



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



CatSalut

Servei Català
de la Salut

Interaccions farmacològiques

XIX JORNADES D'ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA - 2019

Opioïdes + benzodiazepines Opioïdes + gabapentina/pregabalina **“Amistats perilloses”**

“L’epidèmia d’opioides”



El Médico ^{20 años}
Interactivo

NOTICIA DEL DÍA NACIONAL INTERNACIONAL SOC. CIENTÍFICAS INDUSTRIA OTRAS NOTICIAS ÁREAS CLÍNICAS FO

En España no hay riesgo de epidemia de opioides como ocurre en EE. UU.

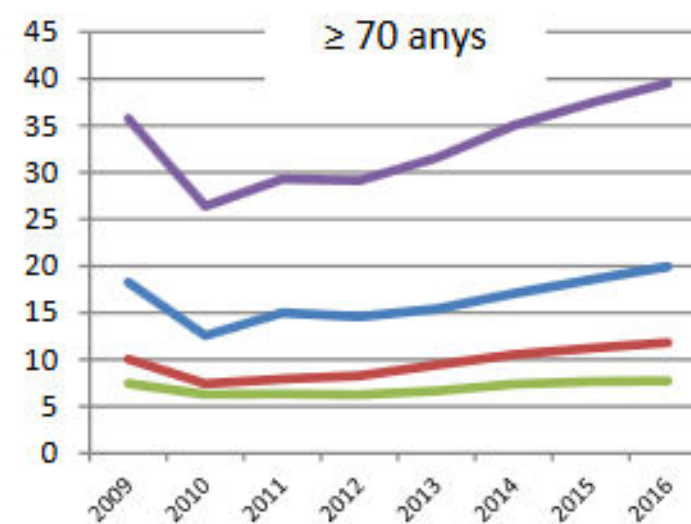
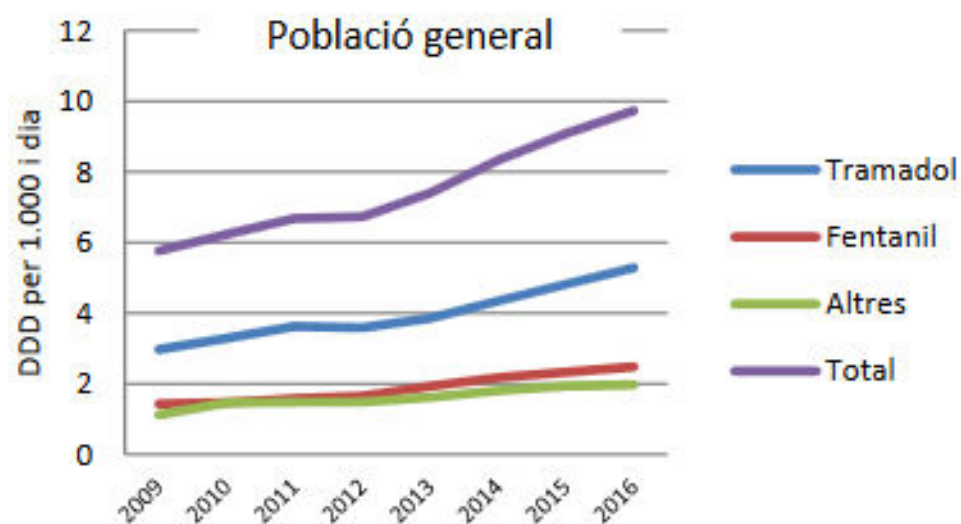
El sistema de prescripción español es mucho más garantista que el americano

Eva Fariña | 24 - junio - 2019 1:30 pm

XIX JORNADES D'ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA - 2019

Consum d'opioides a Catalunya

L'any 2016, **481.905 persones** (6,4% de la població) van rebre una o més prescripcions d'un fàrmac opioide (**65,3%** dones i 34,7% homes):



* Dades de l'informe "Riscos associats a l'ús concomitant d'opioides i benzodiazepines", desembre 2017. Fundació Institut català de farmacologia.

Tractament del dolor amb opioides

- Pilar del tractament simptomàtic de molts tipus de dolor agut i del dolor crònic oncològic.
- Ús d'opïoides controvertit en dolor crònic no oncològic (DCNO).*
- **Amistats perilloses:**
 - Opiïoide fort + Gabapentinoide.
 - Opiïoide fort + BDZ.

* Servei Català de la Salut. Regió Sanitària de Barcelona: Abordatge del dolor crònic no oncològic; 2016. Disponible a:
http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf

Opioide + gabapentinoide

- **Gabapentinoides** pel dolor:
 - **Dolor neuropàtic** → eficàcia modesta, alternativa a antidepressius tricíclics, en monoteràpia.
 - **Altres tipus de dolor** → evidència molt feble.
- **Opioides + GABA**: dades limitades d'eficàcia respecte de la monoteràpia

Eficàcia



Seguretat

- Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD007938.
- Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076.
- Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943.

