

[See page **5** of this document for the English version of this communication.]
[Refiérase a la página **5** de este documento para la versión en inglés del comunicado]

Carta Circular # MC22-058-CG

Fecha: 14 de junio de 2022

A todas las Farmacias Participantes

Asunto: MC-Rx Te Informa - Programa de Control de Calidad - Volumen 55 - Mayo 2022 - Serie Informativa: Interacciones entre medicamentos: Uso de opioides y benzodiazepinas.

Estimado proveedor:

Queremos compartir con usted el **Volumen 55 – Mayo 2022** de nuestra publicación **MC-Rx Te Informa**. Este volumen es parte de la **Serie Informativa: Interacciones entre medicamentos**. En esta publicación queremos orientarlos sobre el **uso de opioides y benzodiazepinas**.

Favor leer y compartir esta importante información con el personal de su farmacia.

En **MC-Rx** estamos para servirle.

Cordialmente,

Departamento de Servicios a Farmacias

¿Qué son las benzodiazepinas y los opioides?

Las benzodiazepinas son un grupo de medicamentos recetados para tratar ansiedad, insomnio, convulsiones entre otras condiciones. Estos medicamentos aumentan los niveles del neurotransmisor inhibitorio GABA, desencadenando un efecto depresor en el sistema nervioso central por lo que el paciente experimenta una sensación de relajación y en algunos casos hasta de somnolencia. Algunas drogas que pertenecen a esta clase incluyen: alprazolam, clonazepam, chlordiazepoxide y lorazepam. El uso apropiado de las benzodiazepinas es a corto plazo, por ejemplo, para eventos agudos y severos de ansiedad. Su uso a largo plazo para ansiedad no es recomendado y se presta para otros efectos detrimentales en la salud del paciente. Los pacientes con enfermedades de salud mental están a mayor riesgo de desarrollar dependencia de estos agentes mientras que los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo de sufrir caídas al volverse dependientes, disminuyendo sus reflejos generando una respuesta tardía en movimientos y respuesta a estímulos externos.

Los opioides son una clase de medicamentos que producen principalmente disminución en dolor, aunque no necesariamente tratan la causa del mismo. Estos medicamentos se presentan en diversas formulaciones algunas de ellas en combinación con otros agentes. Algunos ejemplos incluyen oxicodona, oxicodona con acetaminofén, tramadol, hidrocodona y morfina. Estos agentes son mayormente utilizados para tratar episodios de dolor agudo severo y para tratar el dolor severo crónico. Estos agentes no son considerados como agentes de primera línea para el manejo de dolor ya que existen otras alternativas que se pueden considerar antes de iniciar a un paciente en algún régimen que incluya opioides. Como parte del mecanismo de acción farmacológico de estos agentes, puede presentarse una depresión respiratoria en eventos de sobredosis. Se estima que diariamente, fallecen 200 personas por causa de sobredosis con opioides. Algunos signos y síntomas en eventos de sobredosis por ingesta de opioides incluyen: somnolencia extrema, respiraciones

lentas y livianas, uñas o labios color violeta, pupilas puntiformes, pulso lento o presión muy baja.

Al evaluar los efectos farmacológicos de estos agentes debemos considerar el efecto aditivo que tienen sobre el paciente que presenta uso concurrente. Todos los pacientes están a riesgo de sufrir los efectos de una sobredosis por uso concurrente de benzodiazepinas y opioides. El utilizar esta combinación representa un peligro mayor ya que ambas clases de medicamentos tienen el potencial de sedar al paciente y suprimir su respiración, al igual que interferir con funciones y habilidades cognitivas. En el 2020, el dieciséis (16%) por ciento de las muertes por sobredosis estuvo relacionada al uso concurrente de benzodiazepinas y opioides. Además, aunque no resulte en un evento fatal, los pacientes que presentan uso concurrente de benzodiazepinas y opioides están relacionados a un mayor riesgo de visitar salas de emergencia, y ser hospitalizados por causa de una sobredosis. La siguiente lista detalla el impacto de efectos adversos causados por uso concurrente de benzodiazepinas y opioides:

1. Sedación extrema: Sensación de cansancio y somnolencia. Esta sensación puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Puede causar una disminución en la responsividad e impactar la toma de decisiones.
2. Movimiento y coordinación: El uso concurrente de benzodiazepinas y opioides impacta tanto el desempeño cognitivo como el físico. Esto representa un retraso en la coordinación entre los pensamientos y movimientos físicos, lo cual está asociado a errores y lesiones.
3. Memoria: Algunas benzodiazepinas pueden representar la pérdida temporal a corto y largo plazo de memoria. En cambio, el uso a largo plazo de opioides puede impactar negativamente la memoria.
4. Estabilidad y postura: La persona puede perder control de su estabilidad y postura. Esto está vinculado a caídas y fracturas en personas de edad avanzada.

