



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



FENTANILO SUBLINGUAL

Sin datos comparativos frente a otros tratamientos utilizados para el dolor irruptivo

Nombre comercial y presentaciones:

ABSTRAL® (ProStrakan)

100 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,20 €)
200 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,20 €)
300 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,20 €)
400 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,20 €)
600 mcg, 30 comprimidos sublinguales (231,20 €)
800 mcg, 30 comprimidos sublinguales (231,20 €)

Excipiente declaración obligatoria: Manitol

Condiciones de dispensación: Con receta médica de estupefacientes

Fecha de evaluación: Febrero 2011

Fecha de comercialización: Febrero 2009

Procedimiento de autorización: Descentralizado

Los comprimidos sublinguales de fentanilo están indicados en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer.

La eficacia de fentanilo sublingual se ha evaluado en un único ensayo frente a placebo en el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes con cáncer tolerantes a opioides. La variable principal de este ensayo, la diferencia en intensidad de dolor entre la situación basal y 30 min después del tratamiento, fue superior con fentanilo sublingual. 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.

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 fentanilo sublingual.

El coste es superior a morfina oral de liberación inmediata y similar al de otras formulaciones de fentanilo de liberación inmediata.

Por lo tanto, las evidencias disponibles hasta el momento no justifican que fentanilo sublingual constituya una alternativa con ventajas terapéuticas significativas frente a los tratamientos previamente disponibles.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^º Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón 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.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para dolor crónico en cáncer.

Contraindicado¹ en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opioides; depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Administrar el comprimido sublingual directamente bajo la lengua, en la parte más profunda, dejando que se disuelva completamente en la cavidad sublingual, sin masticar ni chupar y sin beber ni comer nada hasta su completa disolución. En pacientes con sequedad de boca, 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, limitando el consumo a un máximo de 4 dosis al día (8 comprimidos).

No se debe cambiar a fentanilo comprimidos sublinguales desde otras presentaciones que contengan fentanilo en una proporción de 1:1.

Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante más de cuatro días consecutivos, cambiar la dosis del opioide utilizado para el dolor persistente.

EFICACIA CLÍNICA³

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 se ha evaluado en un ensayo fase III frente a placebo para el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes con cáncer tolerantes a opioides³. En la fase de valoración de eficacia, de 2 semanas, 66 pacientes recibieron diez dosis de medicación: 7 dosis de fentanilo sublingual (dosis eficaz identificada para cada paciente en la fase previa) y 3 dosis de placebo, con un intervalo entre las dosis de al menos 2 h. La variable principal de eficacia fue la suma de la diferencia en intensidad de dolor entre la situación basal y 30 min después del tratamiento, siendo significativamente mayor con fentanilo sublingual frente a placebo (49,5 vs. 36,6; $p=0,0004$), mejora que se mantuvo 60 min después de la dosis (143,0 vs. 104,5; $p=0,0002$).

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)^{1,3,4}

Similar al resto de opioides. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas fueron:

- **muy frecuentes ($\geq 1/10$):** mareos, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas, fatiga.
- **frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** reacción vasovagal, hipoestusias, parestesias, 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.

Precauciones de uso¹

- Precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave u otras afecciones que predispongan a una depresión respiratoria.
- Utilizar sólo si es estrictamente necesario en pacientes que puedan ser sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia.
- Administrar con precaución en pacientes con bradiarritmias ya existentes y con hipovolemia e hipotensión.
- Precaución durante la fase de ajuste de dosis en pacientes con úlceras bucales o mucositis por riesgo a una mayor exposición sistémica.
- La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia y dependencia física y/o psicológica.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo y lactancia:** no debe utilizarse.
- **Población pediátrica:** no está recomendado su uso.
- **Pacientes de edad avanzada:** pueden requerir un ajuste de dosis por presentar un menor aclaramiento.
- **Insuficiencia hepática o renal:** especial cuidado ante el ajuste de dosis.