Opioide + gabapentinoide

Risc de mort relacionada amb els opioïdes: increment del **50% - 150%** (dependent de dosi, **més risc amb pregabalina**):

- Suma d'efectes depressors.
- Increment absorció gabapentinoides per alentiment transit intestinal.
- Sedació intensa, depressió respiratòria, mort.

Pregabalin/Lyrica reclassified to a class C drug

By Kelly Bonner
BBC News NI

1 April 2019

f t e Share



Pregabalin, also known by the brand name Lyrica, is an anti-epileptic drug sometimes prescribed for chronic pain

A prescription drug linked to 33 deaths in 2017 in Northern Ireland will now be treated as a class C drug.

- Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W (2017) Gabapentin, opioïdes, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med* 14(10): e1002396. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>
- Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(10):732-4.

Opioide + BZD

- BDZ sovint per tractar comorbiditats associades al dolor crònic.
- La combinació Opioide + BDZ:
 - Efecte sedatiu additiu.
 - Increment risc de caigudes i fractures de maluc.
 - Deteriorament cognitiu.
- Augment del risc de sobredosis per opioïdes (fins a un 80%) i risc de mort per sobredosi d'opioïdes (OR: 3,86).

- 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.
- Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*. 2015;350:h2698

Opioide + BZD

- Durant el 2n trimestre de 2017, 62.206 persones (0,8% de la població) van rebre de manera concomitant un opioide i un hipnosedant.
- Un 3,8% dels ≥ 70 anys va fer ús simultani de com a mínim un opioide i un hipnosedant. La prevalença d'aquest ús concomitant va ser més alta en les dones i també com més avançada era l'edat.

** Dades de l'informe "Riscos associats a l'ús concomitant d'opioides i benzodiazepines", desembre 2017. Fundació Institut català de farmacologia.*

Argumentari de l'indicador: Ús concomitant d'opioides i benzodiazepines o gabapentina/pregabalina

Àrea del Medicament
17 de maig de 2019
Versió 01

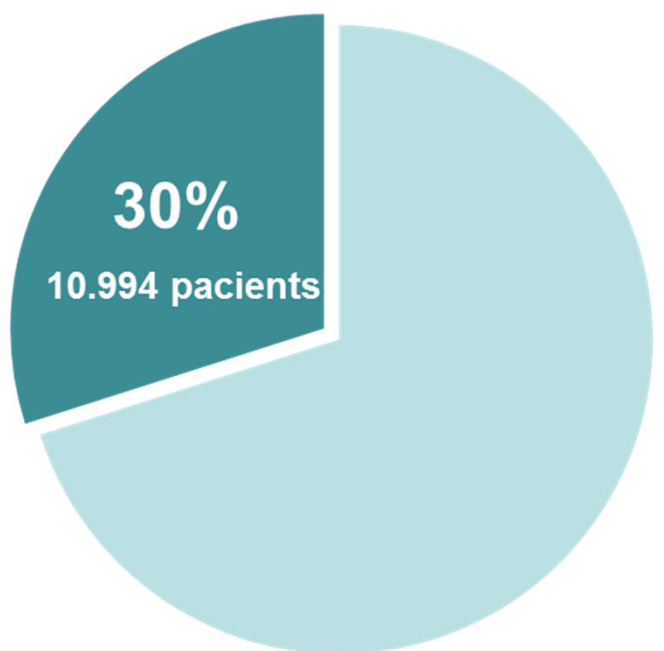
 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 **CatSalut**
Servei Català
de e-Salut

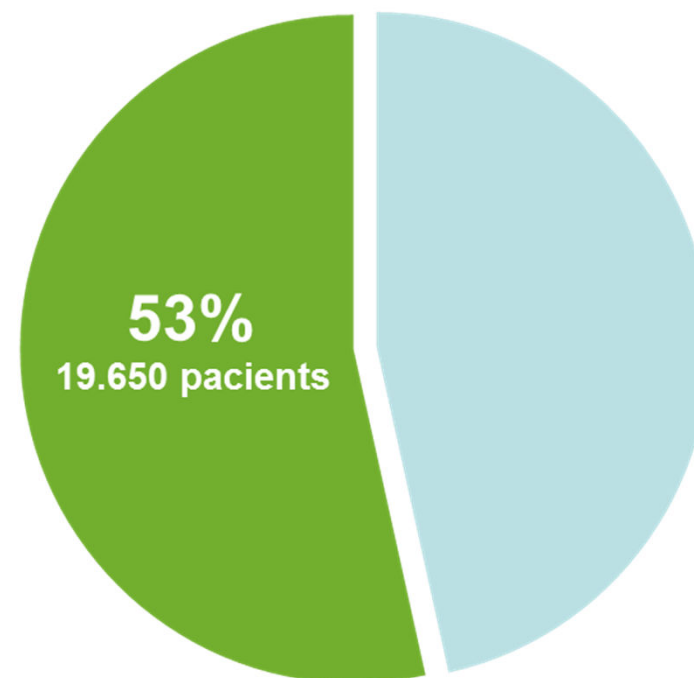
https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/catsalut-entitats/atencio-primaria/argumentari-opioids-BDZ-GABA-2019.pdf

Com estem a Catalunya actualment?

