

# ACTIQ/ABSTRAL/EFFENTORA

## Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico por cáncer

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Instituto Catalan de Oncologia

Fecha 21/7/10

Informe técnico de evaluación comparativa de las diferentes formas farmacéuticas y de administración de fentanilo transmucosa.

Es informe complementario del original de fentanilo tranmucosa (20/03/2003).

La justificación de su realización se basa en:

1. Aparición de nuevas presentaciones de fentanilo con solicitud no formal por parte de los prescriptores y solicitud de presentación de ofertas de los laboratorios farmacéuticos.

2. Acuerdos **reunión del 18/6/2010 de Medidas del Uso racional del medicamento frente la crisis en el ICO**, donde se indica

“Definición de medicamentos homólogos y negociación con la industria farmacéutica según los fármacos propuestos i con aprobación previa de la Comisión Farmacoterapéutica y/o de los grupos de trabajo de ICOPraxis”

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Fentanilo comprimidos para chupar/comprimidos SL/comprimidos bucales (Actiq/Abstral/Effentora)

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico asociado a cáncer.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No existen conflictos de intereses.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

**Nombre genérico:** Fentanilo

**Grupo terapeutico:** Opioides. Derivados de fenilpiperidina N02AB

**Vía de administración:** Transmucosa

**Tipo de dispensación:** Medicamento sujeto a prescripción médica restringida y especial. Con receta médica. Con receta de estupefacientes. Financiada por SNS con aportación reducida (cíceró).

Nombre comercial	Actiq	Abstral	Effentora
Laboratorio	Cephalon UK Ltd	ProStrakan Ltd	Cephalon Europe
Vía de registro	Descentralizado	Descentralizado	Centralizado
Forma farmacéutica	Comprimido para chupar	Comprimido sublingual	Comprimido bucal

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de xx unidades	Código nacional	Coste por unidad (PVL+ IVA)
Actiq 200mcg comp para chupar	3 comprimidos	9153717	8,14
Actiq 200mcg comp para chupar	15 comprimidos	7117544	6.58
Actiq 400mcg comp para chupar	3 comprimidos	9008376	8,14
Actiq 400mcg comp para chupar	15 comprimidos	7113744	6.58

Actiq 600mcg comp para chupar	3 comprimidos	9354114	8,14
Actiq 600mcg comp para chupar	15 comprimidos	7116301	6.58
Actiq 800mcg comp para chupar	3 comprimidos	9354374	8,14
Actiq 800mcg comp para chupar	15 comprimidos	7115311	6.58
Actiq 1200mcg comp para chupar	3 comprimidos	9124854	8,14
Actiq 1200mcg comp para chupar	15 comprimidos	7114086	6.58
Actiq 1600mcg comp para chupar	3 comprimidos	9043599	8,14
Actiq 1600mcg comp para chupar	15 comprimidos	7117216	6.58
Abstral 100mcg comp SL	10 comprimidos	6622780	6.11
Abstral 100mcg comp SL	30 comprimidos	6622797	6.11
Abstral 200mcg comp SL	10 comprimidos	6622803	6.11
Abstral 200mcg comp SL	30 comprimidos	6622810	6.11
Abstral 300mcg comp SL	10 comprimidos	6622827	6.11
Abstral 300mcg comp SL	30 comprimidos	6622834	6.11
Abstral 400mcg comp SL	10 comprimidos	6622841	6.11
Abstral 400mcg comp SL	30 comprimidos	6622858	6.11
Abstral 600mcg comp SL	30 comprimidos	6622865	6.11
Abstral 800mcg comp SL	30 comprimidos	6622896	6.11
Effentora 100mcg comp bucales	4 comprimidos	6628522	6,11
Effentora 100mcg comp bucales	28 comprimidos	6629024	6,11
Effentora 200mcg comp bucales	4 comprimidos	6628539	6,11
Effentora 200mcg comp bucales	28 comprimidos	6629031	6,11
Effentora 400mcg comp bucales	28 comprimidos	6629048	6,11
Effentora 600mcg comp bucales	28 comprimidos	6629055	6,11
Effentora 800mcg comp bucales	28 comprimidos	6629062	6,11

