

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### FENTANILO BUCAL OTFC (oral transmucosal fentanil citrate) (8/5/2006)

#### Datos del solicitante

Este fármaco es solicitado por:

Dr. Pedro Jorge Liria Sánchez, servicio de Cirugía Plástica con las siguientes indicaciones: "curas complicadas que se llevan a cabo en Cirugía Plástica y en Cirugía Mayor Ambulatoria.

Dr. Santiago Vilar Gonzalez, servicio de Radioterapia con las siguientes indicaciones: tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para el dolor (oncológico o no). Tratamiento de pacientes con mucositis iatrogénicas, con tratamiento opiáceo de base. Necesidad de analgesia para pacientes previo a actos dolorosos moderados-severos.

#### Datos del medicamento

**DCI:** FENTANILO, CITRATO

**Grupo terapéutico:** N02AB: OPIOIDES: DERIVADOS DE FENILPIPERIDINA

**Presentaciones comerciales:** nombre comercial ACTIQ ®, de laboratorio FERRER FARMA. Se presenta en comprimidos para chupar con aplicador bucofaríngeo, con tres y quince\* comprimidos por presentación

Dosificación	Presentación	PVP (€)
200 mcg	3 comp	37,84
400 mcg	3 comp	
600 mcg	3 comp	
800 mcg	3 comp	
200 mcg*	3 comp	
1600 mcg	3 comp	

#### Farmacología

**Acción farmacológica:** Analgésico opiáceo, derivado de fenilpiperidona. **Agonista puro opiáceo**, actúa principalmente a partir de receptores  $\mu$ -opiáceos en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa.

**Farmacocinética:** el fentanilo es **altamente lipofílico** y puede ser absorbido muy rápidamente a través de la mucosa bucal y más lentamente por

la vía gastrointestinal convencional. La Biodisponibilidad absoluta es de un 50%, asumiendo que se absorbe el 25% de la dosis por vía transmucosa. La T<sub>max</sub> es alrededor de 20-40 minutos, después de una toma única (20-480 minutos).

Está sujeto a un metabolismo hepático e intestinal

de primer paso .

#### **Indicaciones clínicas:**

Dolor irruptivo: **tratamiento del dolor irruptivo en pacientes 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 por otros medios

#### **Posología: Vía bucofaríngea:**

El medicamento debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible y no masticarse. La unidad de Actiq® debe consumirse en 15 min.

Antes de utilizarse fentanilo en OTFC se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado y que, en general el paciente no presenta más de 4 episodios de dolor irruptivo/día. La dosis inicial debe ser de 200mcg, si no se obtiene una analgesia adecuada en los 15 minutos posteriores a su consumo, el paciente podrá consumir una nueva unidad de fentanilo OTFC de la misma concentración. Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa de más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar un aumento de dosis hasta la siguiente concentración disponible:

**Normas para la correcta administración:** Administrar preferentemente por la mañana antes del desayuno (los alimentos pueden disminuir la biotransformación del fármaco).

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocidas al fentanilo o a cualquiera de los excipientes.

Empleo simultaneo de inhibidores de monoamina-oxidasa (IMAO) no se recomienda su uso hasta dos semanas después de cesar el empleo de los IMAO.

Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave.

#### **Precauciones:**

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

Es importante que el tratamiento con opiáceos de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente haya sido estabilizado antes de iniciar la terapia de ACTIQ.

Con la administración repetida de opiáceos como el Fentanilo, se puede desarrollar tolerancia o dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, raramente se produce adicción yatrógena por el uso terapéutico de opiáceos.

Como con todos los opiáceos, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de ACTIQ. Debe prestarse especial atención durante el ajuste de la dosis de ACTIQ en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no severa u otros trastornos médicos que le predispongan a una depresión respiratoria.

El medicamento no debe administrarse a pacientes que nunca hayan recibido opiáceos, debido a que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria.

ACTIQ debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con hipovolemia e hipotensión.

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que el medicamento contiene dextratos (Los dextratos están compuestos por un 93% de monohidrato de dextrosa y 7% de maltodextrinas): **El contenido total de glucosa por unidad de dosis es de 1.89g.**

#### **Interacciones:**

El fentanilo se metaboliza por medio del isoenzima CYP3A4 en el hígado y mucosa intestinal. Los inhibidores del CYP3A4 tales como eritromicina, ketoconazol y ritonavir, pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo.

El uso concomitante de otros depresores del SNC puede producir efectos depresivos aditivos.

### **Efectos adversos:**

Los efectos adversos observados con ACTIQ son los típicos de los opiáceos, aunque éstos, a menudo cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado de ACTIQ, o con el ajuste del paciente a la dosis adecuada.

Los más comunes son: astenia, cefalea, náuseas/vómitos, estreñimiento, ansiedad, confusión, mareo, sequedad de boca, insomnio, somnolencia,

disnea, prurito, sudoración y visión anormal.

Los efectos secundarios más graves asociados a todos los opiáceos son depresión respiratoria (que lleva potencialmente a apnea o paro respiratorio), depresión circulatoria, hipotensión y colapso. Debe efectuarse un seguimiento de los síntomas de depresión respiratoria en los pacientes.

