

Traitements par agoniste opioïde: ce qu'il faut savoir

Par Philippe Arbour, pharmacien
CHUM

Objectifs de la présentation

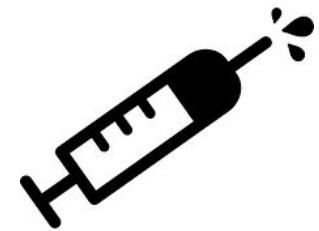
- Se familiariser avec les enjeux liés à la crise des opioïdes
- Mieux maîtriser les particularités pharmacologiques de chacun des traitements agonistes aux opioïdes (TAO)
- Définir la place du pharmacien dans la gestion des TAO, notamment dans le contexte de la loi 31 et de l'exemption fédérale de Santé Canada

Conflit d'intérêt

Je n'ai aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Plan de la présentation

- Introduction
- Buprénorphine
- Méthadone
- Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)
- Approvisionnement plus sécuritaire
- Quoi de neuf en TAO?
 - TAOi à Relais
 - Protocoles avec fentanyl
- Qu'en est-il des loi 31 et 41?



Abbréviations

TAO: Traitement par agoniste opioïde

TAOi: Traitement par agoniste opioïde injectable

TUO: Trouble lié à l'usage des opioïdes

Introduction

Cette présentation se veut un bref survol des différentes options pharmacologiques disponibles pour le trouble lié à l'usage des opioïdes.

Des formations plus complètes sont disponibles.

- À venir à l'automne 2022: *Traitemen*t du trouble lié à l'usage des opioïdes: une approche de collaboration interdisciplinaire. Formation de l'INSPQ qui sera disponible en ligne.

Introduction - Crise des opioïdes

Opioïdes de rue

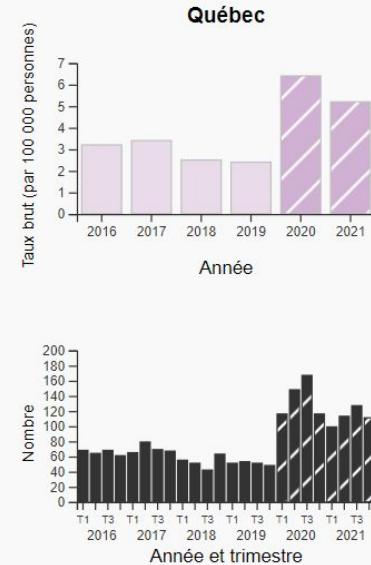
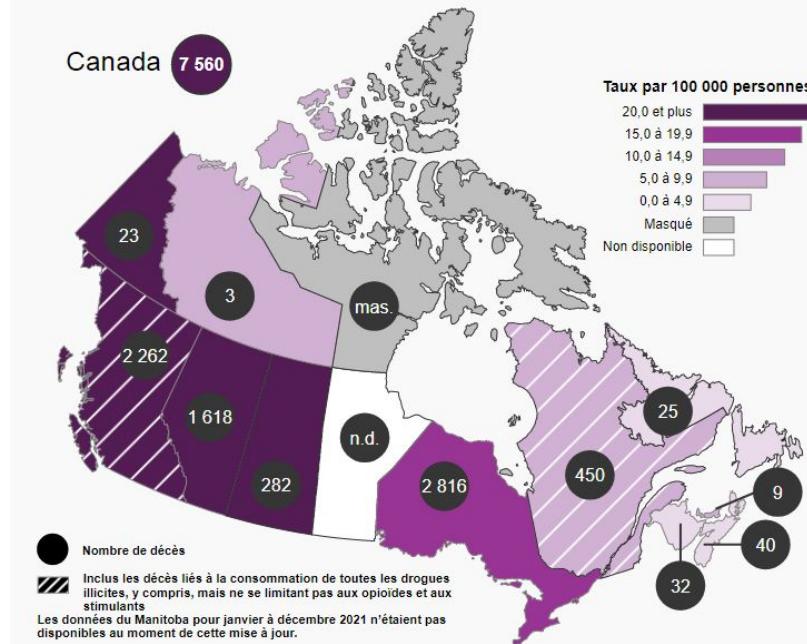
- Contamination des substances achetées sur la rue par des opioïdes synthétiques puissants.
 - Arrivée du fentanyl sur le marché
 - Pire depuis la COVID!

