



addictovigilance.fr
Le site de l'association française des centres d'addictovigilance



Quels enseignements sur l'abus d'analgésiques opioïdes ?

à travers l'étude OPPIDUM

Joëlle MICALLEF

CEIP-Addictovigilance PACA-Corse
RESEAU FRANCAIS d'ADDICTOVIGILANCE
Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance
Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université



XXIIèmes Rencontres Toulousaines d'Addictovigilance
MARDI 9 JANVIER 2018



Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.) : cinq ans de surveillance des produits consommés par les toxicomanes à Marseille

J.L. San Marco¹ , J. Jouglard¹ , X. Hirion² , F. Albertini³ , J. Arditi⁴ , H. Coulouvrat³ , J.C. Delaroziere² , D. Glezer⁵ , S. Monier⁵ , P. Prat³ , I.I. Santucci⁶ , M. Spadari⁴ , B. Tanche⁶ , G. Lagier⁷

Recueil d'informations **centré sur les Produits** auprès **des patients** présentant un abus ou une pharmacodépendance ou sous MSO via **les structures sanitaires spécialisés**

Tampon du service
 (Adresse complète si possible)

Cette enquête est strictement anonyme.
 Son objectif est de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes. Il est donc indispensable
 de définir au mieux les produits : nom de la spécialité ou nom de la molécule pour les génériques ou nom du produit
 de limiter la recherche aux produits consommés **DANS LA SEMAINE PRÉCÉDENTE**.

- Merci de votre participation -

Données socio-économiques

► Premier contact avec le patient Oui Non

► Age ans

► Sexe M F

► Vie en couple Oui Non

► Enfants à charge Oui Non

► Niveau d'étude Primaire Lycée / BAC

► Grossesse en cours Oui Non

► Activité professionnelle Oui Non

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS (TSO)
 Merci de préciser le TSO **CONSOMMÉ LA SEMAINE PRÉCÉDANT L'ENQUÊTE** (et non pas prescrit)
 Si switch la semaine précédant l'enquête, garder le TSO le plus ancien

① SPÉCIFIER LE TSO CONSOMMÉ

► **Protocole de substitution** Oui Non

⇒ Si « OUI », lequel ? (1 seule réponse)

Méthadone ⇒ Préciser la forme galénique : sirop Inconnu/autre gélule ⇒ Préciser :

Buprénorphine haut-dosage [BHD] ⇒ Préciser : Inconnue BHD générique ⇒ Préciser : Subutex® BHD Arrow® BHD Biogaran® Suboxone® BHD Mylan® BHD Sandoz® BHD Teva® GNR Inconnue

Autre médicament ⇒ Préciser :

► Début de consommation

① du TSO **actuellement** consommé

Quelques jours ou quelques semaines

Quelques mois

Quelques années ⇒ Préciser l'année :

② de la molécule (si date de début différente)**

Quelques jours ou quelques semaines

Quelques mois

Quelques années ⇒ Préciser l'année :

**** Pour les sujets ayant consommé une autre spécialité de la même molécule avant celle consommée actuellement.**
 (ex1 : Sujet consommant de la méthadone gélule depuis 2008 mais auparavant sous sirop depuis 2000 ;
 ex2 : Sujet sous BHD générique depuis 2007 mais auparavant sous Subutex® depuis 1998)

► Protocole sous la responsabilité de : Votre centre Autre centre spécialisé Médecin généraliste Autre structure ⇒ Préciser :

② DÉCRIRE SA CONSOMMATION

1 - TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS SOUS PROTOCOLE

Réservé

Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour

Occasionnelle

Hebdomadaire

Quotidienne ⇒ Si **quotidien**, préciser la **posologie totale journalière (mg/j)** =

► **Voie(s) d'administration** (plusieurs choix possibles)

Orale ou sublinguale

Inhalation (Fumé)

Nasale (Sniffé)

Intra veineuse

Autre ⇒ Préciser :

► **Mode(s) d'obtention**

	Principal (1 seul choix)	Secondaire (plusieurs choix)
Vente libre (en pharmacie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prescription médicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prescripteurs multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fausse ordonnance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deal (acheté dans la rue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Donné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Volé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Internet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre ⇒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

► **Augmentation de la dose depuis 6 mois**

Oui Non

► **Prise concomitante d'alcool (simultanée)**

Oui Non

► **Effet recherché** (1 seul choix)

Positif Correcteur ou substitutif

► **Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique)**

Oui Non N'a jamais arrêté

► **Commentaire**

2 - MÉDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE

Nom : _____ Forme galénique (pour les médicaments : cp, gélule, sirop, ampoule, ...) : _____ Réservé

Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour

Occasionnelle

Hebdomadaire

Quotidienne ⇒ Si **médicament et quotidien**, préciser la **posologie totale journalière (mg/j)** =

► **Voie d'administration** (Plusieurs choix possibles)

Orale ou sublinguale

Inhalation (Fumé)

Nasale (Sniffé)

Intra veineuse

Autre ⇒ Préciser :

► **Début de consommation**

Quelques jours ou quelques semaines

Quelques mois

Quelques années ⇒ Préciser l'année de début :

► **Mode(s) d'obtention principal** (1 seul choix)

Vente libre (en pharmacie)

Prescription médicale

Prescripteurs multiples

Fausse ordonnance

Deal (acheté dans la rue)

Donné

Volé

Internet

Autre ⇒

► **Augmentation de la dose depuis 6 mois**

Oui Non

► **Effet recherché** (1 seul choix)

Positif Correcteur ou substitutif

► **Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique)**

Oui Non N'a jamais arrêté

► **Prise concomitante d'alcool (simultanée)**

Oui Non

► **Modalités d'usage** (1 seul choix)

Usage simple Abus Dépendance

► **Commentaire**

3 - MÉDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE

Nom : _____ Forme galénique (pour les médicaments : cp, gélule, sirop, ampoule, ...) : _____ Réservé

Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour

Occasionnelle

Hebdomadaire

Quotidienne ⇒ Si **médicament et quotidien**, préciser la **posologie totale journalière (mg/j)** =

► **Voie d'administration** (Plusieurs choix possibles)

Orale ou sublinguale

Inhalation (Fumé)

Nasale (Sniffé)

Intra veineuse

Autre ⇒ Préciser :

► **Début de consommation**

Quelques jours ou quelques semaines

Quelques mois

Quelques années ⇒ Préciser l'année de début :

► **Mode(s) d'obtention principal** (1 seul choix)

Vente libre (en pharmacie)

Prescription médicale

Prescripteurs multiples

Fausse ordonnance

Deal (acheté dans la rue)

Donné

Volé

Internet

Autre ⇒

► **Augmentation de la dose depuis 6 mois**

Oui Non

► **Effet recherché** (1 seul choix)

Positif Correcteur ou substitutif

► **Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique)**

Oui Non N'a jamais arrêté

► **Prise concomitante d'alcool (simultanée)**

Oui Non

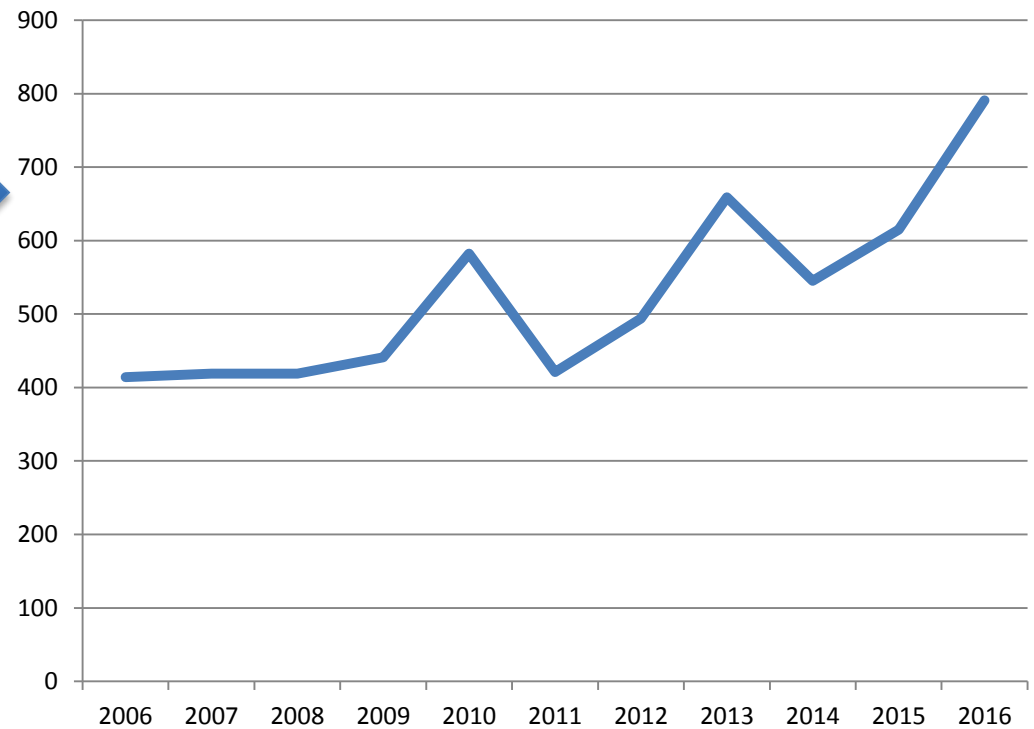
► **Modalités d'usage** (1 seul choix)

