

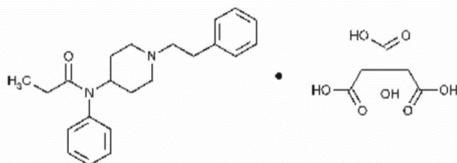
**COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
**Selección de medicamentos**

**FENTANILO CITRATO**  
**(ABSTRAL® / PROSTRAKAN LIMITED, S.A.)**

Presentación	Grupo terapéutico
CN 662279: 100 mcg comp sublinguales E/30 CN 662281: 200 mcg comp sublinguales E/30 CN 662283: 300 mcg comp sublinguales E/30 CN 662285: 400 mcg comp sublinguales E/30 CN 662286: 600 mcg comp sublinguales E/30 CN 662289: 800 mcg comp sublinguales E/30	N02AB03: OPIOIDES: DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA
Excipientes	Naturaleza del recipiente
Manitol, celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio	Blisters de OPA/PVC/aluminio/aluminio con envase externo de cartón
Período de validez	Estabilidad
2 años No conservar a temperatura > 25°C	
Solicitado por	Dr. J. Montalar Salcedo (Jefe Servicio Oncología Médica)
Fecha solicitud	30/06/2011
Fecha autorización en España	12/02/2009
Intercambio terapéutico por/de	Fentanilo oral transmucosa (Actiq®)

**Estructura y mecanismo de acción**

Fentanilo es una fenilpiperidina sintética con una potente actividad opioide, además de un inicio rápido y una corta duración de acción.



Su naturaleza lipofílica permite un paso rápido a través de la barrera hematoencefálica. Tiene una potencia analgésica que es de 50 a 100 veces mayor que la morfina.

Abstral® debe administrarse sólo a aquellos pacientes que toleren su tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. Los comprimidos deben

Fentanilo actúa como agonista puro de los receptores opioides  $\mu$  y con menor afinidad con los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ <sup>1</sup>. Los efectos analgésicos dependen de los niveles en sangre de fentanilo, son efectivas concentraciones de 0,3-1,2 ng/mL, mientras que los niveles sanguíneos de 10-20 ng/mL producen anestesia quirúrgica y depresión respiratoria profunda<sup>2</sup>.

**Indicaciones y posología**

Fentanilo está indicado en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer.

administrarse directamente bajo la lengua en la parte más profunda y dejar que se disuelva completamente, sin masticar ni chupar.

**COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
**Selección de medicamentos**

Todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con una dosis única de un comprimido sublingual de 100 mcg. Si no se obtiene una adecuada analgesia dentro de los 15-30 minutos posteriores, se puede administrar un segundo comprimido sublingual de 100 mcg. Si continúa sin

alcanzarse un alivio suficiente del dolor, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente dosificación, disponible, para el siguiente episodio de dolor irruptivo. El aumento de la dosis se debe seguir paso a paso hasta que se consiga la analgesia adecuada, tal como se indica en la tabla 1.

Dosis (mcg) del primer comprimido por episodio de dolor irruptivo	Dosis (mcg) del comprimido complementario si no existe analgesia
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Una vez determinada la dosis adecuada los pacientes deben mantener dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro dosis diarias. No se han evaluado dosis superiores a los 800 mcg.

Puede ser necesario un reajuste de dosis si cambia la respuesta, por la analgesia o efectos adversos. Si se producen más de 4 episodios de dolor irruptivo al día más de 4 días seguidos se debe ajustar la dosis del opiáceo de acción prolongada.

*Población pediátrica:*

No está recomendado su uso en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

*Insuficiencia renal y hepática:*

Debe administrarse con precaución ya que puede aumentar la biodisponibilidad de fentanilo y disminuir su aclaramiento, de modo que se puede producir acumulación, aumentando y prolongando los efectos opioides<sup>2</sup>.

**Farmacocinética**

Fentanilo está formulado como comprimidos sublinguales que se disgregan en partículas recubiertas del medicamento y de un agente mucoadhesivo. Se absorbe

rápidamente a través de la mucosa sublingual, con un inicio rápido y un pico a los 20 minutos después de la administración. Aunque el inicio de acción se sitúa entre 7-11 minutos. Se estima una biodisponibilidad del 70%.

La farmacocinética es dosis dependiente en el rango de 100-800 mcg, variando la Cmax entre 0.2-1.3 ng/mL y esta se alcanza entre 22,5-240 minutos.

Se une a proteínas plasmáticas en un 80-85%, sobre todo a glicoproteína- $\alpha$  y su volumen de distribución es de 3-6 L/kg.