Opioïdes de prescription

- Douleur aigue, douleur chronique, contexte périopératoire.
- Selon le Centre canadien sur les dépendances et usage de substances, c'est près de **9.6%** des patients avec une prescription d'opioïde en 2018 qui rapportent en avoir fait un usage problématique.
- En 2020, c'est près de **11.8%** de la population canadienne qui consommait des opioïdes.

Introduction - Crise des opioïdes

Nombre et taux (par 100 000 personnes) total
de décès apparemment liés à une intoxication aux opioïdes selon chaque province ou territoire, en
2021



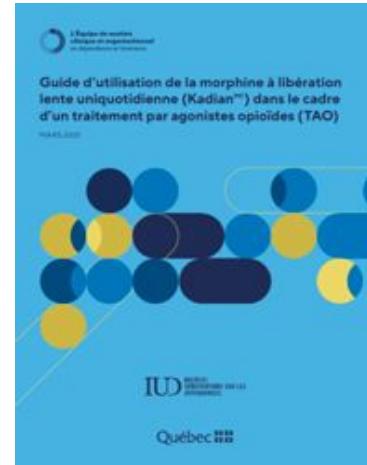
<https://sante-infobase.canada.ca/mefait-its-associes-aux-substances/opioides-stimulants/cartes>

Télécharger les données

Références et outils



**Guide d'usage optimal (GUO) -
Traitement par agoniste opioïde.**
INESSS. Mai 2021.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUO_TUO_FR.pdf



Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unquotidienne (Kadian^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO). Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance (ESCODI). Institut universitaire en dépendance. Mars 2021.
http://dependanceitinerance.ca/wp-content/uploads/2021/03/210318_Final-Util-Kadian.pdf

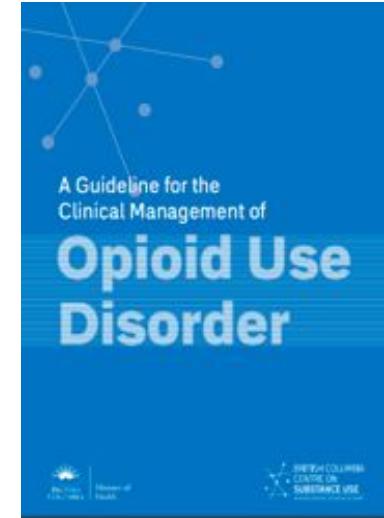
Références et outils



Lignes directrices nationales sur la prise en charge clinique du trouble lié à l'usage des opioïdes. Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substance (ICRAS). Mars 2018.
https://crism.ca/wp-content/uploads/2018/03/CRISM_NationalGuideline_OUD-FRENCH.pdf



Le traitement du trouble lié à l'usage des opioïdes (TUO): lignes directrices.
CMQ-OPQ-OIIQ. Mars 2020.
<http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2020-03-20-fr-le-traitement-du-trouble-lie-a-l-utilisation-d-opioides-tuo.pdf>



A guideline for the clinical management of opioid use disorder. British Columbia center on substance use. Juin 2017.
https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/06/BC-OUD-Guidelines_June2017.pdf

Pourquoi les TAO?

- Diminution de la morbidité et de la mortalité!¹
- Amélioration de la qualité de vie
- Réduction des méfaits
 - Tenter de diminuer le plus possible les risques liés à la consommation de drogues de rue (dont la transmission de l'hépatite C).

1. Pearce L A, Min J E, Piske M, Zhou H, Homayra F, Slaunwhite A et al. Opioid agonist treatment and risk of mortality during opioid overdose public health emergency: population based retrospective cohort study *BMJ* 2020; 368 :m772 doi:10.1136/bmj.m772