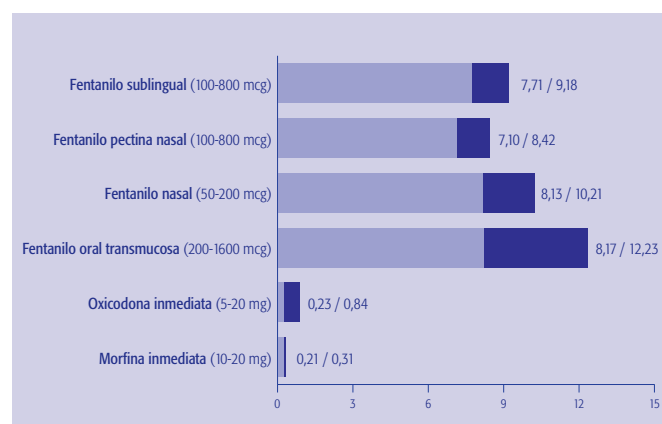
Interacciones¹

- **Inhibidores potentes del CYP3A4** (ritonavir, ketoconazol, itraconazol y claritromicina) o **inhibidores moderados del CYP3A4** (eritromicina, fluconazol, verapamilo y zumo de pomelo) pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo.
- Agentes **depresores del SNC** (derivados de la morfina, anestésicos generales, relajantes musculares, antidepressivos sedantes, antihistamínicos H_1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas y alcohol) pueden favorecer la aparición de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- No administrar en pacientes que hayan recibido **inhibidores de la monoaminoxidasa** en las dos semanas anteriores.
- No se recomienda el uso concomitante con **antagonistas opioides** (naloxona) o **analgésicos mixtos agonista/antagonista** (pentazocina, buprenorfina).

Conducción y manejo de vehículos y maquinaria¹

Advertir a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si se sienten mareados, somnolientos o tienen visión borrosa o doble.

COSTE UNIDAD (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Fentanilo es un opioide de elevada potencia utilizado en clínica durante décadas. Su perfil de eficacia y de efectos adversos es bien conocido.

Evitar que aparezca el dolor irruptivo es mejor que tratarlo y, para ello, es fundamental hacer una adecuada titulación de la analgesia de base. Esto 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 morfina y fentanilo de liberación inmediata⁶. 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. Fentanilo sublingual sólo 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)) parecen similares 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, pero, al mismo tiempo, es su principal desventaja: la amplia gama de formulaciones existentes, no intercambiables entre sí, podría dar lugar a errores de dosificación

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE FENTANILO SUBLINGUAL** en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


MIHIPEKO FENTANILOA

Ez dago daturik, bat-batean agertzen den minaren aurkako beste tratamendu batzuekin alderatzeko

Merkataritza-izena eta aurkezpenak:

ABSTRAL® (ProStrakan)

100 mcg, 10 eta 30 mihipeko pilula (91,79 eta 231,20 €)
 200 mcg, 10 eta 30 mihipeko pilula (91,79 eta 231,20 €)
 300 mcg, 10 eta 30 mihipeko pilula (91,79 eta 231,20 €)
 400 mcg, 10 eta 30 mihipeko pilula (91,79 eta 231,20 €)
 600 mcg, 30 mihipeko pilula (231,20 €)
 800 mcg, 30 mihipeko pilula (231,20 €)

Nahitaez adierazi beharreko eszipientea: Manitola

Medikamentua emateko baldintzak: Estupefazianteen mediku-errezeta behar da

Ebaluazio-data: 2011ko otsaila

Merkaturatze-data: 2009ko otsaila

Baimentze-prozedura: Deszentralizatua

Mihipeko fentanilo-pilulak aholkatzen dira dagoeneko minbiziak dakarren min kronikoaren aurka opioideak hartzen ari diren paziente helduetan bat-batean agertzen den mina tratatzeko.

Entsegu bakarra egin da plazeboaren aurrean opioideak toleratzen eta minbizia duten pazienteetan bat-batean agertzen den minaren aurka mihipeko fentaniloak zer eraginkortasun duen ikertzeko. Saiakuntza honen aldagai nagusia, minaren intentsitatean zegoen aldea egoera basalean eta tratamendua egin eta 30 minutu igaro ondoren, handiagoa izan zen mihipeko fentaniloarekin. Azterketa konparatiborik ez dagoenez, fentaniloa ezin aldera daiteke bat-batean agertzen den minaren aurkako beste tratamendu batzuekin, hala nola ahotik hartzeko berehalako askapeneko morfinarekin edo hasiera azkarreko era askotako beste fentanilo mota batzuekin.

Opioideen ohiko kontrako erreakzioak ditu mihipeko fentaniloak. Kontuan hartuta arintzen ez den minari aurre egite aldera saiakuntzan parte hartu zuten pazienteak beste opioide batzuk hartzen ari zirela, oso zaila da mihipeko fentaniloak izan ditzakeen kontrako ondorioak bakantzea.

Ahotik hartzeko berehalako askapeneko morfinaren aldean, mihipeko fentaniloak kostu handiagoa dauka, berehalako askapeneko beste fentanilo-formula batzuen antzekoa.

Horrenbestez, gaurdaino esku artean ditugun frogak oinarri hartuta, ez daukagu batere arrazoirik esateko mihipeko fentaniloa, aurrez eskura genituen beste tratamendu batzuen aldean, alternatiba nahikoa denik, abantaila terapeutikoei dagokienez.

