

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA INFORME DE EVALUACIÓN FENTANILO

<b>Principio activo</b>	<b>FENTANILO SUBLINGUAL</b>
<b>Nombre comercial y presentaciones</b>	<p>▲ <b>ABSTRAL®</b> (ProStrakan)</p> <p>100 mcg 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €)</p> <p>200 mcg 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €)</p> <p>300 mcg 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €)</p> <p>400 mcg 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €)</p> <p>600 mcg 30 comprimidos sublinguales (231,2 €)</p> <p>800 mcg 30 comprimidos sublinguales (231,2 €)</p>
<b>Excipiente de declaración obligatoria</b>	Manitol
<b>Grupo terapéutico</b>	N02AB03: Derivados de fenilpiperidina
<b>Condiciones de dispensación</b>	Receta médica de estupefaciente. Aportación reducida
<b>Procedimiento de autorización</b>	Descentralizado
<b>Fecha de comercialización</b>	Febrero 2009
<b>Fecha de evaluación</b>	Febrero 2011

### INDICACIONES <sup>1</sup>

Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado con otros medios.

Se puede considerar que los pacientes reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos si toman al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxiconona al día, 8 mg de hidromorfona al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>

Analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor  $\mu$  de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides  $\delta$  y  $\kappa$ . Su potencia analgésica es 50-100 veces mayor que la de la morfina.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

Fentanilo se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa oral y más lentamente, a través del tracto gastrointestinal donde tiene efecto de primer paso a nivel hepático e intestinal.

La absorción de la formulación de comprimido sublingual de disolución rápida tiene lugar a los 30 minutos tras la administración. No se ha estudiado la biodisponibilidad pero se estima que es alrededor del 70%. La unión a proteínas plasmáticas es del 80-85%. La semivida de eliminación es de aproximadamente 7 horas. Se metaboliza en hígado a través del CYP3A4 produciendo metabolitos inactivos como norfentanilo. El 75% de la dosis se excreta por orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y menos de un 10% como principio activo inalterado. El 9% se recupera en heces.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

El comprimido sublingual se ha de administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda. No se debe tragar sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Se debe advertir a los pacientes de que no coman ni beban nada hasta la completa disolución del comprimido sublingual. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomarlo.

La dosis inicial es de 100 mcg y la dosis óptima se determinará de forma individual mediante el ajuste ascendente monitorizando a los pacientes. Antes de ajustar la dosis de fentanilo sublingual, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

No se debe cambiar a fentanilo comprimidos sublinguales desde otras presentaciones que contengan fentanilo en una proporción de 1:1. Debido a los diferentes perfiles de absorción, se requiere un nuevo ajuste de dosis.

### Ajuste de dosis:

Inicio de la dosificación con **100 mcg**



-Se debe esperar **15-30 minutos** antes de administrar un **comprimido sublingual complementario** en caso de no obtener una analgesia adecuada.  
 -La dosis del comprimido sublingual complementario se expone en la siguiente tabla (\*)  
 -No se deben administrar más de dos comprimidos sublinguales por episodio de dolor irruptivo en el ajuste.



¿Se ha logrado un efecto analgésico adecuado?



SI



NO



\*Tabla de dosis del comprimido sublingual complementario

Dosis (mcg) del primer comprimido sublingual por episodio de dolor irruptivo	Dosis (mcg) del comprimido sublingual complementario que se toma a los 15-30 minutos después de la administración del primer comprimido, si fuera necesario
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	---

No se han evaluado dosis superiores a 800 mcg del comprimido sublingual complementario.

Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis pero los efectos adversos no son aceptables se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido sublingual de 50 mcg –no comercializado en este momento- o 100 mcg cuando sea apropiado).

Se ha determinado la dosis adecuada

Considerar la siguiente concentración más elevada para el primer comprimido en el siguiente episodio de dolor irruptivo

### **Mantenimiento:**

Una vez determinada la dosis adecuada, que puede ser de 1 o 2 comprimidos sublinguales, los pacientes deben mantener dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de 4 dosis al día (8 comprimidos).

### **Reajuste de dosis:**

-Si se cambia de manera importante la respuesta (analgesia o reacciones adversas) a la dosis ajustada, podría ser necesario un reajuste de la dosis.

-Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un período de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se cambia de opiáceo o se modifica la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis de fentanilo para tratar el dolor irruptivo.

