., Sublocade (buprenorphine extended-release) Injection Prescribing Information. North Chesterfield, VA; Indivior Inc. November 2017.

Références 2/3

6. Jones AK, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, Young MA, Laffont CM. Population Pharmacokinetics of a Monthly Buprenorphine Depot Injection for the Treatment of Opioid Use Disorder: A Combined Analysis of Phase II and Phase III Trials. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Apr;60(4):527-540.
7. Ken Lee (2021). Treatment Retention with Monthly Buprenorphine Extended-Release Injection: Results From a Canadian Rapid Access Addiction Medicine Clinic: 21 Month Data. RAAM Clinic. London, Ontario.
8. Kenneth Lee, Christopher Fraser, Tazmin Merali, Marie-Christine Mormont, Brian Conway (2021, octobre). Real-World Evidence for the Optimal Management of Opioid Use Disorder (OUD) During COVID-19 Pandemic for Patients Receiving Opioid Agonist Treatment (OAT). CSAM-SMCA 2021 Scientific Conference. Canada.
9. Kuhlman JJ Jr, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction*. 1998 Apr;93(4):549-59. doi: 10.1046/j.1360-0443.1998.93454910.x. PMID: 9684393.
10. Laffont CM, Ngaimisi E, Gopalakrishnan M, Ivaturi V, Young M, Greenwald MK, Heidbreder C. Buprenorphine exposure levels to optimize treatment outcomes in opioid use disorder. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 18;13:1052113. doi: 10.3389/fphar.2022.1052113. PMID: 36467036; PMCID: PMC9715596.
11. Ling W, Shoptaw S, Goodman-Meza D. Depot Buprenorphine Injection In The Management Of Opioid Use Disorder: From Development To Implementation. *Subst Abuse Rehabil*. 2019 Nov 29;10:69-78. doi: 10.2147/SAR.S155843. Erratum in: *Subst Abuse Rehabil*. 2020 Jan 31;11:19-20. PMID: 31819701; PMCID: PMC6889966.

Références 3/3

12. Lintzeris N, Dunlop A, Masters D. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence. NSW Ministry of Health, Sydney Australia. 2019.
13. Liu T, Gobburu JVS. A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach to Predict Drug-Drug Interactions of Buprenorphine After Subcutaneous Administration of CAM2038 With Perpetrators of CYP3A4. *J Pharm Sci*. 2018 Mar;107(3):942-948. doi: 10.1016/j.xphs.2017.10.035. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29102550.
14. Olofsen E, Algera MH, Moss L, Dobbins RL, Groeneveld GJ, van Velzen M, Niesters M, Dahan A, Laffont CM. Modeling buprenorphine reduction of fentanyl-induced respiratory depression. *JCI Insight*. 2022 May 9;7(9):e156973. doi: 10.1172/jci.insight.156973. PMID: 35316224; PMCID: PMC9090248.
15. Pogge, David L., Singer, Melissa Biren, & Harvey, Philip D. (2005). Rates and Predictors of Adherence with Atypical Antipsychotic Medication: A Follow-Up Study of Adolescent Inpatients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(6), 901-912.
16. Sabaté, Eduardo. (2003). *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*: World Health Organisation.
17. Strang J, Knight A, Baillie S, Reed K, Bogdanowicz K, Bell J. Norbuprenorphine and respiratory depression: Exploratory analyses with new lyophilized buprenorphine and sublingual buprenorphine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018 Feb;56(2):81-85. doi: 10.5414/CP203118. PMID: 29231163.