Usage simple Abus Dépendance

► **Commentaire**

PARTICIPATION CROISSANTE ET ACTIVE EN OCCITANIE

En 2016 : près de 800 recueillies et analysées



MERCI AUX CEIP-ADDICTOVIGILANCE DE TOULOUSE
ET CEIP-ADDICTOVIGILANCE DE MONTPELLIER
MERCI A TOUS

RESEARCH REPORT

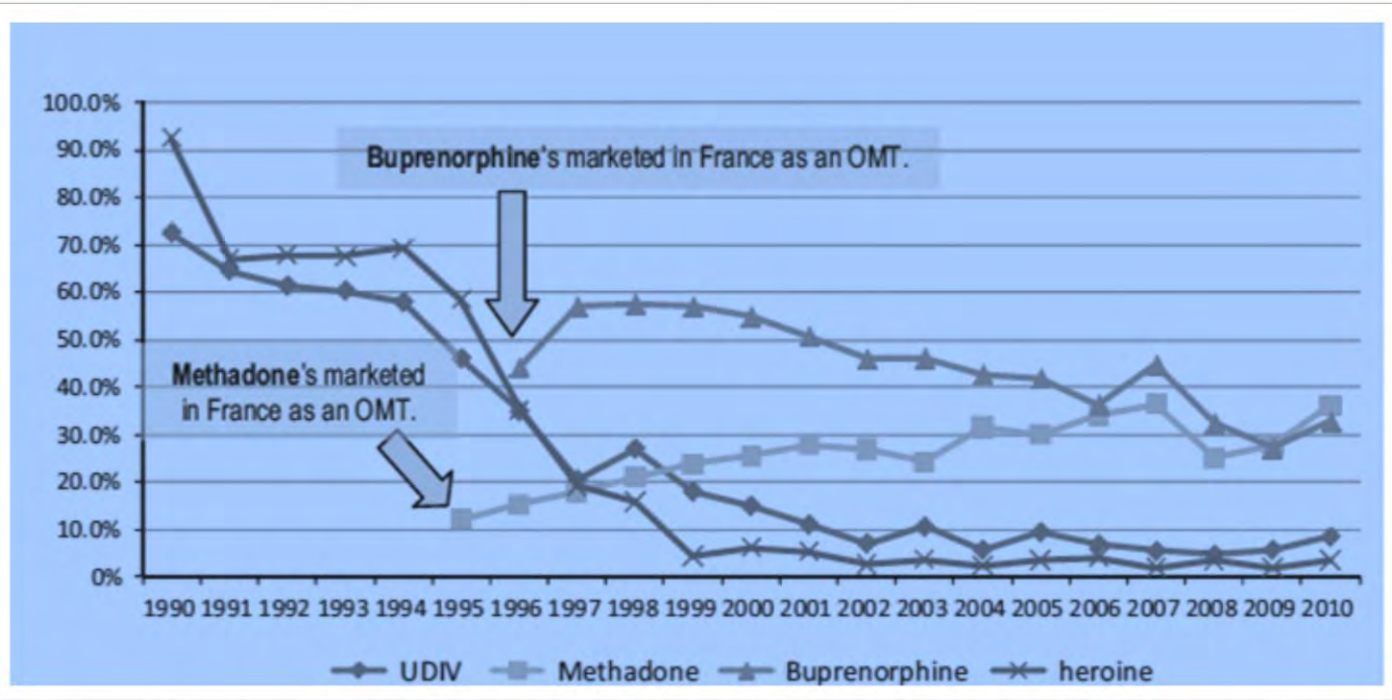
Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres

KARINE BARRAU,¹ XAVIER THIRION,¹ JOËLLE MICALLEF,^{1,2} CHRISTINE CHUNIAUD-LOUCHE,³ BÉATRICE BELLEMIN³ & JEAN LOUIS SAN MARCO¹

¹Centre collaborateur du CEIP de Marseille, Laboratoire de Santé Publique, Faculté de Médecine, Marseille, ²Service de Pharmacologie, CHU Timone, Marseille, & ³CEIP de Lyon, Centre Antipoison, Centre de Pharmacovigilance, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region

X. Thirion ^{a,*}, V. Lapiere ^b, J. Micallef ^{a,d}, E. Ronflé ^b, A. Masut ^b, V. Pradel ^a, C. Coudert ^b, J.C. Mabriez ^c, J.L. Sanmarco ^a



Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network

Elisabeth Frauger^a, Vanessa Pauly^b, Vincent Pradel^{a,b}, Frank Rouby^a,
Jocelyne Arditti^c, Xavier Thirion^b, Maryse Lapeyre Mestre^d,
Joëlle Micallef^{a*}

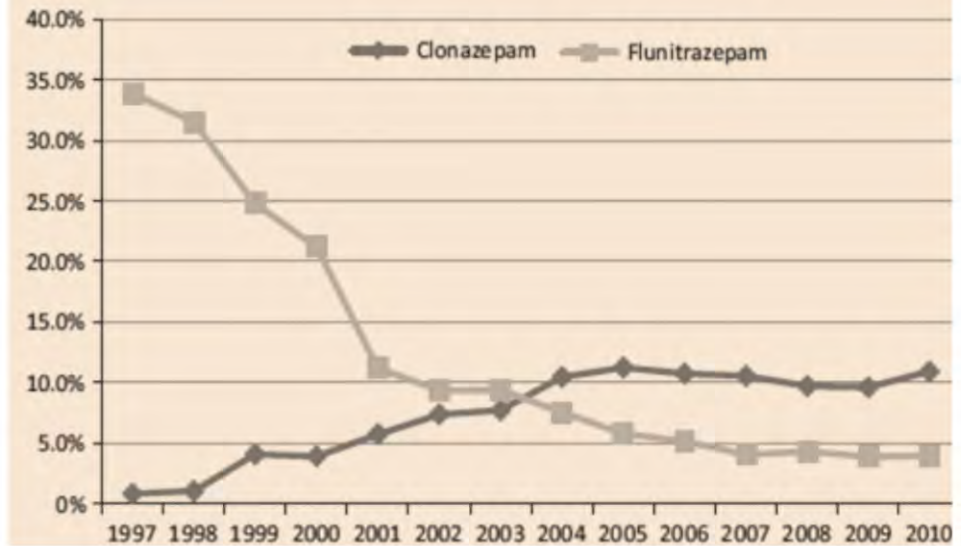
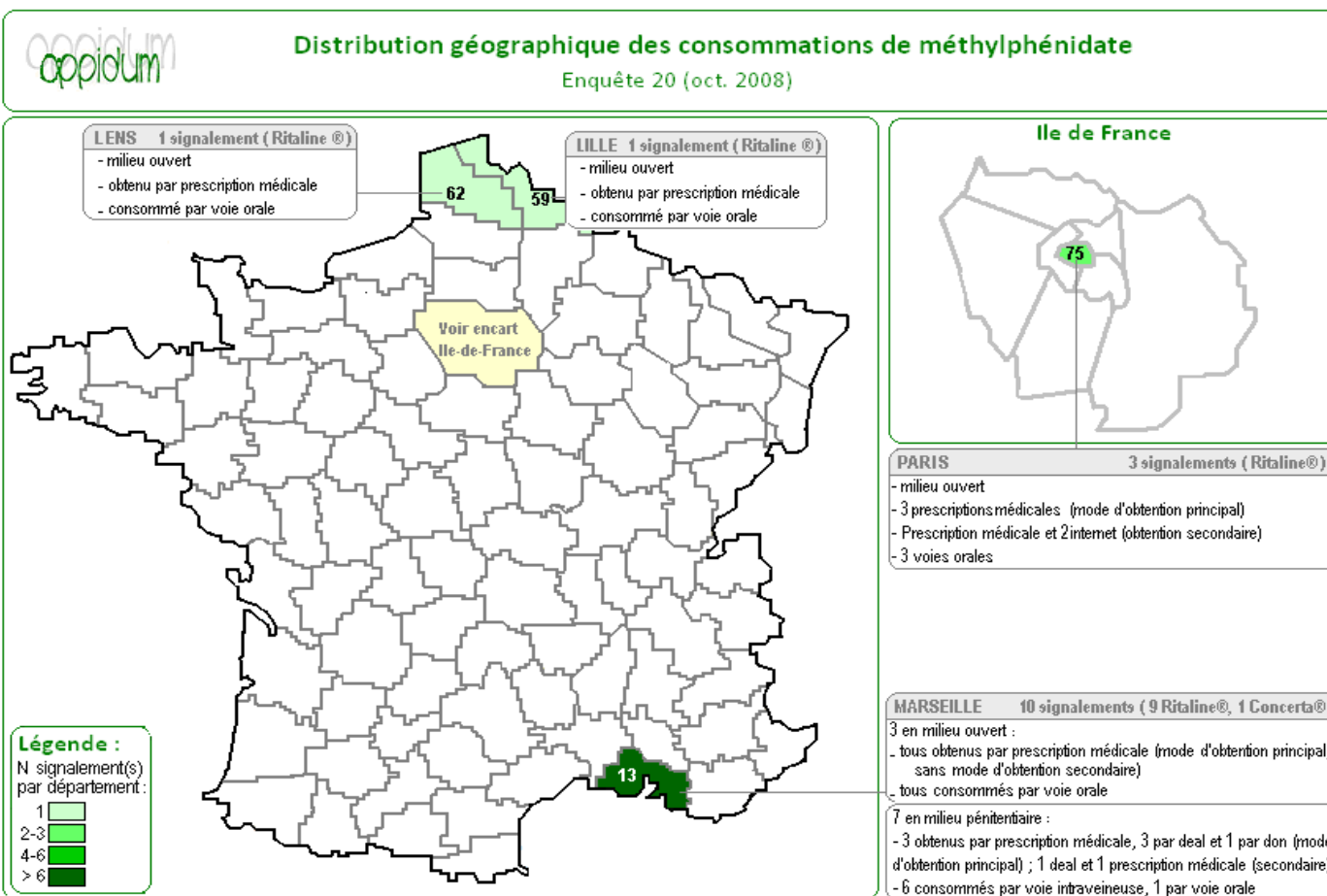