### **Suspensión del tratamiento:**

-En pacientes que continúen con una terapia crónica con opiáceos para el dolor persistente, el tratamiento con fentanilo comprimidos sublinguales puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario el tratamiento del dolor irruptivo.

-En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de fentanilo comprimidos sublinguales a la hora de establecer una disminución gradual de la dosis de opiáceos para minimizar la posibilidad de efectos de abstinencia

## **EFICACIA CLÍNICA**

No hay estudios comparativos con otros tratamientos utilizados para el dolor irruptivo como morfina oral de liberación inmediata o fentanilo en diferentes formulaciones de inicio rápido.

La eficacia del fentanilo sublingual se ha estudiado en un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo<sup>3</sup>. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de fentanilo sublingual frente a placebo en el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes con cáncer tolerantes a opioides.

El estudio tiene tres fases:

-Fase de titulación. Duración de 2 semanas.

-Fase de valoración de eficacia. Duración de 2 semanas.

-Fase de valoración de tolerancia: extensión abierta en la que se valora la seguridad a largo plazo. Duración de 12 meses.

Se incluyeron pacientes adultos ( $\geq 17$  años) con cáncer en tratamiento con morfina oral (60-1000 mg de al día) o fentanilo en parches (50-300mcg por hora) para el dolor crónico, que tenían de 1 a 4 episodios de dolor irruptivo al día. No se permitieron cambios en el tratamiento del dolor persistente durante la fase de titulación y de valoración de eficacia.

En la fase de titulación se incluyeron 131 pacientes y se determina la dosis única eficaz de fentanilo sublingual (100, 200, 300, 400, 600, o 800mcg) para tratar un episodio de dolor irruptivo en cada uno de ellos. Completan esta fase 78 pacientes.

En la fase de valoración de eficacia se incluyeron 66 pacientes, que recibieron un total de 10 dosis de medicación en estudio, incluyendo 7 dosis de fentanilo sublingual (dosis eficaz identificada para cada paciente en la fase previa) y 3 dosis de placebo sublingual, de forma aleatorizada y ciega. Las dosis con

placebo estaban separadas por al menos una dosis de fentanilo. El intervalo entre las dosis de medicación fue de al menos 2 horas, permitiéndose medicación de rescate si el dolor irruptivo aparecía antes de las dos horas.

En la fase de evaluación de la seguridad a largo plazo participaron 72 pacientes, completándola 25.

La intensidad de dolor (PI) se midió en una escala de 11 puntos, entre 0 “no dolor” y 10 “peor dolor imaginable”. La diferencia en intensidad de dolor (PID) se calcula restando a la PI basal la PI a los 10, 15, 30, 60 min. La suma de la diferencia en intensidad de dolor (SPID) se calcula como el área bajo la curva de la PID respecto al tiempo.

La variable principal de eficacia fue la SPID entre la situación basal y los 30 min después del tratamiento (30min-SPID).

Las variables secundarias eran: SPID entre la situación basal y los 60 min después del tratamiento (60min-SPID), PID y la remisión del dolor (PR) a los 10, 15, 30, 60 min tras la administración, satisfacción global del tratamiento, empleo de medicación de rescate, porcentaje de pacientes respondedores.

La remisión del dolor se midió en una escala de 5 puntos, entre 0 “no remisión” y 4 “remisión completa”. Se consideraban pacientes respondedores los que alcanzaban una reducción de dolor  $\geq 30\%$  a los 30 min de la administración, en al menos uno de los episodios de dolor irruptivo. La satisfacción global se midió con la escala Patient Global Evaluation of Medication (PGEM) entre 1 “excelente” y 5 “pobre”.

El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar (ITT) según un análisis intermedio preespecificado (n = 61) sobre un total de 393 episodios de dolor irruptivo tratados con fentanilo sublingual y 168 tratados con placebo. La SPID a los 30 minutos después de la dosis fue significativamente mayor con fentanilo sublingual que con placebo (49,5 vs 36,6, p = 0,0004). Esta mejora significativa se mantuvo a los 60 minutos después de la dosis (143,0 vs 104,5, p = 0,0002).

Respecto a las variables secundarias, tanto la diferencia en la intensidad del dolor (PID) como la remisión del dolor (PR) mejoraron de forma significativa a los 10 min después de la dosis, manteniéndose la mejoría durante los 60 minutos de evaluación.