Pacients no oncològics, no MACA



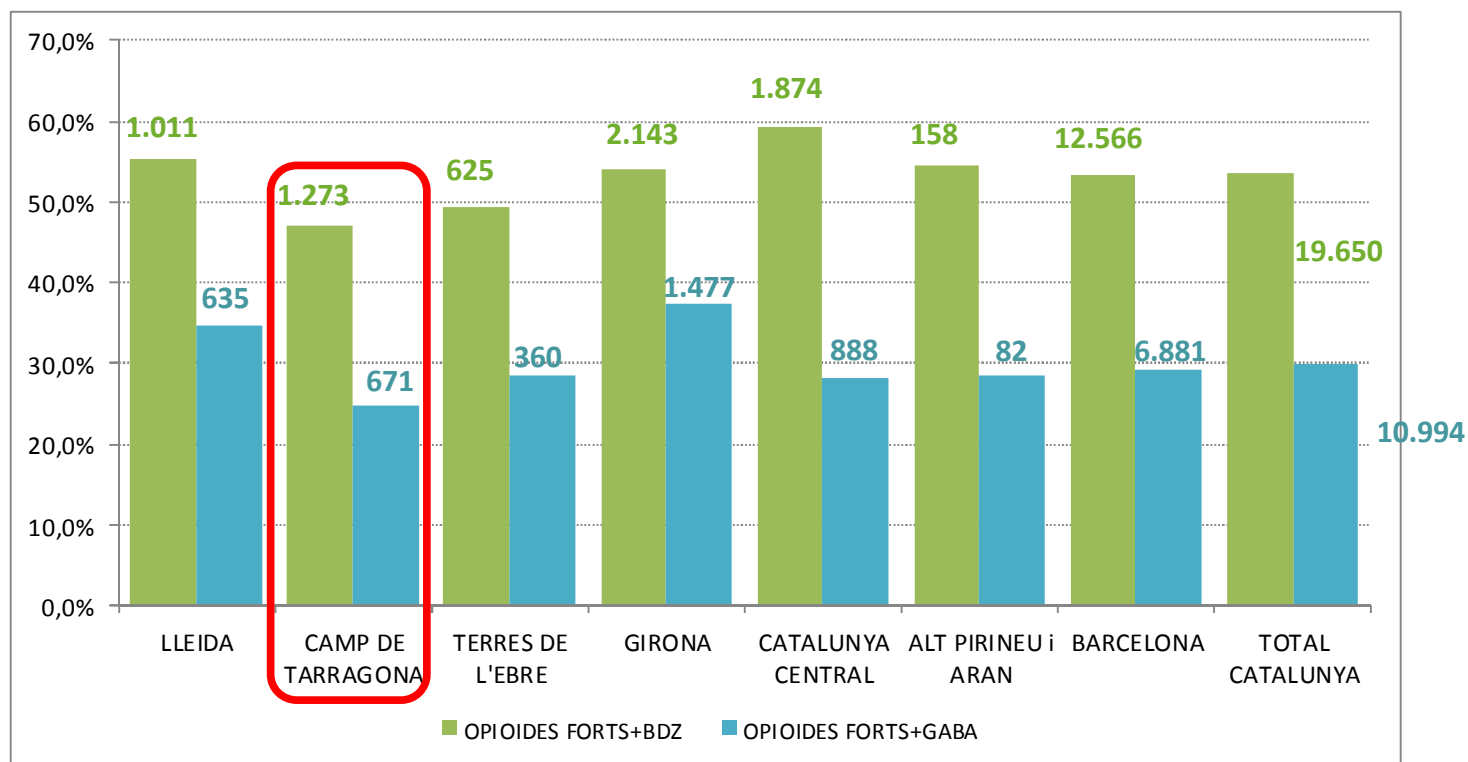
■ Opioides forts
■ Opioides forts + gabapentina o pregabalina



■ Opioides forts ■ Opioides forts + BDZ

** Dades octubre 2019, fitxer de prestació farmacèutica.*

“Amistats perilloses”



* Dades octubre 2019, fitxer prestació farmacèutica

Percentatge (i nombre) de pacients del total de pacients no oncològics i no MACA tractats amb opioïdes que reben tractament concomitant amb BDZ ó gabapentinoide

5 Missatges clau

1. Evitar tractaments amb BDZ a llarg termini.
2. Evitar BDZ com a coadjuvants del dolor.
3. Limitar l'ús de gabapentinoides al dolor neuropàtic, avaluant eficàcia i seguretat de forma periòdica.
4. Considerar la retirada dels gabapentinoides si s'ha d'iniciar un opioide.
5. Limitar aquestes combinacions en població anciana.