Table II Modalities of consumption of the most reported benzodiazepines and benzodiazepine-like in OPPIDUM study 2006.

	DD ^a > 2RDD ^b , (%)	Concomitant alcohol use, (%)	Illegal acquisition, (%)	Abuse/dependence, (%)	Withdrawal symptoms, (%)
Bromazepam (<i>n</i> = 150)	1	35	17	51	52
Oxazepam (<i>n</i> = 143)	4	33	13	59	53
Diazepam (<i>n</i> = 122)	4	43	23	58	48
Clonazepam (<i>n</i> = 119)	12	31	23	64	56
Clorazepate dipotassique (<i>n</i> = 116)	1	24	17	54	50
Zopiclone (<i>n</i> = 106)	1	11	3	38	51
Alprazolam (<i>n</i> = 96)	0	26	8	47	51
Zolpidem (<i>n</i> = 68)	9	15	3	36	34
Flunitrazepam (<i>n</i> = 57)	40	38	47	82	69

Un exemple d'investigation d'un phénomène « émergent » en addictovigilance : à propos du méthylphénidate

Ioëlle Micalle¹, Elisabeth Frauer¹, Aurore Palmaro², Ouentin Boucherie¹ et Maruse Laveure Mestre²



ET LES OPIOIDES ANTALGIQUES ?

Drug and Alcohol Dependence 126 (2012) 13–20



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcdep



Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France

V. Pauly^a, V. Pradel^{a,b}, L. Pourcel^c, S. Nordmann^b, E. Frauger^b, M. Lapeyre-Mestre^c,
J. Micallef^b, X. Thirion^{a,*}

^a Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Marseille (PACA-Corse)-Centre Associé, Laboratoire de Santé Publique, Faculté de médecine EA 3279, 37 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France

^b Centre d'Evaluation de la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Marseille (PACA-Corse) Fédération de Pharmacologie et de Toxicologie, CHU Timone, Marseille, France et UMR 6193 CNRS-Université de la Méditerranée, Marseille, France

^c Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance CEIP-Addictovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, CHU, UMR INSERM 1027, Equipe de Pharmacodépendance, Université de Toulouse, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

Table 1

Results obtained for opioid drugs using the indicators from three data bases for the period 2006–2008.