Réduction des méfaits

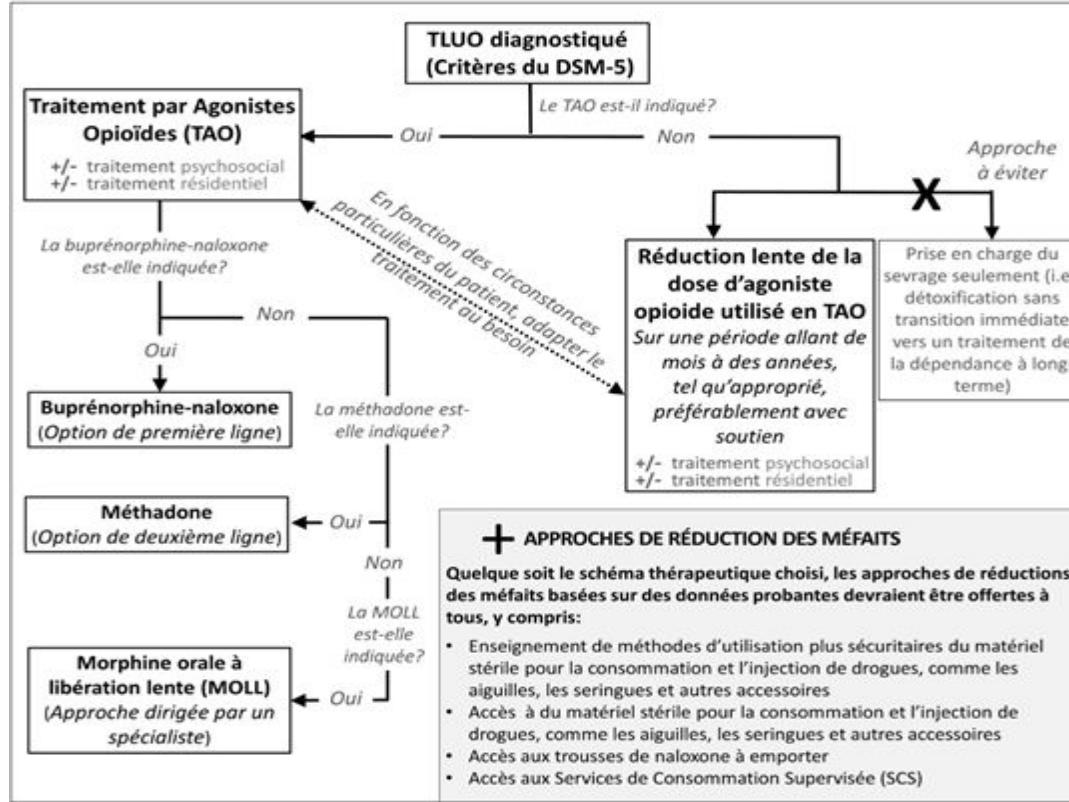
Drogues de rue de plus en plus contaminées (c'est encore plus vrai depuis la COVID!)

- Fentanyl
 - <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2020-04/CCSA-CCENDU-Adulterants-Contaminants-Co-occurring-Substances-in-Drugs-Canada-2020-Report-fr.pdf>
- Nitazènes
 - <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2022-03/CCSA-CCENDU-Drug-Alert-Nitazenes-2022-fr.pdf>
- Xylazine
 - <https://ccsa.ca/sites/default/files/2022-07/CCSA-CCENDU-Drug-Alert-Xylazine-2022-fr.pdf?cldee=AWau3IQSeo6p1eCN5a4MlsfPAi1RtrCjYN1OUS4CTpRZ4hddfnayuxZxTG1zurzxaeE0d8aYyT6Zfnoca0jQ&recipientid=contact-ad84161125f3ec11bb3c0022486dc98c-b6cd42b367414899b8acf232c0667071&esid=231a1c0b-cafe-ec11-82e6-0022486dc98c>
- Benzodiazépine
- Cannabinoïdes synthétiques

Objectifs de traitement

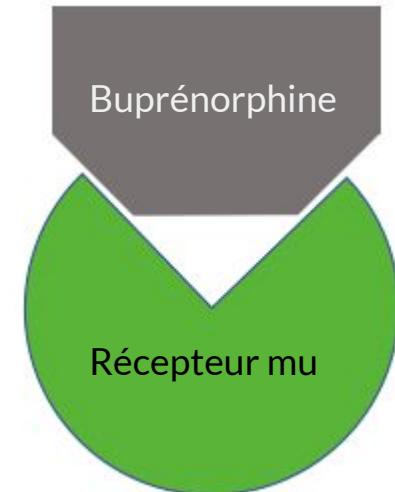
- À établir avec le patient.
- On ne vise pas nécessairement l'abstinence!
- Une rechute ≠ échec de traitement
 - Le TUO est une maladie chronique