La satisfacción global del tratamiento fue significativamente mayor para los episodios tratados con fentanilo sublingual que con placebo (PGEM: 3,1 vs 3,6 (p= 0,0006))

El empleo de medicación de rescate fue del 11,2% de los episodios tratados con fentanilo sublingual frente a los 27,4% de los tratados con placebo.

El porcentaje de pacientes respondedores fue del 86,9% con fentanilo sublingual y de 64,9% con placebo.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

El fentanilo presenta las reacciones adversas típicas de los opioides. Las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión y shock.

En los estudios clínicos en voluntarios y pacientes se observan las siguientes reacciones:

- muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): mareos, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas, fatiga.
- frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): reacción vasovagal, hipoestusias, parestusias, hiperacusia, anomalías de la visión, depresión respiratoria, rinitis, faringitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, erupción cutánea, prurito, hipotensión ortostática, rubor, sofocos, astenia, irritación en el lugar de aplicación, depresión, anorexia, dificultad de concentración y euforia.

En el estudio<sup>3</sup> comentado en el apartado de eficacia, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (12,2%), vómitos (5,3%), somnolencia (4,6%) y cefalea (3,8%). El 73,3% (96/131) de los pacientes, incluidos los 25 que completaron 12 meses de tratamiento, informaron de al menos un evento

adverso durante el estudio. De éstos en un total de 41 pacientes (31,3%) se consideraron posible o probablemente relacionados con el tratamiento y en 17 (13%) condujeron a la suspensión del tratamiento.

En otro estudio en fase III<sup>4</sup>, abierto, no aleatorizado de 12 meses de duración, se evaluó la tolerabilidad de fentanilo sublingual. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada en severidad. Aproximadamente el 35% (49 de 139 pacientes) experimentaron al menos un evento adverso considerado posible o probablemente relacionado con fentanilo sublingual, siendo el más común las náuseas (8,6%), estreñimiento (5,8%) y somnolencia (5,8%).

#### ► **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opiodes debido al riesgo de depresión respiratoria que puede llegar a ser mortal.
- Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.

#### ► **Advertencias y precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>**

- Debe advertirse a los pacientes y a sus cuidadores de que este medicamento contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal para un niño, por lo que se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Antes de iniciar el tratamiento con fentanilo en comprimidos sublinguales, es importante que el tratamiento con opiodes de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente se haya estabilizado.
- Debido a la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves que pueden aparecer durante el tratamiento con opiodes, deberá advertirse a los pacientes y a sus cuidadores de la importancia de tomarlo adecuadamente y de las acciones a seguir en el caso de que aparezcan síntomas de sobredosis.
- Debido al riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de fentanilo, debe prestarse especial atención al ajuste de dosis en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave u otras afecciones que les predispongan a una depresión respiratoria (como miastenia gravis), ya que puede provocar insuficiencia respiratoria.
- Utilizar sólo si es estrictamente necesario en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales; así como en pacientes con lesiones craneales en los que el uso de opiodes puede enmascarar el curso clínico.
- Debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias ya existentes y en pacientes con hipovolemia e hipotensión.
- La administración repetida de opiodes como fentanilo puede inducir tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, rara vez se produce adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opiodes.
- No se han realizado estudios en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica, por lo que se recomienda precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis.
- Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si se sienten mareados, somnolientos o si tienen visión borrosa o doble mientras están tomando fentanilo comprimidos sublinguales.

#### ► **Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>**

**Embarazo:** No se ha establecido la seguridad del fentanilo, por lo que no debe utilizarse.

**Lactancia:** Se excreta por la leche materna y puede producir sedación y depresión respiratoria en el lactante.

**Población pediátrica:** No está recomendado su uso en niños ni en adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Pacientes de edad avanzada:** El ajuste de dosis debe realizarse con especial precaución, ya que pueden presentar un menor aclaramiento, prolongando la semivida del fentanilo y pueden ser más sensibles al

principio activo que los pacientes más jóvenes; por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis, si fuera necesario.

**Insuficiencia hepática o renal:** Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de ajuste de dosis, ya que puede aumentar la biodisponibilidad de fentanilo y disminuir su aclaramiento sistémico, lo que puede dar lugar a su acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides.