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción. (común)

El fentanilo es un agonista puro opiáceo, actúa principalmente a partir de receptores  $\mu$ -opiáceos en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción es el SNC. Imita la acción de las endorfinas por unión a los receptores opioides resultando en la inhibición de la actividad de la adenilciclasa. Esto se manifiesta por una hiperpolarización de la neurona resultando en la supresión de la descarga espontánea y las respuestas evocadas. También puede interferir con el transporte de los iones calcio y actuar en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

##### AEMyPS y EMA (común)

###### Actiq/Abstra/Effentora

Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento 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. Los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides son los que toman como mínimo 60 mg de morfina oral diarios, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxicodona diarios, 8 mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

##### FDA

###### Actiq/Effentora

Idem Ema

###### Abstral

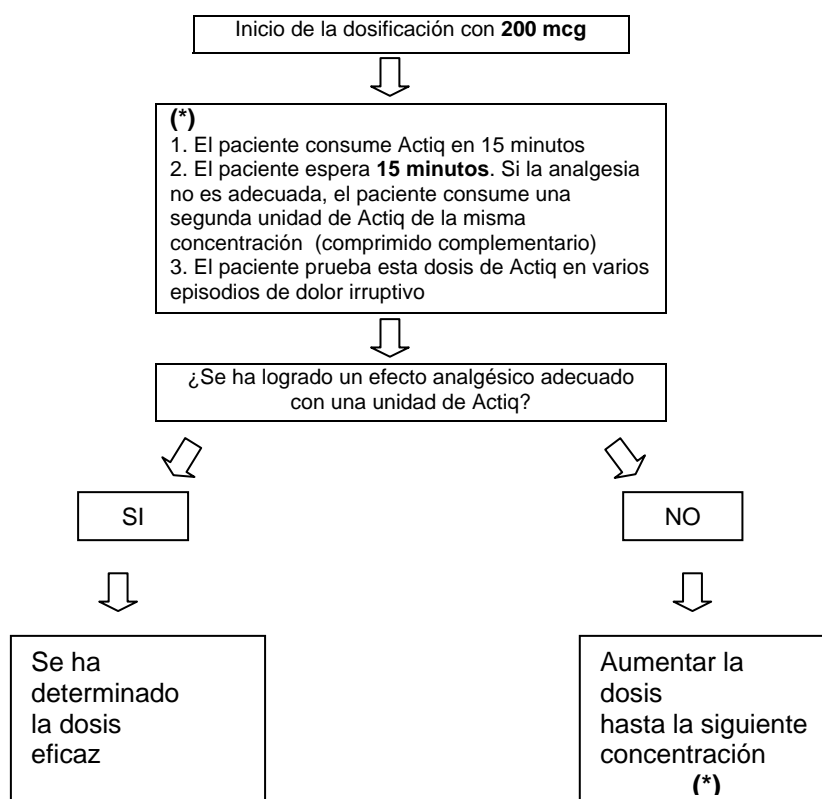
No aprobado

### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

#### Actiq

#### Posología

- ❖ Ajuste de dosis:



La dosis del comprimido complementario será de la misma concentración que la del empleado para tratar el episodio de dolor irruptivo.

Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible.

- ❖ Mantenimiento:  
Una vez determinada la dosis eficaz debe mantenerse y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de Actiq al día.
- ❖ Reajuste de 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 aumenta 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 con opiáceos crónica para el dolor persistente, el tratamiento con Actiq puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario para el dolor irruptivo.  
En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de Actiq a la hora de estudiar una disminución gradual de la dosis de opiáceos para descartar la posibilidad de efectos repentinos de abstinencia.

### Forma de preparación y administración:

Está destinado para la **administración bucofaríngea, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador**, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. La unidad de Actiq debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible, y **no masticarse**, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral. La unidad de Actiq debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Actiq, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores.

### Abstral

#### Posología

❖ Ajuste de dosis

El esquema de ajuste de dosis es similar al actiq, pero se debe comenzar con una dosis de **100mcg**.