Es metabolizado por el citocromo P-450 (CYP3A4), dando lugar a metabolitos inactivos. El 75% de la dosis se elimina por orina y un 9% en heces en las primeras 72 horas de la administración intravenosa de fentanilo. Esto supone un aclaramiento plasmático de 0,5 L/kg/h con una vida media de eliminación de 7 horas<sup>1,2</sup>.

Existe menor variabilidad interindividual (25-40%) respecto a otras especialidades de fentanilo formulado para absorción oral transmucosa debido a que contiene un componente bioadhesivo que produce una absorción más reproducible al tener mayor tiempo el fármaco en contacto con la mucosa oral y produciéndose una menor ingestión de fentanilo<sup>3</sup>.

**COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
**Selección de medicamentos**

**Efectos adversos**

Los efectos adversos son los habituales de los opioides, siendo los más graves la depresión respiratoria, hipotensión y shock, que suelen disminuir la intensidad con el uso continuado. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia/fatiga y mareos<sup>2</sup>.

Los tratamientos prolongados con opioides suelen conducir al desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios.

Si se suspende toda la terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de fentanilo para la disminución gradual de los opiáceos y minimizar los efectos de la abstinencia. Si se mantiene la terapia con opiáceos de acción prolongada y se elimina el fentanilo para el dolor irruptivo normalmente puede suspenderse inmediatamente.

**Análisis de la evidencia disponible**

Se estima que más de la mitad de los pacientes con cáncer sufren dolor irruptivo mal controlado<sup>3</sup>. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor dentro del contexto de un dolor crónico estable y que aparece múltiples veces al día. Este dolor puede ser somático, neuropático o con ambas etiologías. Los episodios de dolor

irruptivo pueden deberse a una generación de actividad, a un fallo en el final de dosis o totalmente espontáneos<sup>1</sup>. El dolor irruptivo se asocia con un incremento en la morbilidad y su tratamiento es un objetivo primario en la mejoría de los cuidados médicos de los pacientes con cáncer.<sup>3</sup>

Todas las guías de práctica clínica refieren que el tratamiento del dolor irruptivo oncológico debe realizarse con un opiáceo de liberación rápida, como podría ser fentanilo de liberación rápida transmucoso (en cualquiera de sus especialidades)<sup>4</sup>.

Su uso se sustenta en los resultados de un ensayo fase III, aleatorizado y controlado con placebo. El ensayo se dividió en una primera fase, con diseño abierto, de 2 semanas de duración para el ajuste de dosis y una segunda fase doble ciego en la que los pacientes se aleatorizaron a fentanilo sublingual o placebo. El objetivo primario fue la "suma de la diferencia de la intensidad del dolor" a los 30 minutos post-administración. Los objetivos secundarios fueron la diferencia en la intensidad del dolor y el alivio del dolor a los 60 minutos post-dosis. Los resultados fueron significativos para todos los objetivos, tal y como se muestra en la tabla 2. La mayoría de efectos adversos incluyeron náuseas (12,2%), vómitos (5,3%) y somnolencia (4,6%)<sup>5</sup>.

Resultados		Abstral®	Placebo	p
Suma de la diferencia de la intensidad del dolor	30 minutos	50	37	0,0004
	60 minutos	143	105	0,0002
	10 minutos	1,2	0,9	0,0055
Media de la diferencia de la intensidad del dolor	15 minutos	2,0	1,5	0,0011
	30 minutos	2,9	2,0	0,0002
	60 minutos	3,4	2,5	0,0004
Alivio del dolor	10 minutos	1,0	0,8	0,0490
	15 minutos	1,4	1,0	0,0007
	30 minutos	1,8	1,3	0,0002

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
Selección de medicamentos

	60 minutos	2,0	1,5	0,0022
--	------------	-----	-----	--------

Tabla 2. Resumen de los resultados de efectividad

A los pacientes se les permitió usar medicación de rescate si después de 30 minutos no habían experimentado suficiente alivio del dolor, el 11% de los pacientes tratados con Abstral® necesitaron medicación de rescate comparado con el 27% de los pacientes tratados con placebo.

Su perfil farmacocinético (mayor potencia, rapidez de absorción por vía transmucosa) parece más adecuado para el tratamiento del dolor irruptivo que la morfina oral. El pico de absorción del fentanilo se alcanzaría a los 20 minutos, mientras que la morfina oral este se sitúa en torno a los 60 minutos; teniendo en cuenta que la duración máxima del dolor irruptivo suele ser de 1 hora, es razonable utilizar, en teoría, esta vía<sup>4</sup>. Sin embargo, no existen estudios que lo comparen con morfina, que es actualmente el estándar de tratamiento. No existe consenso sobre el papel del fentanilo transmucoso en las guías de

práctica clínica. La mayoría de ellas proponen el tratamiento con un opiáceo de liberación rápida, sin especificar, y la utilización de fentanilo transmucoso se presenta como una alternativa interesante aunque con escasos datos que apoyen su uso.