Estrategias para Prevenir efectos adversos en uso combinado

Se debe educar a los pacientes sobre el riesgo que conlleva el uso concurrente de estos agentes y las estrategias para minimizar el impacto y asegurar uso apropiado. Se recomienda que en su visita a la farmacia los pacientes divulguen información de todos los medicamentos que utilizan, incluso aquellos que sean dispensados en otra farmacia. De esta forma el farmacéutico podrá realizar una intervención educativa tomando en consideración todos los factores que pueden resultar en un potencial evento adverso. Se debe orientar al paciente que el riesgo no está relacionado al tiempo que el paciente lleve en dicho tratamiento, y que puede aumentar según aumenta la edad del paciente. En conversación con su proveedor, el paciente puede consultar que alternativas de tratamiento representan un régimen más seguro y adecuado.

Rol del profesional de la salud

El profesional de la salud tiene un rol fundamental previniendo los eventos de sobredosis por causa del uso concurrente de opioides y benzodiazepinas. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas ingles) recomienda que los proveedores de salud eviten prescribir el uso concurrente de benzodiazepinas y opioides, siempre que sea posible. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha requerido la advertencia de seguridad “*Boxed Warning*” en las etiquetas enfatizando en los potenciales peligros asociados al uso de estas drogas.

En las farmacias, se puede identificar y evitar el uso de esta combinación que tiene el potencial de atentar contra la seguridad del paciente. Al momento de recibir una receta se recomienda lo siguiente:

1. Identificar benzodiazepinas y/o opioides que estén incluidos en la receta.
2. Estar alerta a las señales o mensajes de precaución de uso de medicamentos en los sistemas.
3. Verificar el perfil del paciente para evaluar el uso de otros medicamentos, particularmente benzodiazepinas y/o opioides.

4. Verificar la cantidad a despachar.
5. Validar la especialidad del médico que prescribe.
6. Llame al médico y asegúrese de que esté al tanto del tratamiento simultáneo con opioides/ benzodiazepinas. Eduque al proveedor sobre el peligro de esta combinación y asegúrese de que el paciente esté siendo monitoreado, especialmente al comienzo del tratamiento. Siempre documente las notas sobre lo discutido en la receta y coloque una nota en la computadora.
7. Preguntar al paciente sobre el uso de otros medicamentos (por ejemplo, medicamentos no recetados, uso de sustancias controladas). Es recomendable mantener un listado actualizado de los tratamientos que se utilizan en el perfil del paciente.
8. Preguntar al paciente si consume alcohol. Se debe educar sobre la importancia de evitar el uso de alcohol, así como evitar conducir y operar maquinaria pesada, mientras toma estos medicamentos (solos o en combinación).
9. Recomendar a los pacientes que reciben opioides que lleven consigo naloxona en todo momento, en caso de sobredosis. En adición, se debe educar a los seres queridos del paciente para que sepan cómo usarla.

El uso de programas de monitoreo estatales es de gran utilidad para identificar y prevenir eventos adversos por uso concurrente. Los programas de monitoreo (PDMP, por sus siglas en inglés) son bases de datos electrónicas que guardan información del despacho de sustancias controladas, por estado o territorio. Esta herramienta provee al profesional de salud información sobre tendencias de uso que pueden facilitar el análisis y ayudar a proveer recomendaciones puntuales. El uso de estas herramientas continúa siendo una pieza fundamental para proteger a los pacientes en riesgo.

El farmacéutico que identifica el uso en combinación de tratamiento con benzodiazepinas y opioides, debe comunicarse con el proveedor del paciente para alertar sobre el riesgo de utilizar estos medicamentos y recomendar alternativas terapéuticas que satisfagan las necesidades del paciente.

Posibles tratamientos a considerar incluyen:

Alternativas a Benzodiacepinas*	Alternativas a Opioides*
<ul style="list-style-type: none">• Psicoterapias (terapia cognitiva conductual para la ansiedad y problemas del sueño)• Terapias de relajación progresiva• Higiene del sueño• Otras clases de medicamentos<ul style="list-style-type: none">◦ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)◦ antidepresivos tricíclicos (TCA)◦ Buspirone	<ul style="list-style-type: none">• Otras clases de medicamentos<ul style="list-style-type: none">◦ Analgésicos sin receta médica (OTC, por sus siglas en inglés)◦ Analgésicos no-controlados◦ Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRI)◦ Gabapentin• Psicoterapia• Otros tratamientos<ul style="list-style-type: none">◦ Medicamentos tópicos◦ Inyecciones• Terapia complementaria<ul style="list-style-type: none">◦ Acupuntura◦ Terapia física◦ Ejercicio

* Las recomendaciones varían caso a caso ya que deben considerar la individualidad de cada paciente.