Se debe esperar **15-30 minutos** antes de administrar un comprimido complementario en caso de no obtener una analgesia adecuada.

La dosis del comprimido sublingual complementario se expone en el cuadro siguiente.

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

❖ Mantenimiento:

Una vez determinada la dosis eficaz debe mantenerse y limitar el consumo a un máximo de ocho unidades de Abstral al día. Sólo se pueden administrar dos dosis por episodio de DI.

❖ Reajuste de dosis y suspensión de dosis:

Idem Actiq y Effentora

### Forma de preparación y administración

Abstral comprimidos sublinguales se debe **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 que el comprimido sublingual esté completamente disuelto. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomarlo.

### Effentora

#### Posología

❖ Ajuste de dosis:

El esquema de ajuste de dosis es similar al actiq, pero se debe comenzar con una dosis de **100mcg**.

Se debe esperar **30 min** antes de administrar un comprimido complementario en caso de no obtener una analgesia adecuada.

La dosis del comprimido complementario será de la misma concentración que la del empleado para tratar el episodio de dolor irruptivo.

❖ Mantenimiento de dosis:

Una vez determinada la dosis eficaz por medio del proceso de ajuste, los pacientes deben mantener esa dosis y limitar el consumo a un solo comprimido con la

concentración que corresponda. Durante el tratamiento de mantenimiento, los pacientes deben esperar al menos 4 horas antes de tratar otro episodio de DI. Se debe limitar el consumo a cuatro unidades por día.

- ❖ Reajuste de dosis y suspensión del tratamiento:  
Idem Actiq y Abstral

#### **Forma de preparación y administración**

Effentora comprimidos se debe **colocar en la cavidad bucal** (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía). **No debe chuparse, masticarse, ni tragarse** ya que se produciría unas concentraciones plasmáticas más bajas que con su disgregación en la boca. Debe colocarse y mantenerse en la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación del comprimido, que suele tardar unos 14-25 min. Como alternativa, puede colocarse en el espacio sublingual.

Si pasados 30 min siguen quedando restos del comprimido, podrán tragarse con un vaso de agua.

#### **4.4 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, Está sujeto a un metabolismo hepático e intestinal de primer paso y metabolitos no contribuyen a los efectos terapéuticos del fentanilo.

#### **Absorción**

##### **1. Actiq**

La farmacocinética de absorción de fentanilo del Actiq comprende una combinación de una rápida absorción bucofáringea y una más lenta absorción gastrointestinal del fentanilo tragado. Aproximadamente un 25% de la dosis total de Actiq se absorbe rápidamente por la mucosa bucal. El 75% restante de la dosis se traga y se absorbe lentamente por el tracto gastrointestinal. Alrededor de 1/3 de dicha cantidad (25% de la dosis total) se escapa de la eliminación hepática e intestinal de primer paso y pasa a quedar disponible sistémicamente. La biodisponibilidad absoluta es de un 50% comparado con el fentanilo intravenoso, dividida por partes iguales entre la absorción bucofáringea rápida y la absorción gastrointestinal más lenta. La Cmax oscila de 0,39 a 2,51 ng/ml después de la toma de Actiq (200 microgramos a 1600 mcg). La Tmax es alrededor de 20 a 40 minutos después de la toma de una unidad de Actiq (fluctuación 20 – 480 minutos).

##### **2. Abstral**

Abstral es una formulación de comprimido sublingual de disolución rápida. La absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 minutos tras la administración de Abstral. No se ha estudiado la biodisponibilidad de Abstral, pero se estima alrededor del 70%. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2 y 1,3 ng/ml (tras la administración de 100 a 800 µg de Abstral) y se alcanzan entre 22,5 a 240 minutos.