Name of the drug	GHIS data		Doctor shopping method		JOSIAP survey			OPPIDUM survey										
	Reimbursement quantities (millions of DDD)		Doctor shopping		Forged prescriptions			Population supervised in care centers dedicated to drug dependence										
	Millions of DDD reimbursed	Rank of the drug	Doctor shopping indicator (%)	Rank for doctor shopping indicator	n	Number of forged prescriptions/ million of DDDs reimbursed ^a	Rank for the Ratio of forged prescriptions	Number of consumers in the OPPIDUM survey	Illegal acquisition	Suspicion of abuse/dependence	IV ^b route ^c	Nasal route ^c	Number of consumers in the OPPIDUM survey	Illegal acquisition	Suspicion of abuse/dependence	IV ^b route ^c	Nasal route ^c	
Analgesic opioids																		
Dextropropoxyphene	547.3	1	0.4%	11	33	0.06	10	9	1	11%	5	5	56%	8	0	0%	0	0%
Tramadol	327.5	2	0.6%	10	22	0.07	9	16	2	13%	4	11	69%	4	0	0%	0	0%
Codeine combinations	209.5	3	1.7%	6	55	0.26	7	33	7	21%	2	28	85%	1	1	3%	0	0%
Fentanyl	90.2	5	0.7%	9	7	0.08	8	9	0	0%	8	7	78%	3	0	0%	0	0%
Morphine	54.6	6	6.2%	2	65	1.19	3	191	96	50%	1	151	79%	2	106	60%	13	7%
Oxycodone	6.9	8	1.9%	5	4	0.58	5	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hydromorphone	2.2	9	1.1%	7	0	0.00	11	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dihydrocodeine	1.9	10	0.9%	8	4	2.08	1	14	0	0%	7	9	64%	5	0	0%	0	0%
Analgesic buprenorphine	1.2	11	3.9%	3	1	0.85	4	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Opiate maintenance treatment opioids																		
Maintenance buprenorphine	96.1	4	12.5%	1	154	1.60	2	4741	651	14%	3	2874	61%	6	427	9%	493	10%
Methadone	42.4	7	3.3%	4	17	0.40	6	6445	367	6%	6	3644	57%	7	6	0.1%	4	0.1%

%, in the indicators taken from the OPPIDUM survey results expressed as n divided by the total number of individuals taking each given drug in the Oppidum Survey.

^a Gives the ratio of forged prescriptions.

^b IV, intravenous.

^c Ranks for IV and nasal route are not shown because few drugs were concerned with this route of administration.

UN OBSERVATOIRE NATIONAL DES ANTALGIQUES OPIOIDES



consommateurs d'antalgiques opioïdes

Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis

V. Pauly · M. Lapeyre-Mestre · D. Braunstein ·
M. Rueter · X. Thirion · E. Jouanjus · J. Micallef

Received: 16 June 2014 / Accepted: 10 November 2014 / Published online: 20 November 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract

Introduction Prescription drug abuse and dependence is a widespread phenomenon in many countries. The use of disproportionality measures in drug abuse surveillance is rarely performed.

Purpose The aim of this study is to determine the occurrence of signals of abuse and dependence for different psychoactive drugs in real-life settings.

Methods Disproportionality analysis was realised from a database specifically constructed for the monitoring of drug abuse and dependence. This database provides information on approximately 5000 patients and 8000 consumption modalities for more than 100 distinct psychoactive medications

for 2010 and 2011. Proportional reporting ratio (PRR) was computed in two population groups: subjects under an opiate maintenance treatment (OMT) versus those not under OMT, and focused on four types of behaviours: abuse and dependence, illegal acquisition, diverted route of administration and concomitant alcohol use.

Results Among the 100 psychoactive drugs for which a signal could be detected, those presenting the highest signals were the following: flunitrazepam, clonazepam, methylphenidate, ketamine, morphine sulfate, codeine and buprenorphine.

Conclusions The present study shows an innovative application of disproportionality measures for drug abuse monitoring based on two cross-national, annual studies. The disproportionality analysis provided the opportunity to reveal and compare the magnitude of signals between 100 psychoactive drugs. This approach helps to compare the magnitude of abuse and dependence behaviours for a large number of drugs, and allows prioritizing actions in a context where such events are usually underreported.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00228-014-1783-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

V. Pauly · X. Thirion
Laboratoire de Santé Publique EA 3279, Faculté de Médecine Centre
d'Évaluation de la Pharmacodépendance-Auditovigilance
(CEIP-A) de Marseille (PACA-Corse) Associé, Aix Marseille
Université, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Keywords Signal detection · Drug abuse ·
Disproportionality · PRR

MIEUX CONNAÎTRE LES MODALITES DE CONSOMMATIONS

2 - PRODUIT de SUBSTITUTION ou PRODUIT ILLICITE ou MEDICAMENT

Nom : _____ **Forme Galénique** (cp, gélule, sirop, ampoule...): _____ Réservé

Fréquence des prises et Quantité moyenne par prise et par jour (Les quantités ne concernent que les médicaments)

Occasionnelle
 Hebdomadaire
 Quotidienne → Si quotidien, préciser la Posologie totale journalière (mg/j) = _____