Approches de traitement

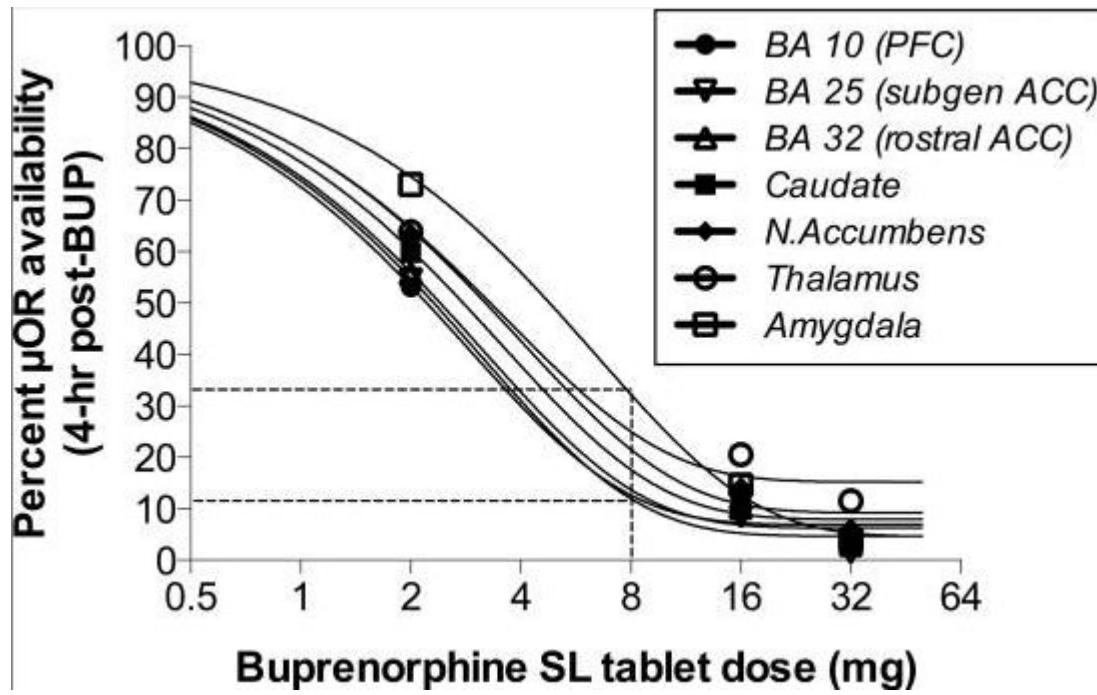


Buprénorphine

- Agoniste partiel des récepteurs mu
- Très forte affinité pour les récepteurs aux opioïdes
- Antagoniste des récepteurs kappa
 - Permettrait d'éviter hyperalgésie secondaire aux opioïdes
- Plusieurs formulations maintenant disponibles
 - Comprimés de buprénorphine/naloxone
 - Films buccaux de buprénorphine/naloxone
 - Implant sous-cutané
 - Injection sous-cutané
 - Timbre cutané (douleur chronique)



Buprénorphine - Pharmacologie



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252738/pdf/nihms625207.pdf>

Buprénorphine - Pharmacologie

	Analgésie	Suppression des effets de sevrage aux opioïdes	Blocage des effets des opioïdes
Saturation des récepteurs mu	< 50 % (possible avec faible saturation)	> 50 % (environ 50 à 60%)	> 70-80%
Concentration sérique de buprénorphine estimée	Pas définie	>/= 1 ng/mL	> 2-3 ng/mL
Dose estimée de buprénorphine	Petite dose pourrait être suffisante (ex: Butrans)	> 4 mg/ jour	> 16 mg/jour

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252738/pdf/nihms625207.pdf>

Différentes approches d'induction

Induction standard

- Permet une introduction très rapide du traitement (48h!)
- Patient doit être en sevrage au moment de l'initiation.

Induction par micro-dosage

- Permet une introduction plus confortable de la buprénorphine (ne requiert pas que le patient soit en sevrage).
- Permet un passage facile d'un opioïde longue-action à la buprénorphine (ex: méthadone, hydromorphone capsule 12 heures, etc).
- À privilégier si patient consomme de hautes doses d'opioïde.