##### **3. Effentora**

Tras la administración bucal de Effentora, el fentanilo es absorbido rápidamente con una biodisponibilidad absoluta del 65%. El perfil de absorción de Effentora es, en su mayor parte, el resultado de una absorción rápida inicial a través de la mucosa bucal; las concentraciones plasmáticas máximas según las muestras de sangre venosa suelen alcanzarse generalmente en el transcurso de la hora siguiente a la administración bucal. Alrededor del 50% de la dosis total administrada se absorbe rápidamente por la mucosa bucal y pasa a la circulación sistémica. La otra mitad de la dosis total se traga y se absorbe lentamente en el tubo digestivo. Casi el 30% de la cantidad tragada (50% de la dosis total) escapa a la eliminación hepática e intestinal de primer paso y pasa a estar disponible sistémicamente.

Debido a estas diferencias, el cambio entre ellos no debe hacerse en una proporción 1:1.

### Distribución (común)

#### Actiq/Abstral/Effentora

El fentanilo se distribuye rápidamente en el cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo con una posterior redistribución más lenta en los músculos y tejido adiposo. La unión a proteínas en plasma del fentanilo es del 80-85%. La principal proteína de unión es la alfa-1-acido-glucoproteína, si bien tanto la albúmina como las lipoproteínas contribuyen en cierta medida. La fracción libre de fentanilo aumenta con la acidosis. El volumen medio de distribución en estado estable (V<sub>ee</sub>) es de 3-6 l/kg.

### Metabolismo (común)

#### Actiq/Abstral/Effentora

El fentanilo se metaboliza en el hígado y en la mucosa intestinal como norfentanilo por medio de la isoforma del CYP3A4. El norfentanilo no es activo farmacológicamente en los estudios en animales. Más del 90% de la dosis administrada de fentanilo se elimina por biotransformación en metabolitos inactivos N-desalquilados e hidrolizados. Menos del 7% de la dosis se excreta inalterada en la orina, y solamente un 1% se excreta inalterada en las heces. Los metabolitos se excretan principalmente en la orina, mientras que la excreción fecal es menos importante. El aclaramiento en plasma total del fentanilo es 0,5 l/h/kg (fluctuación 0,3-0,7 l/h/kg).

## 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

Características comparadas con otros fármacos similares							
Nombre	Fentanilo Actiq	Fentanilo Effentora	Fentanilo Abstral	Morfina oral		Morfina parenteral	
				Oramorph	Sevredol	sc	ev
Presentación	Comp para chupar	Comp bucales	Comp sublingual	soluc	comp	sc	ev
Dosis inicial en DI	200mcg	100mcg	100mcg	10mg	10mg	20% de la dosis basa	
Características diferenciales							
Forma preparación y administración	administración bucofaríngea, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador	colocar en la cavidad bucal	administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda				
Espera antes de la siguiente dosis	15 min	15 min	30 min				
Absorción bucal	25%	50%	--				
Xerostomía:	Puede alterar la absorción	Puede alterar la absorción	Puede alterar la absorción	No altera biodisponibilidad			
Irritación de la mucosa	No	Si	No	No			
Mucositis	--	Mucositis G1: ↑ 1-25% C <sub>max</sub> y AUC 0→∞	--	No se altera la biodisponibilidad			
Inicio de acción	5 a 10 min	10 min	10 min	20 a 30min	20 a 30 min	--	inmediato

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación evaluada

A fecha de 06/07/10 se realiza una búsqueda bibliográfica mediante Pubmed y se dispone del informe EPAR de Effentora.

Los ensayos clínicos fase II y III seleccionados para cada fármaco se presentan a continuación:

## 5.2 Resultados de los ensayos clínicos

### 1. Actiq

**Paul H. Coluzia,, Lee Schwartzberg, John D. Conroy Jr.c, Steve Charapatad, Mason Gaye, Michael A. Busche, Jana Chavez, Jeri Ashleyb, Dixie Leboc, Maureen McCrackend, Russell K. Portenoyf. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR) Pain 2001; 91: 123-30**

Estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, **doble ciego** y con doble enmascaramiento, realizado con 134 pacientes ambulatorios adultos con cáncer tratados con una pauta fija de opioides, morfina vía oral 860-1000mg/24h o fentanilo vía transdérmico 50-300mcg/h y que sufrían de 1 a 4 episodios de dolor irruptivo (DI) al día controlados con 15-60mg de morfina OR.