Como profesionales de la salud en el campo de farmacia, estamos llamados a proveer servicios de cuidado al paciente, según necesidades particulares, vigilando el uso correcto y eficiente

de los medicamentos. Identificar y prevenir terapias riesgosas para la salud es fundamental para la seguridad y calidad de vida de los pacientes.

Referencias:

1. CDC WONDER. Multiple Cause of Death 1999-2020. Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Health Statistics. Released December 2021. Accessed April 2022
2. <https://nida.nih.gov/drug-topics/opioids/benzodiazepines-opioids#Reference>
3. <https://nida.nih.gov/drug-topics/opioids/benzodiazepines-opioids>. CDC WONDER. Multiple Cause of Death 1999-2020. Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Health Statistics. Released December 2021. Accessed April 2022.
4. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ*. 2017;356:j760. Published 2017 Mar 14. doi:10.1136/bmj.j760
5. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2021-116/pdfs/2021-116.pdf>
6. <https://www.pharmacytimes.com/view/pharmacists-play-an-important-role-in-managing-patients-taking-opioids-with-benzodiazepines>
7. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645. doi:10.1001/jama.2016.1464
8. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdmp/index.html>
9. <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/downloads/SE19011.pdf>

Circular Letter # MC22-058-CG

Date: June 14, 2022

To All Participating Pharmacies

Subject: "MC-Rx TE Informa" – Quality Control Program - Volume 55 - May 2022 – Informative Series: Medication Interactions: Use of benzodiazepines and opioids

Dear provider:

We would like to share with you **Volume 55 – May 2022** of our newsletter "**MC-Rx Te Informa**". This volume is part of the **Informative Series: Medication Interactions**. In this publication we would like to provide guidance on use of benzodiazepines and opioids.

Please read and share this important information with your pharmacy staff.

At **MC-Rx** we are here to serve you.

Cordially,

Pharmacy Services Department

What are benzodiazepines and opioids?

Benzodiazepines are a group of medications prescribed to treat anxiety, insomnia, and seizures, among other conditions. These drugs increase the levels of the inhibitory neurotransmitter GABA, triggering a depressant effect on the central nervous system. Ultimately the patient experiences a feeling of relaxation and, in some cases even drowsiness. Drugs that belong to this therapeutic class include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, and lorazepam. Benzodiazepines are intended for short-term use such as an acute and severe anxiety event. Its long-term use for anxiety is not recommended and may lead to other detrimental effects on the patient's health. Patients suffering from mental health diseases are at higher risk of developing tolerance and physical dependence to benzodiazepines, while elderly patients are at higher risk of falls due to a delayed response in movement and response to external stimuli.

Opioids are a class of medications that primarily produce pain relief; they do not treat the cause of the pain. These medications are available in diverse formulations, many of them in combination with other agents. Examples include oxycodone, oxycodone with acetaminophen, tramadol, hydrocodone, and morphine. These agents are mostly used to treat episodes of both severe acute pain and severe chronic pain. These agents are not considered first-line agents for pain management as there are other therapeutic alternatives available before starting any regimen that includes opioids. As part of the pharmacological mechanism of action of these agents, respiratory depression may occur in overdose events. An estimated two hundred (200) people die from opioid overdoses each day. Signs and symptoms of opioid overdose events include: extreme drowsiness, slow and light breathing, violet-colored nails or lips, pinpoint pupils, slow pulse, and very low blood pressure. Providers should

consider medications to address the risk of opioid overdose (e.g. Naloxone)

To evaluate the pharmacological effects of these agents, we must consider the additive effect they have on patients with concurrent use. All patients concurrently using benzodiazepines and opioids are at risk of overdose. Using this combination can pose a greater danger as both classes of medication have the potential to sedate the patient and suppress their breathing, as well as interfere with cognitive functions and abilities. In 2020, sixteen percent (16%) of overdose deaths were related to concurrent use of benzodiazepines and opioids. In addition, even if it did not trigger a fatal event, patients who present concurrent use of benzodiazepines and opioids are associated with a higher risk of visiting emergency rooms or being admitted to a hospital due to an overdose event. The following list details the impact of adverse effects caused by concurrent use of benzodiazepines and opioids:

1. **Extreme sedation:** Feeling of tiredness and drowsiness. This feeling can occur at any time during therapy. It can generate a decrease in responsiveness and decision-making.
2. **Movement and coordination:** The concurrent use of benzodiazepines and opioids impacts both cognitive and physical performance. This represents a delay in the coordination between thought and physical movement, which is associated with errors and injuries.
3. **Memory:** Some benzodiazepines may represent temporary short-term and long-term memory loss. In contrast, long-term use of opioids can negatively impact memory.
4. **Stability and posture:** The patient may lose control of stability and posture. This is associated with falls and fractures in the elderly.