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



CatSalut

Servei Català
de la Salut

Roser Vives (Gerència Harmonització)

Roser.vives@catsalut.cat

Rita Puig (Divisió acció territorial del medicament)

rpuigs@catsalut.cat

Mónica Muñoz (Farmacèutica Grup Sagessa Salut)

monica.munoz@grupsagessa.com

Mar Cervera (Farmacèutica Grup Sagessa Salut)

mar.cervera@grupsagessa.com





International Association for the Study of Pain
IASP
Working together for pain relief

PAIN
CLINICAL
UPDATES

VOL XXIII • NO 6 • NOVEMBER 2015

Warnings Unheeded: The Risks of Co-Prescribing Opioids and Benzodiazepines

"Opioid analgesics should be used with caution when combined with CNS depressant drugs."¹

— Prescribing information and package insert for Percocet®, Endo Pharmaceuticals

opioid maintenance therapy for opioid dependence in the VA health-care system, with an estimated 13% and 20% of patients receiving methadone and buprenorphine, respectively.

Table 1

Opioid and benzodiazepine interactions: potential mechanisms of action in overdose

Metabolic drug-drug interactions

Altering parent drug concentrations

Altering active metabolite concentrations

Genetic differences in sensitivity

Changes in drug transport (e.g., p-glycoprotein)

Muscle relaxant effects in throat/airway

Exacerbation of sleep apnea

Loss of tolerance (e.g., interrupted therapy)

Table 2

Drug metabolism mediated by cytochrome P450 (CYPs)

Opioid Analgesics

Oxycodone **3A4**, 2D6
oxymorphone (2D6)

Hydromorphone **3A4**, 2D6

Morphine **3A4**, 2C8

Codeine **3A4**, 2D6
morphine (2D6)

Tramadol **3A4**, 2D6
o-desmethyiltramadol (2D6)

Methadone **3A4**, 2B6, 2D6, 1A2

Fentanyl **3A4**

Hydrocodone **3A4**, 2D6
hydromorphone (2D6)

Buprenorphine **3A4**, 2C8
norbuprenorphine (3A4)

Benzodiazepines

Alprazolam **3A4**, 3A5
α-hydroxyalprazolam (3A4)
4-hydroxyalprazolam (3A5)

Midazolam **3A4**, 3A5, 3A3
α-hydroxymidazolam (3A4)

Triazolam **3A4**

Diazepam **3A4**, 2C19
desmethyldiazepam (2C19)

Clonazepam **3A4**, 2C19

Commonly prescribed opioid and benzodiazepine medications are listed along with the P450 CYP enzymes involved in hepatic metabolism of each compound. *Active metabolites are listed in italicized text underneath the parent drug (when applicable).* P450 CYP3A4 is highlighted in blue throughout the table to highlight this common metabolic pathway. This table was adapted from several comprehensive sources.³⁷⁻⁴²

¿qué hacer?

- Alternativas que no se metabolicen por la vía CYP450:
Lormetazepam y Lorazepam.
- Si es para ansiedad mejor Lorazepam, el Lormetazepam es inductor del sueño.
- Si es por insomnio de conciliación: Lormetazepam.
- Si es por insomnio de despertarse frecuentes: Lorazepam.

FDA: precaución con el uso simultáneo de benzodiazepinas y opioides

Se agrega en el prospecto de todas las benzodiazepinas una advertencia recuadrada recordando que el uso concomitante con opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. FDA, 16 de diciembre de 2016

[BENZODIAZEPINAS](#)[BZD](#)[COMA](#)[DEPRESIÓN RESPIRATORIA](#)[EFECTOS ADVERSOS](#)[FDA](#)[INTERACCIONES](#)[MUERTE](#)[OPIOIDES](#)

Se agrega en el prospecto de todas las benzodiazepinas una advertencia recuadrada recordando que el uso concomitante con opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

FDA, 16 de diciembre de 2016

Se han modificado los prospectos de los medicamentos que contienen alprazolam, clobazam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, temazepam y triazolam, para incorporar las siguientes precauciones:

Precauciones:

Riesgos derivados del uso concomitante con opioides:

- El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.