### ► Interacciones<sup>1</sup>

- El uso concomitante de fentanilo sublingual con inhibidores potentes del CYP3A4 como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y claritromicina o con inhibidores moderados del CYP3A4 como eritromicina, fluconazol, verapamilo y zumo de pomelo, pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo potenciando los efectos opioides; por lo que deben administrarse con precaución.
- La administración con otros agentes depresores del SNC como otros derivados de la morfina, anestésicos generales, relajantes musculares, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas y alcohol pueden aumentar los efectos depresores del SNC, pudiendo aparecer depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- No está recomendada la administración de fentanilo sublingual en pacientes que hayan recibido inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), durante las dos semanas anteriores, porque se ha descrito una potenciación grave e impredecible de los IMAO.
- No está recomendado la administración conjunta de agonistas/antagonistas opioides parciales (como buprenorfina, nalbufina, pentazocina), ya que tienen gran afinidad por los receptores opioides y con una actividad intrínseca relativamente baja y por lo tanto antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo, pudiendo inducir síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de opioides.

### ► Sobredosis<sup>1</sup>

El efecto más grave de la sobredosis es la depresión respiratoria que puede producir parada respiratoria. El tratamiento inmediato incluye la eliminación de cualquier comprimido sublingual que quede en la boca, estimulación física y verbal del paciente y valoración del nivel de conciencia. Debe establecerse y mantenerse una vía aérea, una temperatura corporal adecuada y administración parenteral de líquidos.

Debe tenerse cuidado al utilizar naloxona u otros antagonistas opioides para tratar la sobredosis en pacientes tratados de manera continuada con opioides, debido al riesgo de provocar un síndrome de abstinencia agudo

Si apareciera hipotensión grave o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia y deberá manejarse la situación con una adecuada terapia parenteral de líquidos.

En el caso de que exista rigidez muscular será necesaria la intubación endotraqueal, ventilación asistida y administración de antagonistas opioides, así como de relajantes musculares.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármacos comparadores:** MORFINA ORAL DE LIBERACIÓN INMEDIATA O FENTANILO TRANSMUCOSA (comprimidos para chupar, comprimidos bucales)

### **Eficacia: SIMILAR**

No hay estudios comparativos con otros tratamientos utilizados para el dolor irruptivo como morfina oral de liberación inmediata o fentanilo en diferentes formulaciones de inicio rápido. La eficacia de fentanilo sublingual solo ha mostrado ser superior a placebo en un estudio publicado que incluye 66 pacientes. El inicio de acción y la magnitud del efecto (medicación de rescate, pacientes respondedores ( $\geq 30\%$  a los 30 min)), parece similar a otras formulaciones de fentanilo oral transmucosa (comprimidos para chupar, comprimidos bucales).

**Seguridad: SIMILAR**

El fentanilo sublingual presenta las reacciones adversas típicas de los opioides. Debido a que los pacientes incluidos en el estudio evaluado estaban en tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor persistente, es difícil aislar los efectos adversos debidos únicamente a la administración del fentanilo sublingual.

**Pauta: SIMILAR**

El proceso de ajuste y titulación de dosis es complicado, debe estar monitorizado estrechamente y se debe educar al paciente en el uso correcto de las presentaciones, evitando la administración de dosis erróneas y la posible toxicidad.