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiogui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEbek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

ONARTUTAKO INDIKAZIOA¹

Mihipeko fentanilo-pilulak aholkatzen dira dagoeneko minbiziak dakarren min kronikoaren aurka opioideak hartzen ari diren paziente helduetan bat-batean agertzen den mina tratatzeko.

Kontraindikaturak dago¹ aurretik tratamendu gisa opioiderik hartu ez duten pazienteentzat, eta arnasketa-beheraldi nahiz biriketako gaixotasun buxatzaile larriak dituztenentzat.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Mihipeko pilula mihi azpian jarri behar da zuzenean, mihiaren alderik sakonenean, eta mihipeko barrunbean erabat disolbatu dadin utzi behar da, pilula mastekatu eta miatzkatu gabe, ezertxo ere jan eta edan gabe, hura erabat disolbatu arte. Ahoa lehor izan ohi duten pazienteek ur pixka bat har dezakete, pilula hartu aurretik ahoko muki-mintza zertxobait hezetzeko.

Hasierako dosia 100 mcg-koa izango da, eta dosi optimoa banaka-banaka zehaztuko da; dena den, botikaren kontsumoak muga hau izango du: egunean gehienez 4 dosi (8 pilula).

Fentaniloa duten botikak hartzen duten pazienteek ez dute beren tratamendua utzi eta mihipeko fentanilo-pilulak hartzen hasi behar 1:1 proportzioan.

Elkarren segidako lau egunetan bat-bateko minak egunean lau aldiz baino gehiagotan irauten badu, arintzen ez den minaren aurkako opioide-dosia aldatu egin behar da.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA³

Azterketa konparatiborik ez dagoenez, fentaniloa ezin aldera daiteke bat-batean agertzen den minaren aurkako beste tratamendu batzuekin, hala nola ahotik hartzeko berehalako askapeneko morfinaekin edo hasiera azkarreko era askotako beste fentanilo mota batzuekin.

Mihipeko fentaniloaren eraginkortasuna III. faseko entsegu batean ebaluatu zen, plazeboaren aldean, minbizia zuten eta opioideak tolerantziarekin dagokionez, plazeboaren aldean, mihipeko fentaniloa nabarmen eraginkorragoa izan zen (49,5 vs. 36,6; p=0,0004), eta dosia ematen hasi eta 60 minutura ere hobekuntzak eutsi egin zion (143,0 vs. 104,5; p=0,0002).

Eraginkortasunaren aldagai nagusia hauxe izan zen: egoera basalaren ostean, tratamenduari ekin eta 30 minutu igaro ondoren, minaren intentsitateari dagokionez, plazeboaren aldean, mihipeko fentaniloa nabarmen eraginkorragoa izan zen (49,5 vs. 36,6; p=0,0004), eta dosia ematen hasi eta 60 minutura ere hobekuntzak eutsi egin zion (143,0 vs. 104,5; p=0,0002).

SEGURTASUNA

Kontrako ondorioak^{1,3,4}

Gainerako opioideek eragin ohi dituztenak. Entsegu klinikoetan, kontrako ondorioak hauek izan ziren:

- **oso ohikoak ($\geq 1/10$):** zorabioak, logura, buruko mina, goragalea, nekea.
- **ohikoak ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** erreakzio basobagala, hipoestesiak, parestesiak, hiperakusia, ikusmen-arazoak, arnasketa-beheraldiak, errinitisa, faringitisa, oka egitea, sabeleko mina, beherakoa, idorria, dispepsia, ahoaren lehortasuna, larruazaleko asaldura, azkura, hipotentsio ortostatikoa, larruazala gorritzea, itolarria, astenia, minberatua, depresioa, anorexia, kontzentrazio-arazoak eta euforia.

Botika erabiltzean kontuan hartu beharrekoak¹

- Biriketako gaixotasun buxatzaile kroniko arina nahiz arnasketa-beheraldiak izateko arriskuan diren pazienteek kontuz ibili behar dute.
- Hiperkapniaren garezurreko ondorioak pairatu ditzaketen pazienteek ezinbesteko denean baino ez zaie eman behar.
- Bradiarritmiak, hipobolemia nahiz hipotentsioa duten pazienteek kontu handiz eman behar zaie.
- Ahoan ultzerak nahiz mukositisak duten pazienteek dosia oso zehatz doitu behar zaie, haien esposizio sistemikoa handiagoa baita.
- Opioideak behin eta berriz hartzeak tolerantzia eta mendekotasun fisiko eta/edo psikologikoa ekar dezake.

Egoera berezietan erabiltzea¹

- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** ez erabili.
- **Haurrak:** ez da gomendagarria botika hau erabiltzea.
- **Adineko pazienteak:** dosia doitu behar zaie, argitze txikiagoa baitute.
- **Gibebeko edo giltzurruneko gutxiegitasuna:** kontu handiz doitu behar da dosia.