Voie d'administration	Début de consommation	Mode d'obtention	
(Plusieurs choix possibles)	<input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines	Principal (1 seul choix)	Secondaire (1 seul choix)
<input type="checkbox"/> Orale	<input type="checkbox"/> Quelques mois	Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé)	<input type="checkbox"/> Quelques années	Prescription médicale <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé)	→ Préciser l'année de début _____	Fausse ordonnance <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Intra veineuse		Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Autre		Donné <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Volé <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Internet <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Autre	<input type="checkbox"/>
Augmentation de la dose depuis 6 mois <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Effet recherché (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté	
Prise concomitante d'alcool <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Modalités d'usage (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance	
Commentaire _____			

Voie d'administration détournée

Mode d'obtention illégal

Alcool concomitant

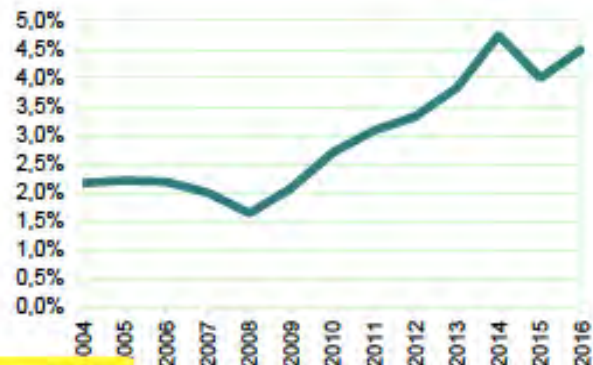
Abus/dépendance

les analgésiques opioïdes

Evolution du nombre de consommateurs

Abus/dépendance

Médicament	Nb de fiche/Nb total de fiche	PRR	IC95%
Oxycodone	9/10	6,3	5,1 7,9
clonazepam	27/34	5,7	4,7 6,8
Codéine	22/29	5,4	4,4 6,7
trihexiphenidyle	25/35	5,1	4,1 6,3
Méthylphéniolate	20/28	5,1	3,9 6,5
oxazepam	162/287	4,6	4 5,1
bromazepam	63/110	4,2	3,6 5
diazepam	185/368	4,1	3,6 4,6
fentanyl	4/7	4	2,1 7,6
tramadol	15/27	3,9	2,8 4,0
lorazepam	8/15	3,8	2,3 6,1
morphine	84/169	3,7	3,2 4,4



Obtention illégale

Médicament	Nb de fiche/Nb total de fiche	PRR	IC95%
méthylphéniolate	20/28	5,2	4 6,5
clonazepam	23/34	4,9	3,8 6,2
Morphine	105/169	4,8	4,2 5,5
trihexiphenidyle	22/35	4,5	3,5 5,9
nefopam	3/5	4,2	2,1 8,7
oxycodone	5/8	3,5	1,9 6,6
oxazepam	67/287	1,7	1,4 2,1
bromazepam	25/110	1,6	1,1 2,3
diazepam	69/368	1,4	1,1 1,6
BHD	194/1098	1,3	1,1 1,5
Methadone	256/2689	0,6	0,48 0,63

Voie détournée

Médicament	Nb de fiche/Nb total de fiche	PRR	IC95%
kétamine	40/41	14,2	4,6 25,3
Morphine	126/165	12,5	11 14
méthylphéniolate	19/28	9,1	7 11,9
BHD	276/1098	5,8	5 6,8
Zolpidem	11/119	1,27	0,7 2,2

Alcool concomitant

Médicament	Nb de fiche/Nb total de fiche	PRR	IC95%
Acamprosate	6/11	2,7	1,5 4,6
Clonazepam	15/34	2,2	1,5 3,2
trihexiphenidyle	13/35	1,8	1,2 2,8
Morphine	58/169	1,7	1,4 2,1



QUE RETENIR

1- UNE AUGMENTATION RÉCENTE (depuis 2009) et CONSTANTE DANS OPPIDUM

2- DES PROBLEMATIQUES IDENTIFIEES

Usage hors douleur (Recherche d'effets positifs)

Usage par voie intraveineuse (Oxycodone)

Usage comme Médicament de Substitution aux opiacés (Oxycodone)

Des médicaments « *très encadrés* » et pourtant accessible (Marché de rue)

Dépendance Primaire

3- SITUATIONS CLINIQUES et PHARMACOLOGIQUES « à risque »

Oxycodone

Potentiel de dépression respiratoire supérieur à la morphine

- i) puissance pharmacodynamique,
- ii) pharmacocinétique – oxymorphone

Table 4 Change in minute volume from baseline in patients receiving placebo, morphine, or varying doses of oxycodone, and the time at which naloxone was first administered. Values are number or mean (SD).