Exemple d'induction par micro-dosage

	Dose de buprénorphine	Autre opioïde prescrit
Jour 1	0.5 mg po die	Idem
Jour 2	0.5 mg po bid	Idem
Jour 3	1 mg po bid	Idem
Jour 4	2 mg po bid	Idem
Jour 5	3 mg po bid	Idem
Jour 6	4 mg po bid	Idem
Jour 7	12 mg po die	Idem
Jour 8	12 mg po die (ajustement si nécessaire par la suite)	On cesse complètement!

Nouvelles formulations - Longue action

- Implant sous-cutané
- Injection sous-cutanée

Permettent un assouplissement du cadre de traitement en TAO!

Intéressant chez plusieurs populations:

- Population carcérale
- Chez patients dont l'adhésion est un enjeu (région éloignée, horaire de travail atypique, voyages fréquents, sans domicile fix, etc.)
- Mésusage des autres formes de TAO

Nouvelles formulations - Longue action

Implant sous-cutané

- Bâtonnets permettant une libération prolongée du produit.
- Médicament d'exception RAMQ.
- Pour les patients stabilisés avec une dose de buprénorphine inférieure ou égale à **8 mg/jour**.
- Médecin qui administre doit avoir préalablement suivi une formation.
- Implants doivent être changés aux **6 mois**.

Injection sous-cutanée

- Matrice gélifiée suite à injection.
- Médicament d'exception RAMQ.
- Pour les patients stabilisés depuis au moins **7 jours** avec une dose de buprénorphine allant de **8 à 24 mg/jour**.
- Injection **1 fois par mois**.
- On peut s'attendre à une saturation importante (voire complète) des récepteurs mu.

Nouvelles formulations - Film

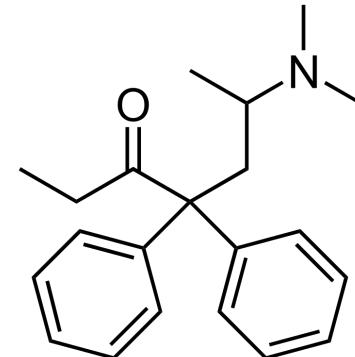
- Maintenant sur la liste de la RAMQ
- Possible meilleure biodisponibilité du film buccal (versus les comprimés). Les données de la monographie suggèrent une **augmentation de l'AUC d'en moyenne 25%** avec les films (surtout si donné par voie buccale, et non sublingual).
 - On peut tout de même conserver la même dose lors d'un changement de formulation.
 - Comprimé à film: surveiller les signes de surdosage.
 - Film à comprimé: surveiller les signes de sous-dosage.

Gestion de la douleur aigue

- Représente un défi pour les cliniciens
- **Il n'est plus recommandé de cesser ou de baisser la dose de buprénorphine avant une intervention!**
- Optimiser les coanalgésie (AINS, acétaminophène, kétamine, etc.)
- Si analgésie optimale n'est pas obtenue, on pourra alors baisser la dose de buprénorphine temporairement pour favoriser efficacité des opioïdes à courte action.

Méthadone

- Opioïde synthétique
- Agoniste des récepteurs μ
- Antagonisme des récepteurs NMDA
- Inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- 2 énantiomères:
 - R (ou L) méthadone -> Activation plus marquée des récepteurs μ
 - S (ou D) méthadone -> Davantage responsable de l'inhibition des récepteurs NMDA et augmentation QT.



La méthadone, c'est pour qui?

- Gros consommateurs d'opioïde
- «μ-lover»
- Douleur neuropathique concomitante
- Patients pour qui la buprénorphine ne représente pas un choix optimal
- Préférence du patient tout simplement!

Méthadone - À retenir!