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.

Para cada paciente se tituló la dosis única eficaz de CFOT (200, 400, 600, 800, 1200, o 1600mcg) que trataba con éxito un episodio de DI con mínimos efectos adversos.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia de morfina rápida frente a fentanilo transmucosa en el DI.

VARIABLES DE EFICACIA EVALUADAS EN LA FASE DOBLE CIEGO (n=75):

- Variable primaria: **Diferencia en intensidad de dolor (escala) (PID)** a los 15 min (15min-PID) (< 0,001)
- Variables secundarias:
  - Intensidad del dolor (PI) a los 15, 30, 45, 60 min (p≤ 0,033)
  - Alivio del dolor (PR) a los 15, 30, 45, 60 min (p<0,009)
  - Evaluación global del tratamiento a los 60 min (p<0,001)
  - PID a los 15, 30, 45, 60 min (p< 0,008)
  - Requerimientos de medicación de rescate (p= 0,5385)

Los resultados obtenidos con CFOT fueron significativamente mejores que los obtenidos con morfina oral, excepto en la medicación adicional.

**John T. Farrar, James Cleary, Richard Rauck, Michael Busch, Earl Nordbrock. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (8); 611-6.**

Estudio clínico, prospectivo, randomizado, **doble ciego**, controlado con **placebo** que incluyó a 130 pacientes adultos con cáncer tratados con una pauta fija de morfina oral 60-600 mg/día o fentanilo transdérmico de 50-225 mcg/h y que sufrían al menos un episodio de dolor irruptivo al día.

En una fase previa se determina la pauta de rescate individualizada de fentanilo transmucosa (OTFC). En la fase doble ciego se tratan 10 episodios de DI con 10 dosis individualizadas y aleatorizadas, 3 de las cuales son placebo.

El objetivo del estudio fue comprobar la eficacia de la misma.

VARIABLES DE EFICACIA ANALIZADAS EN LA POBLACIÓN POR INTENCIÓN DE TRATAR (n=89):

- Variables primarias: **PID** y **PR** (p< 0.0001)

VARIABLES		OTFC	placebo
PID	15min	1.65	1.07
	30min	2.47	1.60
	45min	3.11	2.48
	60min	3.45	2.79
PR	15min	1.45	0.98
	30min	1.85	1.19
	45min	2.15	1.64
	60min	2.28	1.67

- Variables secundarias:
  - Evaluación global del tratamiento ( $p < 0.0001$ )
  - Requerimientos de medicación de rescate: 15% OTFC vs 34% Placebo ( $p < 0.0001$ )

Los resultados obtenidos con CFOT fueron estadísticamente mejores que los obtenidos con placebo

## 2. Abstral

### Estudio SuF-002

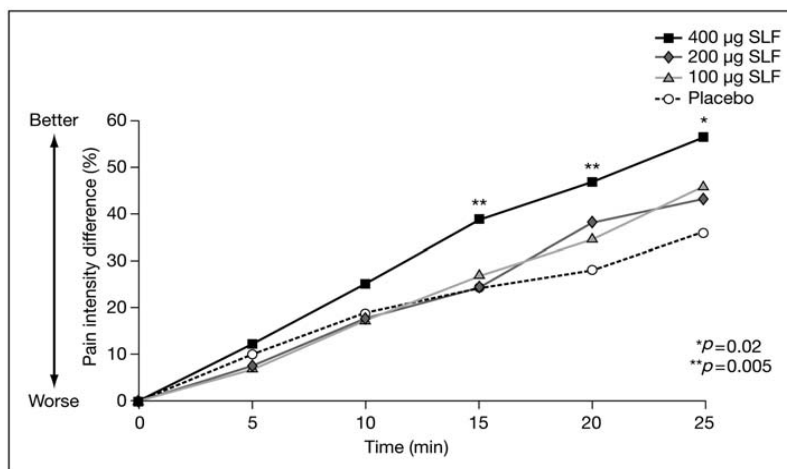
Ensayo clínico **fase II**, multicéntrico, randomizado, **doblo ciego**, realizado con 38 pacientes adultos con cáncer tratados con una pauta fija de morfina oral 30-1000 mg/día o fentanilo transdérmica 25-300 mcg/h y haber padecido cuatro episodios de dolor agudo como mínimo durante un período de 14 días.