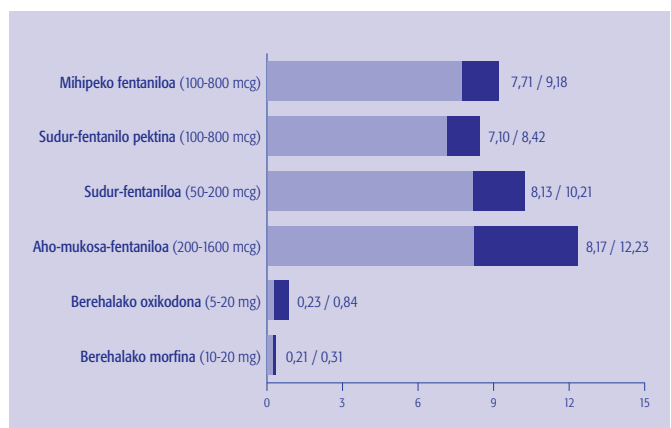
Interakzioak¹

- **CYP3A4 inhibitzaile indartsuek** (adibidez, erritonabirra, ketokonazola, itrakonazola edo klaritromizina) nahiz **CYP3A4 inhibitzaile moderatuek** (esaterako, eritromizina, flukonazola, berapamiloa eta arabisagar-zukua) fentaniloaren bioerabilgarritasuna areagotu dezakete.
- **Nerbio-sistema zentralaren depresoreek** (adibidez, morfina, morfinaren deribatuek, anestesiko orokorrak, lasaigarri muskularrak, antidepresibo lasaigarriak, H₁ antistaminiko lasaigarriak, barbiturikoak, antsiolitikoak, hipnotikoak, antipsikotikoak, klonidina eta harekin lotutako substantziak, alkohola) arnasketa-beheraldiak, hipotentsioa eta sedazio sakona eragin dezakete.
- Aurreko bi asteetan **monoaminoxidasen inhibitzaileak** hartu dituzten pazienteek ez dute botika hau hartu behar.
- Ez da gomendagarria aldi berean **opioideen antagonistak** (naloxona) edo **analgesiko misto agonista/antagonistak** (pentazozina, buprenorfina) hartzea.

Gidatzeko eta makinak erabiltzeko ahalmenaren gaineko ondorioak¹

Esan pazienteek ezin dutela gidatu ez eta makinak erabili ere, zorabiatuta eta logale badaude, edo ikusmena lausotzen bazaie edo doble ikusten badute.

UNITATE BAKOITZAREN KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Fentaniloa oso opioide indartsua da, klinikan aspaldidanik erabilia. Oso ezaguna da fentaniloaren eraginkortasuna, bai eta kontrako ondorioak ere.

Hobe da bat-bateko mina ager ez dadin saiatzea, hura sendatzen ahalegintzea baino, eta horregatik, hain zuzen, ezinbestekoa da oinarriko analgesia behar bezala erabiltzea. Horrek, izan ere, bat-bateko minaren maiztasuna murriztu dezake, dosia amaitzean etor litekeen mina galarazten du, eta intzidentalki izan litezkeen min-agerraldiak kontrolatzea errazten.

Bat-bateko minaren aurka morfina eta berehalako askapeneko fentaniloa gomendatzen dira⁶. Fentanilo formulazio hau ahotik hartzeko beste formulazio batzuei gehitzen zaie (miatzkatzeko pilulak, ahotik hartzeko pilulak), den-denak bat-bateko minaren aurkako tratamenduak hobetzea helburu dutenak, berehalako askapeneko morfina al-bait lasterren eragiten has dadin saiatuz.

Gaur egun ez dago azterketarik merkatuan dauden fentanilo-formulazioak zuzenean alderatzen dituenik. Argitaratutako azterketa bakar batean frogatu da mihipeko fentaniloa hobea dela plazebo baino. Eraginari eta efektuei dagokionez (erreskate-medikazioa, ondo erantzun zuten pazienteak (≥ 30 , 30 minutura)), ahotik hartzeko beste fentanilo-formulazio batzuen antzeko efektuak ditu botika honek.

Formulazio mota horiek, baina, bi eragozpen dituzte: dosiak behar bezala doitzeak dakartzan zailtasunak, batetik, eta oso garestiak izatea, bestetik. Eskura ditugun fentanilo-formulazioak ugariak dira, eta horrek tratamenduen indibidualizazioa errazten du, baina, aldi berean, horixe du eragozpen nagusia: eskura formulazio ugari edukitzeak eta formulazio horiek trukagarriak ez izateak dosifikazio-hutsegiteak egitea eraman gaitzakeela, alegia.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE FENTANILLO SUBLINGUAL» izeneko txostenean, web-orri honetan: www.osakidetza.euskadi.net/cevime