- Grande variabilité interindividuelle
 - On doit toujours commencer à petite dose et titrer graduellement
- Longue demi-vie
 - Ajustement de dose aux 5 à 7 jours
- Dose à évaluer à la baisse après 3 jours d'omission
- Augmentation possible du QTc
 - Limite parfois la titration de la dose
- TAO avec le plus haut risque d'interaction médicamenteuse
- Prudence si insuffisance hépatique / pas d'ajustement en insuffisance rénale

Interactions médicamenteuses

Pharmacocinétique - Inhibiteurs enzymatiques

Inhibiteurs puissants du 3A4

- Clarithromycine: Préférer un autre antibiotique
- Antifongiques: Voriconazole, itraconazole, posaconazole
 - Augmentation de l'AUC de la R méthadone de 47% -> Si tx nécessaire, diminution de dose de méthadone
 - Augmentation de l'AUC de la S méthadone de 103% -> Attention au QTc! ¹
- Antirétroviraux
 - Ritonavir: Diminution de l'AUC de la méthadone d'environ 36% (aussi induction 2C19 et 2B6) ²
 - Cobicistat: Pas d'interaction significative observée

Inhibiteurs modérés du 3A4

- Jus de pamplemousse, diltiazem, fluconazole, isavuconazole
 - Augmentation de l'AUC de 17% (jus de pamplemousse).³ Prudence! Envisager diminution de dose.
 - Fluconazole 150 mg po x 1 dose -> ok!

1. Liu P, Foster G, Labadie R, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):110-118.

2. Kharasch ED, Bedynek PS, Park S, Whittington D, Walker A, Hoffer C. Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: I. Evidence against CYP3A mediation of methadone clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(4):497-505.

3. Benmabarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):55-63.

Interactions médicamenteuses

Pharmacocinétique - Inducteurs enzymatiques

Inducteurs enzymatiques:

- Antiépileptiques: Phénytoïne, carbamazépine
 - Diminution de l'AUC ad 60% rapporté
- Rifampin:
 - Modèle rapporte diminution de l'AUC possible ad 67%
 - Favoriser un autre traitement pour TB latente (ex: isoniazide) ou rifabutine (induction moindre)

Prudence: une induction peut prendre 2 à 4 semaines avant de complètement s'installer.

Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)

- Capsules contenant des granules à libération lente de sulfate de morphine
 - Permet une administration quotidienne du médicament
 - 10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg
- Agoniste pur des récepteurs μ
- Glucuronidation et élimination rénale
 - Peu de préoccupations en présence d'insuffisance hépatique (prudence si sévère)
 - Ajustement à la baisse en cas d'insuffisance rénale -> accumulation de morphine-3-glucuronide (M3G) et de morphine-6-glucuronide (M6G).
- Courte demi-vie
 - La monographie rapporte 11 à 13 heures, mais une fois libérée la demi-vie de la morphine est de 2 à 4 heures

Les différentes formulations de morphine

	Tmax (heures)	Cmin (ng/mL) (à l'équilibre, n=24)	Cmax (ng/mL) (à l'équilibre, n=24)	AUC (ng*h/mL) (à l'équilibre, n=24)
Morphine à libération immédiate (comprimé)	0.9			
Morphine à libération prolongée 12 heures (capsule)	3 à 4			
Morphine à libération prolongée 12 heures (comprimé)	4 à 5	7.6	36.9	457.3
Morphine à libération lente 24 heures (capsule)	8.6 à 10.3	9.9	37.3	500.9

Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)

C'est pour qui?

- Utilisation comme TAO **hors indication**.
- Cependant, des données supportent son usage.
 - 5 essais randomisés contrôlés
 - Quelques revues systématiques/méta-analyse
- Ce qu'on retient:
 - **Non infériorité** avec la **méthadone** pour rétention au traitement, consommation concomitante d'héroïne et innocuité.
 - Possiblement moins de diaphorèse et de symptômes dysthymiques qu'avec la méthadone
 - Augmentation moindre du QTc
 - Moins d'envie impérieuse de consommer («cravings») comparé à la méthadone. Meilleure satisfaction et qualité de vie rapportée.

Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)

C'est pour qui?

2018: Lignes directrices de l'ICRAS

«Dans le cas des patients pour qui les options de **traitement de première et de deuxième lignes sont inefficaces ou contre-indiqués**, il est possible d'envisager le TAO avec la morphine orale à libération lente (prescrite au départ en doses quotidiennes supervisées).»