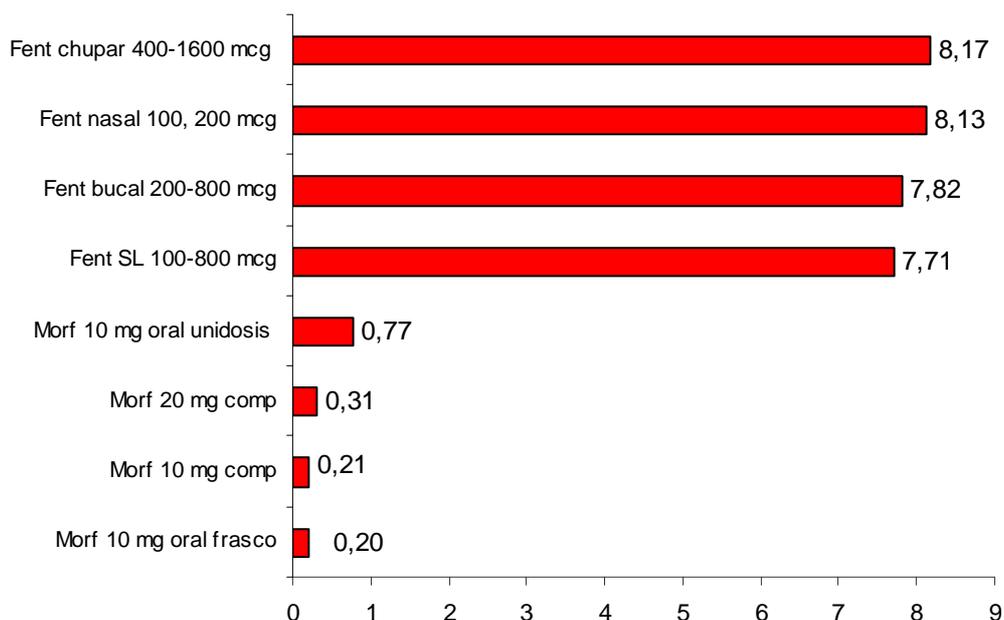
El empleo de fentanilo oral transmucosa puede ser problemático para los pacientes que experimentan sequedad de boca (xerostomía) o la mucositis oral (inflamación de la membranas de la cavidad oral).

**Coste: SIMILAR**

El coste es superior a la morfina oral y similar a otras formulaciones de fentanilo oral transmucosa y fentanilo intranasal.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología en episodio irruptivo	Coste dosis (€)
<b>Fentanilo comprimidos sublinguales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 100 mcg 10 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 200 mcg 10 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 300 mcg 10 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 400 mcg 10 comp sublinguales</li> </ul>	91,79 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mcg</li> <li>200 mcg</li> <li>300 mcg</li> <li>400 mcg</li> </ul>	9,18 €
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 100 mcg 30 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 200 mcg 30 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 300 mcg 30 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 400 mcg 30 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 600 mcg 30 comp sublinguales</li> <li>▲ Abstral<sup>®</sup> 800 mcg 30 comp sublinguales</li> </ul>	231,20 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mcg</li> <li>200 mcg</li> <li>300 mcg</li> <li>400 mcg</li> <li>600 mcg</li> <li>800 mcg</li> </ul>	7,71 €
<b>Fentanilo comprimidos para chupar</b>	Actiq <sup>®</sup> 200 mcg 3 comp para chupar (dosis de 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg)	36,69 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mcg</li> <li>400 mcg</li> </ul>	12,23 €
	Actiq <sup>®</sup> 200 mcg 15 comp para chupar (dosis de 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg)	146,52 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>600 mcg</li> <li>800 mcg</li> </ul>	9,77 €
	Actiq <sup>®</sup> 200 mcg 30 comp para chupar (dosis de 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg)	245,24 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>1200 mcg</li> <li>1600 mcg</li> </ul>	8,17 €
<b>Fentanilo comprimidos bucales</b>	Effentora <sup>®</sup> 100 mcg 4 comp bucales (dosis de 200, 400, 600, 800 mcg)	36,72 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>100 mcg</li> <li>200 mcg</li> </ul>	9,18 €
	Effentora <sup>®</sup> 100 mcg 28 comp bucales (dosis de 200, 400, 600, 800 mcg)	218,97 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>400 mcg</li> <li>600 mcg</li> <li>800 mcg</li> </ul>	7,82 €
<b>Fentanilo intranasal</b>	▲ Instanyl <sup>®</sup> 50 mcg 10 dosis pulverizador nasal (dosis de 100, 200 mcg)	102,09 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 mcg</li> <li>100 mcg</li> </ul>	10,21€
	▲ Instanyl <sup>®</sup> 50 mcg 40 dosis pulverizador nasal (dosis de 100, 200 mcg)	325,01 €	<ul style="list-style-type: none"> <li>200 mcg</li> </ul>	8,13 €
<b>Morfina oral</b>	Sevredol <sup>®</sup> 10 mg 12 comp	2,54 €	10 mg	0,21€
	Sevredol <sup>®</sup> 20 mg 12 comp	3,67 €		0,31 €
	Oramorph <sup>®</sup> 2 mg/ml 30 env unidosis 5 ml	23,04 €		0,77 €
	Oramorph <sup>®</sup> 2 mg/ml sol oral 100 ml	3,79 €		0,19 €
	Oramorph <sup>®</sup> 20 mg/ml sol oral 20 ml	7,93 €		0,20 €
	Oramorph <sup>®</sup> 6 mg/ml 30 env unidosis 5 ml	23,04 €		0,77 €

Coste tratamiento por unidad de dosificación (€)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El fentanilo es un opioide potente utilizado en clínica durante décadas dentro del tercer escalón de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su perfil de eficacia y de efectos adversos es bien conocido.