	Saline (n = 6)	Morphine 0.1 mg.kg ⁻¹ (n = 12)	Oxycodone (n = 12)		
			0.05 mg.kg ⁻¹ (n = 12)	0.1 mg.kg ⁻¹ (n = 12)	0.2 mg.kg ⁻¹ (n = 10)
Naloxone given	0	3	9	12	10
Change in minute volume from baseline; %	+0.97 (5.9)	-22.6 (10.4)	-53.3 (27.2)	-74.4 (12.9)	-88.6 (13.5)
p value	0.71	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Time at which first dose of naloxone was given; s	—	275 (18)	100 (32)	93 (27)	67 (20)

Lapeyre Mestre M. Rapport National d'Addictovigilance Oxycodone 1998-2016. <http://ansm.sante.fr/>

Chang et al. A comparison of the respiratory effects of oxycodone versus morphine: a randomised, double-blind, placebo-controlled investigation. *Anaesthesia*. 2010

Oxycodone

- i) puissance pharmacodynamique,
- ii) pharmacocinétique – oxymorphone
- iii) **Potentialisation avec l'alcool**

Influence of Ethanol on Oxycodone-induced Respiratory Depression

A Dose-escalating Study in Young and Elderly Individuals

Rutger van der Schrier, M.D., Margot Roozekrans, M.D., Erik Olofsen, M.Sc., Leon Aarts, M.D., Ph.D., Monique van Velzen, Ph.D., Merijn de Jong, B.Sc., Albert Dahan, M.D., Ph.D., Marieke Niesters, M.D., Ph.D.

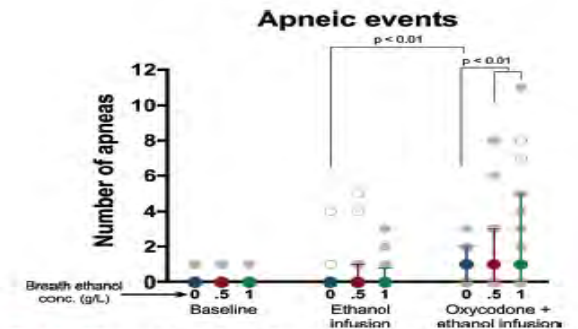


Fig. 3. Effect of 0, 0.5, 1 g/l ethanol (breath concentration), 20 mg oxycodone immediate release tablet, and their combination on apneic events. *Open circles* are the data from the young subject population, *closed gray circles* from the elderly population. *Blue* data points are median values \pm interquartile range (IQR) at a breath ethanol concentration of 0 g/l; *red* data points are median values \pm IQR at a breath ethanol concentration of 0.5 g/l; *green* data points are median values \pm IQR at a breath ethanol concentration of 1 g/l.

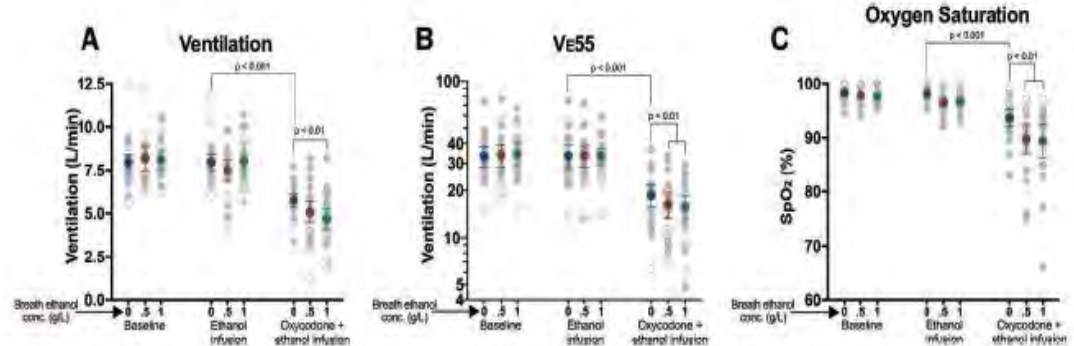


Fig. 4. Effect of 0, 0.5, 1 g/l ethanol (measured breath concentration), 20 mg oxycodone immediate release tablet, and their combination on minute ventilation (A), VE55 (B), and oxygen saturation (C). *Open circles* are the data from the young subject population, *closed gray circles* from the elderly population. *Blue* data points are mean values \pm SD at a breath ethanol concentration of 0 g/l; *red* data points are mean values \pm SD at a breath ethanol concentration of 0.5 g/l; *green* data points are mean values \pm SD at a breath ethanol concentration of 1 g/l. SpO_2 = oxygen saturation measured by pulse oximetry.

Van der Schrier et al. Influence of Ethanol on Oxycodone-induced Respiratory Depression: A Dose-escalating Study in Young and Elderly Individuals. *Anesthesiology*. 2017