2020: Lignes directrices OPQ/CMQ/OIIQ

«La morphine orale à libération lente unquotidienne (LLU) sera quant à elle réservée aux cas d'**échec ou d'intolérance à la buprénorphine/naloxone et à la méthadone**, après consultation ou transfert à un professionnel expérimenté.»

Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)

C'est pour qui?

2021: Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance:

«Pour les personnes chez qui les traitements par agonistes opioïdes avec la méthadone ou la buprénorphine-naloxone sont **inefficaces**, **contre-indiqués** ou **inacceptables**, la morphine à libération lente unquotidienne devrait être envisagée. Le traitement avec la morphine à libération lente unquotidienne devrait être initié par des prescripteurs expérimentés ou suite à une consultation avec un expert.»

Tiré du Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unquotidienne (KadianMC) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO), 2021.

Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)

C'est pour qui?

Quelques pistes pour mieux identifier les patients pouvant en bénéficier:

- Patients désirant poursuivre consommation
- Échec/intolérance aux autres TAO
- Patients avec une certaine stabilité psychosociale
- Refus des autres TAO tout simplement (préférence du patient)

Morphine à libération lente unquotidienne (MLLU)

À retenir!

- Très hautes doses possibles
 - Il n'est pas rare de dépasser les 1000 mg par jour
- Risques élevés si diversion
 - Granules impropre à l'injection
- Dose à ajuster à la baisse si 2 doses omises
 - La morphine possède une courte demi-vie

Approvisionnement plus sécuritaire

- Philosophie de réduction des méfaits
- Vise à retirer l'usager du marché illicite
- La méthadone et la MLLU sont deux TAO qui se prêtent bien à une coprescription d'approvisionnement plus sécuritaire (selon le contexte!).
- Guide de l'ESCODI:
http://dependanceitinerance.ca/wp-content/uploads/2020/10/Version-en-ligne-2020.10.20guide-pharmaco-long_VF.pdf

NB: On favorise en général l'hydromorphone de la marque originale puisqu'il se dissout mieux.

Approvisionnement plus sécuritaire

- Fiche explicative pour pharmaciens (ESCODI)
 - <http://dependanceitinerance.ca/wp-content/uploads/2021/07/APS-et-pharmaciens-1.pdf>
- Fiche explicative prescription d'approvisionnement plus sécuritaire en combinaison avec TAO
 - <http://dependanceitinerance.ca/wp-content/uploads/2021/07/Util-prescription-APS-Final-1.pdf>

La réalité...

Personnes exposés au fentanyl ont plus de chances d'être insatisfaits face à leur TAO.

Il faut trouver d'autres alternatives pour bien supporter et accompagner ces personnes.

Quoi de neuf en TAO?

- TAOi à Relais (dans les locaux de l'hôpital Notre-Dame)
 - Pour les personnes réfractaires ou ayant eu plusieurs échecs aux TAO traditionnels.
 - Hydromorphone/diacetylmorphine servie par l'hôpital
 - L'équipe de Relais vous contactera si l'un de vos patients participe au programme
- Vancouver: protocole TAO/approvisionnement plus sécuritaire avec fentanyl
 - Timbres (rotation faite par pharmacien.ne)
 - Capsules faites par pharmacie préparatrice
 - Pour en apprendre plus:
 - <https://www.theglobeandmail.com/canada/article-a-new-program-in-vancouver-sells-regulated-fentanyl-to-help-prevent/?s=03>
 - <https://www.cmaj.ca/content/194/19/E681>
 - <https://www.cmaj.ca/content/194/19/E674>

Lois 31 et 41

- L'exemption fédérale de Santé Canada (instaurée en pleine crise de la COVID) permet l'ajustement ou la prolongation d'ordonnances de substances contrôlées par le pharmacien.
- Exemples d'applications possibles:
 - Prolongation d'une ordonnance de TAO si RDV médical repoussé
 - Ajustement à la baisse d'une dose de TAO si omissions de doses

Petit mot de la fin

NALOXONE

NALOXONE

NALOXONE

NALOXONE

NALOXONE

NALOXONE

Pour aller plus loin

Technique d'injection sécuritaire de safe supply

https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2021/01/Resource-Safer-Tablet-Injection_01.27.21.pdf

QUESTIONS?

Merci de votre écoute!