### **Evaluación de la eficacia**

- ✓ Estudio cruzado, múltiple, aleatorio, doble ciego y con doble enmascaramiento, multicéntrico, realizado con 134 pacientes ambulatorios adultos con cáncer. En dicho estudio se comparó el citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT: Actiq®) frente a sulfato de morfina de liberación inmediata (MSIR®) en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes tratados con una pauta de opioides fija. En un primer periodo del estudio (entre 60-1000 mg día<sup>-1</sup> de morfina oral, o 50-300 µg día<sup>-1</sup> de fentanilo transdérmico. Entre los criterios de inclusión se encontraba que los pacientes tuvieran de 1 a 4 episodios de dolor irruptivo al día.

Sólo se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que lograban un alivio del dolor suficiente con una sola unidad de CFOT al día (200-1600 µg) con mínimos efectos secundarios.

Los parámetros que se registraron fueron intensidad de dolor (ID), alivio del dolor (AD) y la utilidad global (UG) de la medicación. Se calcularon las diferencias en a intensidad del dolor (DID) y se empleó como variable principal de eficacia la DID a los 15 minutos.

69% de los pacientes encontraron una dosis eficaz con CFOT. Los resultados obtenidos con CFOT para ID, DID y AD en todos los momentos de valoración fueron significativamente mejores que los de la morfina oral.(3)

- ✓ Estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, realizado con cuatro grupos que comparaba citrato de fentanilo oral transmucosa CFOT a dosis de 200 y 800 µg y morfina IV 2 mg, 10 mg. Las dosis seleccionadas para el estudio, fueron determinadas previamente en un estudio piloto. En el participaron 133 pacientes postoperados que fueron asignados a los grupos mediante una aleatorización por bloques. Las variable que se midieron fueron intensidad de dolor, alivio de dolor, tiempo hasta alivio significativo de dolor y tiempo hasta remedicación. El tiempo medio empleado para la administración de CFOT fue de 14-17 minutos (en los grupos de estudio), media individual 6-

31 minutos. **Los datos de los pacientes que consumieron el CFOT en más de 20 minutos fueron retirados del análisis.** La mediana para lograr el alivio del dolor fue de 5 minutos todos los grupos. A las 2 horas 800 µg de CFOT y 10 mg de morfina IV produjeron similar anestesia. El estudio concluyó que el alivio del dolor conseguido era similar para ambos productos CFOT y morfina IV. (4)

- ✓ Estudio abierto para establecer la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad del citrato de fentanilo transmucosa oral en pacientes ambulatorios con cáncer. Los 155 pacientes incluidos en el estudio presentaban al menos un episodio de dolor irruptivo al día. La media final de episodios de dolor irruptivo al día fue de 2.9 (5). No se observó pérdida del efecto del CFOT con el tiempo, el 92% de los episodios fueron tratados satisfactoriamente con CFOT. Los principales efectos adversos descritos fueron somnolencia (9%), estreñimiento (8%), náuseas (8%), mareos (8%) y vómitos (5%). Un 4% de los pacientes debieron suspender el tratamiento debido a los efectos secundarios.

#### Evaluación de la seguridad

Embarazo y lactancia: No se dispone de datos suficientes sobre el empleo de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Los analgésicos opiáceos pueden causar depresión respiratoria neonatal. Con un empleo prolongado durante el embarazo existe riesgo de que se produzcan síntomas de abstinencia neonatales. El ACTIQ no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea absolutamente necesario.

Dado el riesgo de depresión respiratoria en los pacientes que no han recibido anteriormente opioides, las instrucciones de prescripción de este producto resaltan que el CFOT solo está indicado en pacientes que toman como mínimo 60 mg/día de morfina oral o una dosis equivalente de otro opioide oral.

#### Evaluación económica

	POSOLOGIA	COSTE DIARIO (PVP)
<b>SEVREDOL</b>	10 mg en cada episodio de dolor irruptivo	200 mcg en cada episodio de dolor irruptivo 0,87 €
<b>ACTIQ</b>	(estimado para una media de 4 episodios al día).	50.43 € (estimado para una media de 4 episodios al día).

## Conclusiones

Los estudios consultados parecen demostrar la eficacia del citrato de fentanilo en el tratamiento del dolor. Aunque por sus características, parece ser un medicamento más indicado para el ámbito ambulatorio que para el hospitalario.

En los estudios consultados, el CFOT demostró buenos resultados en el alivio del dolor irruptivo, pero en estos casos bien se había realizado un entrenamiento y selección previo de los pacientes (3), o bien, no fueron contabilizados para el análisis los pacientes cuyo tiempo de consumo de Actiq® fue

superior a 20 minutos.(4). Por lo que en parte (fuera de las condiciones de un ensayo clínico) la ventaja adicional que ofrece el CFOT comparado con las alternativas para el tratamiento del dolor se pierden.

Aunque parece ser que el alivio del dolor irruptivo se logra antes con actiq® que con la morfina oral, la principal ventaja que aporta es la comodidad de su administración, por lo que su uso es más adecuado para el ámbito ambulatorio. Respecto al coste una dosis de fentanilo es más cara que la de la morfina oral de liberación inmediata Sevredol® 10 mg.

## Bibliografía

1. BASE DE DATOS DEL MEDICAMENTO. CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. 2002.
2. Fentanilo Citrato. DRUGDEX DRUG EVALUACIONES. MICROMEDEX Healthcare Series. Vol, 114
3. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, Lebo D, McCracken M, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain. 2001;91(1-2):123-30.
4. Lichtor JL, Sevarino FB, Joshi GP, Busch MA, Nordbrock E, Ginsberg B. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. Anesth Analg 1999-89: 732-8.
5. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, Berris R, Busch MA, Nordbrock E, Loseth DB, Portenoy RK. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2001;22(1):575-83