En los pacientes con cáncer es habitual la fluctuación del dolor y la aparición de exacerbaciones transitorias. Cuando estas exacerbaciones son clínicamente significativas e interrumpen un dolor de fondo que, por lo demás, está controlado y se tolera, se denominan crisis de dolor irruptivo. El dolor irruptivo se caracteriza por inicio rápido, su elevada intensidad ( $\geq 7$  en una escala de 0-10) y de corta duración (media 30 minutos)<sup>5</sup>. Evitar que aparezca el dolor irruptivo es mejor que tratarlo y para ello, es fundamental hacer una adecuada titulación de la analgesia de base. Esta maniobra reduce la frecuencia de dolor irruptivo, evita el dolor del final de la dosis y facilita el control de los episodios de dolor incidental.

Los fármacos recomendados para el dolor irruptivo son la morfina y el fentanilo de liberación inmediata<sup>6</sup>. Esta nueva formulación de fentanilo se añade a otras formulaciones orales disponibles (comprimidos para chupar, comprimidos bucales) que intentan mejorar el tratamiento del dolor irruptivo por medio de un comienzo de acción más rápido que la morfina oral de liberación inmediata.

Actualmente no hay estudios que comparen directamente las distintas formulaciones de fentanilo comercializadas. La eficacia de fentanilo sublingual solo ha mostrado ser superior a placebo en un estudio publicado. El inicio de acción y la magnitud del efecto (medicación de rescate, pacientes respondedores ( $\geq 30\%$  a los 30 min)), parece similar a otras formulaciones de fentanilo oral transmucosa (comprimidos para chupar, comprimidos bucales).

Uno de los inconvenientes de estas formulaciones es la dificultad en el ajuste de las dosis y su elevado coste. La variedad de formulaciones disponibles de fentanilo favorece la individualización de los tratamientos, lo que se convierte, al mismo tiempo, en la principal desventaja: la amplia gama de formulaciones existentes, no intercambiables entre sí, podría dar lugar a errores de dosificación.

## CONCLUSIONES

- La evidencia que soporta la eficacia de fentanilo sublingual en dolor irruptivo es escasa, únicamente un estudio frente a placebo. No hay estudios comparativos de las distintas formulaciones de fentanilo comercializadas.
- El fentanilo sublingual presenta las reacciones adversas típicas de los opioides.
- Es necesaria una fase de ajuste y titulación de la dosis efectiva para cada paciente y no es posible el intercambio 1:1 con otras formulaciones de fentanilo ya que no son equivalentes.
- El coste es superior a morfina oral de liberación inmediata, y similar al de otras formulaciones de fentanilo de liberación inmediata.

**FRASE RESUMEN:** "Esta nueva formulación se añade a las formulaciones orales de fentanilo (comprimidos para chupar, comprimidos bucales) que intentan mejorar el tratamiento del dolor irruptivo por medio de un comienzo de acción más rápido que la morfina oral de liberación inmediata"