Références

- Initiative Canadienne de Recherche en Abus de Substance (ICRAS-CRISM). Lignes Directrices Nationales de L'Initiative Canadienne de Recherche sur L'Abus de Substances sur la Prise en Charge Clinique du trouble lié à l'usage d'opioïdes [Internet]. Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS-CRISM); 2018. Disponible sur: https://crism.ca/wp-content/uploads/2018/03/ CRISM_NationalGuideline_OUD-FRENCH.pdf
- British Columbia Center on Substance Use. A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder [Internet]. 2017 juin. Disponible sur: https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2017/06/BCOUD-Guidelines_June2017.pdf
- Collège des médecins du Québec, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Ordre des pharmaciens du Québec. Le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Lignes directrices [Internet]. Montréal (Québec); 2020 mars. Disponible sur: <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2020-03-20-fr-le-traitement-du-trouble-lie-a-l-utilisation-d-opioides-tuo.pdf>
- Équipe de soutien clinique et organisationnel en dépendance et itinérance (ESCODI). Guide d'utilisation de la morphine à libération lente unquotidienne (Kadian^{MC}) dans le cadre d'un traitement par agonistes opioïdes (TAO). Institut universitaire sur les dépendances. Mars 2021. Disponible sur: http://dependanceitinérance.ca/wp-content/uploads/2021/03/210318_Final-Outil-Kadian.pdf
- INESSS. Guide d'usage optimal (GUO) - Traitement par agoniste opioïde. Mai 2021. Disponible sur: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/GUO TUO FR.pdf>

Références

- Centre canadien sur les dépendances et usage de substances. Sommaire canadien sur la drogue: Opioïdes d'ordonnance. Juillet 2020. Disponible en ligne: <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2020-07/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Prescription-Opioids-2020-fr.pdf>
- Pearce L A, Min J E, Piske M, Zhou H, Homayra F, Slauwhite A et al. Opioid agonist treatment and risk of mortality during opioid overdose public health emergency: population based retrospective cohort study *BMJ* 2020; 368 :m772 doi:10.1136/bmj.m772
- 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 November 1; 0: 1–11. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.07.035
- Hammig et al. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Substance Abuse and Rehabilitation* 2016;7 99–105.
- Acampora et al. Perioperative Buprenorphine Continuous Maintenance and Administration Simultaneous With Full Opioid Agonist: Patient Priority at the Interface Between Medical Disciplines. *J clin psychiatry* 2020; 81(1):19.
- Kohan L, Potru S, Barreveld AM, et al. Buprenorphine management in the perioperative period: educational review and recommendations from a multisociety expert panel *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2021;46:840-859.
- Indivior UK limited. Monographie de produit incluant les renseignements pour le patient sur le médicament Suboxone [Internet]. Octobre 2021 [cité le 30 août 2022]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063411.PDF
- Therapeutic Knight Inc. Monographie de produit incluant les renseignements pour le patient sur le médicament Probuphine [Internet]. Avril 2018 [cité le 30 août 2022]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045180.PDF
- Indivior UK limited. Monographie de produit incluant les renseignements pour le patient sur le médicament Sublocade [Internet]. Novembre 2018 [cité le 30 août 2022]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048406.PDF
- Liu P, Foster G, Labadie R, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and methadone at steady state in patients on methadone therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):110–118.
- Kharasch ED, Bedynek PS, Park S, Whittington D, Walker A, Hoffer C. Mechanism of ritonavir changes in methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics: I. Evidence against CYP3A mediation of methadone clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(4):497–505.
- Benmabarek M, Devaud C, Gex-Fabry M, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the enantiomers of methadone. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):55–63.
- BGP Pharma ULC. Monographie de produit incluant les renseignements pour le patient sur le médicament Kadian [Internet]. 2018 mars [cité le 30 août 2022]. Disponible sur: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044470.PDF et https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020616s025lbl.pdf (version américaine, FDA, 2007).
- Mackay L, Kerr T, Fairbairn N, Grant C, Milloy MJ, Hayashi K. The relationship between opioid agonist therapy satisfaction and fentanyl exposure in a Canadian setting. *Addict Sci Clin Pract.* 2021 Apr 28;16(1):26. doi: 10.1186/s13722-021-00234-w. PMID: 33910630; PMCID: PMC8082888.