Strategies to Prevent Adverse Effects in Combined Use

Patients should be educated about 1) the risk associated with concurrent use of these agents and 2) strategies to minimize impact and ensure appropriate use. It is recommended that during the patient's visit to the pharmacy they disclose information on all of the medications they use, including those that are dispensed at another pharmacy. This will allow the pharmacist to carry out an educational intervention. The patient should be informed that the risk increases as the patient's age increases. In conversation with their provider, the patient can be consulted on which treatment alternatives represent a safer and more adequate regimen.

Role of the healthcare professional

The healthcare professional has a fundamental role in preventing overdose events due to the concurrent use of opioids and benzodiazepines. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommends that healthcare providers avoid prescribing the concurrent use of benzodiazepines and opioids whenever possible. The Food and Drug Administration (FDA) has required the Boxed Warnings in every package insert to emphasize the potential dangers associated with these drugs.

In the pharmacy setting, security issues can be identified and avoided. When evaluating a prescription, the pharmacist should:

1. Identify benzodiazepines and/or opioids in a prescription.
2. Remain vigilant to software alert messages with precautions regarding medication use.
3. Verify patient's record to assess use of other medications, particularly benzodiazepines and/or opioids.
4. Verify quantity to be dispensed.
5. Evaluate the medical specialty of the prescribing physician.

6. Call the physician and make sure they are aware of concomitant opioid/benzodiazepine treatment. Educate the provider about the dangers of this combination and make sure the patient is being monitored, especially during the early course of treatment. Always document notes on the prescription and patient profile in the processing software.
7. Ask the patient about the use of other medications (e.g., non-prescription drugs, use of controlled substances). It is recommended to keep an updated list of the medications used in the patient profile.
8. Ask the patient about alcohol consumption. Education should be tailored to address the importance of avoiding alcohol consumption, as well as avoiding driving and operating heavy machinery while taking these medications (alone or in combination).
9. Advise patients receiving opioids to carry naloxone at all times, in case of overdose. In addition, the patient's relatives should be educated on how to use it.

The use of state monitoring programs is very useful to identify and prevent adverse events due to concurrent use. A prescription drug monitoring program (PDMP) is an electronic database that tracks controlled substance prescriptions in a state. PDMPs can provide health authorities timely information about prescription pattern and continue to be among the most promising state-level interventions to improve opioid prescribing, inform clinical practice, and protect patients at risk. PDMPs have led to changes in prescribing behaviors, identification of multiple providers by patients, and decreased substance abuse-related hospital admissions. States have implemented various ways to make PDMPs easier to use and accessible.

Also, the pharmacist that identifies use in combination of benzodiazepines and opioids, should alert the physician of the risks related to using these medications and recommend therapeutic alternatives that meet the patient's needs.

Alternatives include:

Benzodiazepine Alternatives*	Opioid Alternatives*
<ul style="list-style-type: none">• Psychotherapies (Cognitive Behavioral Therapy for anxiety and sleep problems)• Progressive relaxation therapies• Sleep hygiene• Other drug classes<ul style="list-style-type: none">◦ Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)◦ Tricyclic antidepressants (TCAs)◦ Buspirone	<ul style="list-style-type: none">• Other drug classes<ul style="list-style-type: none">◦ Over The Counter (OTC) pain relievers◦ Non-controlled analgesics◦ Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)◦ Gabapentin• Psychotherapy• Other treatments<ul style="list-style-type: none">◦ Topical medications◦ Injections• Complementary therapy<ul style="list-style-type: none">◦ Acupuncture◦ Physical therapy◦ Exercise

* Alternatives may vary on an individual basis.

As healthcare professionals in the pharmacy setting, we are called to provide patient care services, identify particular needs, and monitor the correct and efficient use of medications. Identifying and

mitigating risk via therapy optimization are essential pharmacist functions that promote the safety and quality of life of our patients.

References:

1. CDC WONDER. Multiple Cause of Death 1999-2020. Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Health Statistics. Released December 2021. Accessed April 2022
2. <https://nida.nih.gov/drug-topics/opioids/benzodiazepines-opioids#Reference>
3. <https://nida.nih.gov/drug-topics/opioids/benzodiazepines-opioids>. CDC WONDER. Multiple Cause of Death 1999-2020. Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Health Statistics. Released December 2021. Accessed April 2022.
4. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ*. 2017;356:j760. Published 2017 Mar 14. doi:10.1136/bmj.j760
5. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2021-116/pdfs/2021-116.pdf>
6. <https://www.pharmacytimes.com/view/pharmacists-play-an-important-role-in-managing-patients-taking-opioids-with-benzodiazepines>
7. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645. doi:10.1001/jama.2016.1464
8. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdmp/index.html>
9. <https://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNMattersArticles/downloads/SE19011.pdf>