Respecto a la seguridad, fentanilo presenta problemas importantes si se utiliza en indicaciones no oncológicas, pacientes sin tolerancia a opiáceos o en caso de errores de dosificación. En relación a esto existe una alerta de la FDA sobre posibles efectos adversos graves con resultado de muerte debido a la utilización pacientes no tolerantes a opioides, y en indicaciones no oncológicas o por la sustitución de Actiq® por Effentora® (de mayor biodisponibilidad) En una utilización adecuada, el perfil de efectos adversos parece ser similar al del resto de opiáceos, aunque el número de pacientes en estos ensayos es muy escaso.

**Estudio económico**

La aproximación del coste comparado con otras presentaciones de fentanilo citrato oral transmucoso aparece en la tabla 3.

	PVL Envase/Unitario	Dosis	Coste/día (máx. 4 episodios)	Coste incremental/ día
ABSTRAL® (cualq. dosis) COMP SUBLINGUAL E/30	231,20 €	1 comp.	30,84 €	
ACTIQ® (cualq. dosis) COMP CHUPAR E/15*	146,52 €	1 comp.	39,08 €	+8,24 €
ORAMORPH® 20MG/ML (morfina solución oral)	4,70 €	1 dosis	0,94 €	-29,10 €

Tabla 3. Coste de las presentaciones de fentanilo y tratamiento de referencia (morfina oral)

En la fase de ajuste de dosis puede ser necesario 2 comprimidos por episodio (para cualquiera de las presentaciones) Se estiman que unos 10-15 pacientes por mes precisarán tratamiento con fentanilo.

\* No incluido en GFT pero se adquiere según necesidades.

De las presentaciones de fentanilo oral transmucoso, Abstral® es el que menor coste supone, aunque es superior respecto al tratamiento estándar con, morfina solución oral.

**COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
**Selección de medicamentos**

**Nivel y grado de la evidencia**

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
  - Libre: Sublingual Fentanyl
  - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I, IIb
- ✓ Grado de recomendación: A

**Conclusiones**

Fentanilo sublingual es un fármaco opioide indicado en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico oncológico y en tratamiento con otros opioides.

La evidencia que apoya la eficacia de este nuevo mecanismo de liberación de fentanilo es poca, ya que no se ha estudiado con un comparador activo. Sin embargo, es conocida la efectividad de fentanilo como analgésico en otras formas farmacéuticas.

Su perfil farmacocinético (mayor potencia, rapidez de absorción por vía transmucosa) parece más adecuado para el tratamiento del dolor irruptivo que la morfina oral. El pico de absorción se alcanzaría a los 20 minutos con fentanilo, mientras que con morfina oral está en 60 minutos; teniendo en cuenta que la duración máxima del dolor irruptivo suele ser de 1 hora, es razonable utilizar este método de absorción.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos son los comunes para los fármacos opioides, como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia/fatiga y mareos; siendo los más graves depresión respiratoria, hipotensión y shock.

Como inconvenientes está un inicio de tratamiento con un ajuste de dosis complicado que requiere supervisión. Además, distintas presentaciones de fentanilo oral no son intercambiables, porque su biodisponibilidad es diferente.

Finalmente, fentanilo es una opción para el tratamiento del dolor irruptivo recogida en la guías clínicas y con una eficacia y seguridad aceptable y dado que la especialidad Abstral® es la que menor coste supone se propone la inclusión de fentanilo sublingual.

**Grado Recomendación del CIM: A**

Se INCLUYE en Guía Farmacoterapéutica sin recomendaciones específicas

**BIBLIOGRAFIA**

1. Chwieduk CM, McKeage K. Fentanyl sublingual: in breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *Drugs* 2010; 70:2281-8.
2. Abstral®. Ficha técnica. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.dmetodo=verFichaWordPdf&codigo=70501&formato=pdf&formula rio=FICHAS&file=ficha.pdf>
3. Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, Bredenberg S, Nyström C, Lennernäs H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59:249-53.
4. Informe Genesis. Agencia Sanitaria Costa del Sol.
5. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, Nalamachu S, Derrick R, Howell J. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2009 Dec;25(12):2877-85.
6. Novel oramucosal (Abstral, Effentora) and nasal (Instanyl) fentanyl for breakthrough pain associated with cancer. NHS, North East Treatment Advisory Group, Sept 2009. Disponible

**COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
**Selección de medicamentos**

---

en:  
<http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal>

-reports/Appraisal%20report%20novel-  
fentanyl-analgesics.pdf

---

**AUTORAS: Dras. Patricia Marrero y Eva Romá**

**TIEMPO: 10 h**  
**Nº REGISTRO: 03/12**