## CALIFICACIÓN: "NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO"



*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.*

*La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.*

*Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.*



### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

### COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, Mª José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 3</p> <p>Rauck RL et al. Curr Med Res Opin 2009</p> <p>Financiado por ProStrakan</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fentanilo sublingual frente a placebo en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer.</p> <p><b>Duración:</b> Fase de eficacia: 2 semanas</p> <p>El estudio incluye también una fase de titulación previa (2 semanas) y otra de valoración de tolerancia (12 meses). Se muestran los resultados de la fase de eficacia.</p>	<p>66 pacientes</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Adultos (<math>\geq 17</math> años) con cáncer en tratamiento con morfina oral (60-1000 mg/día) o fentanilo en parches (50-300mcg/h) para el dolor crónico, con 1 a 4 episodios dolor irruptivo al día. No se permitieron cambios en el tratamiento del dolor persistente durante la fase 1 y 2. Puntuación de 0-2 en el estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes que no tenían controlado el dolor crónico, cualquier condición clínica que, en opinión del investigador, conllevara la exclusión o aumentara el riesgo de modificar el tratamiento opioide del dolor persistente, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa en los 14 días previos, o terapia de estroncio 89 en los 60 días previos.</p> <p>Se permitió terapia adyuvante para el dolor (fisioterapia o acupuntura) si se mantenía sin cambios durante el estudio.</p>	<p><b>Fase de eficacia:</b> 10 dosis de medicación, incluyendo 7 dosis de FSL (dosis eficaz identificada para cada paciente en la fase previa: 100, 200, 300, 400, 600, o 800mcg) y 3 dosis de placebo, de forma aleatorizada y ciega.</p> <p>El intervalo entre las dosis de medicación fue de al menos 2 horas, permitiéndose medicación de rescate si el dolor irruptivo aparecía antes de las dos horas.</p>	<p><b>Variable principal:</b> suma de la diferencia en intensidad de dolor (SPID) de la situación basal a los 30 min después del tratamiento (30min-SPID)</p> <p><b>VARIABLES secundarias:</b> -60min-SPID -diferencia en la intensidad del dolor (PID) a los 10, 15, 30, 60 min -remisión del dolor (PR) a los 10, 15, 30, 60 min -satisfacción global del tratamiento (PGEM) -empleo de medicación de rescate -porcentaje de pacientes respondedores (<math>\geq 30\%</math>).</p>	<p>Análisis por ITT intermedio preespecificado (n = 61) sobre un total de 393 episodios dolor irruptivo tratados con fentanilo sublingual y 168 tratados con placebo.</p> <p><b>Variable principal:</b> 30min-SPID FSL: 49,5 Placebo: 36,6 p = 0,0004</p> <p><b>VARIABLES secundarias:</b> - 60min-SPID FSL: 143,0 Placebo: 104,5 p = 0,0002 - PID 10 min: p = 0,0055 - PID 60 min: p = 0,0004 - PR 10 min: p <math>\leq</math> 0,049 - PGEM: FSL: 3,1 Placebo: 3,6 p = 0,0006 - Medicación de rescate (por episodios): FSL: 11,2 % episodios Placebo: 27,4% episodios -Porcentaje respondedores FSL: 86,9% pacientes Placebo: 64,9% pacientes</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento: 1</p> <p>Total : 5 puntos</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
		Se permitió el uso de medicación de rescate		<p><b>Seguridad:</b> Total de las tres fases (titulación, eficacia y tolerabilidad): 12 meses</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <p><b>Abandonos</b></p>	<p>En el análisis por ITT al final del estudio (n=64) el 30min- SPID y 60min-SPID fueron significativamente mayores con FSL que con placebo (<math>p \leq</math> 0,0004; datos no publicados).</p> <p><b>Reacciones adversas más frecuentes:</b> - náuseas (16/131; 12,2%) - vómitos (7/131; 5,3%) - somnolencia (6/131; 4,6%) - cefalea (5/131; 3,8%)</p> <p>suspensión del tratamiento en 17 pacientes</p>	

FSL: Fentanilo Sublingual.

SPID: suma de la diferencia en intensidad de dolor

PID: diferencia en intensidad de dolor

PR: remisión del dolor

PGEM: Patient Global Evaluation of Medication

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de Abstral®. Laboratorio ProStrakan. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70501&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultado en abril de 2011)
2. Chwieduk CM, McKeage K. Fentanyl sublingual: in breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *Drugs*. 2010;70(17):2281-2288.
3. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(12): 2877-2885.
4. Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, Dumble S, Derrick R, Howell J. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(3): 519-530.
5. Porta-Sales J, Garzón C, Julià J, Casals M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin (Barc)*.2010;135(6):280–285.
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.

## **OTRA BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS**

- Informe ACTIQ/ABSTRAL/EFFENTORA. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Instituto Catalán de Oncología. Fecha: 21/07/2010. Disponible en: [http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/actiq\\_abstral\\_effentora\\_21\\_07\\_10.pdf](http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/actiq_abstral_effentora_21_07_10.pdf)  
Consultado abril de 2011.
- Fentanyl preparations for breakthrough cancer pain - NeLM [Internet]. [consultado 2011 May 5]; Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Fentanyl-preparations-for-breakthrough-cancer-pain/>
- Fentanyl comprimés sublinguaux (Abstral®). *Rev Prescrire*. 2009; 29(313): 814.