Tras una fase de selección de 14 días los pacientes recibieron 100mcg, 200mcg, 400mcg de fentanilo sublingual (SLF) y **placebo** en orden aleatorio en 4 visitas de tratamiento.

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y tolerabilidad del SLF.

Variables de eficacia analizadas en la población por intención de tratar ( $n=27$ )

- Variable primaria: **Diferencia en intensidad de dolor** a los 5, 10, 15, 20 y 30 min. Solo la dosis de 400 mcg mostró resultados significativamente mayores que placebo ( $p=0.007$ )
- Variables secundarias:
  - Evaluación global del tratamiento. Solo la dosis de 400 mcg mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo ( $p=0.0146$ )
  - Medicación de rescate. Solo la dosis de 400 mcg mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo ( $p=0.001$ )



### Estudio SF-005

Ensayo clínico **fase III**, multicéntrico, randomizado, **doblo ciego** realizado con 131 adultos con cáncer que sufrían de 1 a 4 episodios de dolor irruptivo al día, tratados con una pauta fija de morfina oral 60-1000mg/día o fentanilo trasdérmico 50-300 mcg/h. En una etapa previa se determina la dosis única eficaz de SLF (100, 200, 300, 400, 600, o 800mcg) para tratar un episodio de DI en cada uno de los pacientes.

En la fase doble ciego los pacientes recibieron 7 dosis de SLF y 3 de **placebo** de forma aleatorizada.

El objetivo del estudio fue evaluar y comparar la eficacia de SLF con placebo en el tratamiento de DI en pacientes con cáncer tolerantes a opíodes.

Variables de eficacia analizadas por ITT ( $n=61$ )

- Variable primaria: **Suma de la diferencia en intensidad de dolor (SPID)** a los 30 min (30min-SDIP).

- Variables secundarias:
  - 60 min-SDIP
  - DIP y PR a los 15, 30, 60 min.
  - Evaluación global del tratamiento. El resultado fue significativamente mayor para el SLF que para placebo; 3,1 vs 3,6 (p= 0.0006)
  - Empleo de medicación de rescate. En el 11,2 % de los pacientes tratados con SLF se empleó medicación de rescate frente a los 27,4% tratados con placebo.

		Abstral	Placebo	Diferencia	P
SPID	30 min	50	37	13	0,0004
	60 min	143	105	38	0,0002
PID	10 min	1,2	0,9	0,3	0,0055
	15 min	2,0	1,5	0,5	0,0011
	30 min	2,9	2,0	0,9	0,0002
	60 min	3,4	2,5	0,9	0,0004
PR	10 min	1,0	0,8	0,2	0,0490
	15 min	1,4	1,0	0,4	0,0007
	30 min	1,8	1,3	0,5	0,0002
	60 min	2,0	1,5	0,5	0,0022

### 3. Effentora

#### Study 009-14

Estudio en fase III, multicéntrico, **doble ciego**, randomizado, controlado con placebo realizado con 123 pacientes adultos con cancer tratados con una pauta fija de morfina oral 60-1000 mg/día o fentanilo transdérmico 50-300 mcg/ h que sufren 1-4 episodios de DI por día.

En un periodo previo se determina, para cada paciente individualmente, la dosis eficaz de fentanilo comprimidos orales (FBT) (100, 20, 400, 600 o 800 mcg). En la fase doble ciego (n=77) los pacientes reciben 3 dosis de **placebo** y 7 de medicación activa en una secuencia de tratamiento randomizada.

El objetivo del estudio es determinar la eficacia y seguridad de FBT en el tratamiento del DI en pacientes tolerantes a opioides que reciben una pauta fija de los mismos.

Variables de eficacia evaluadas (n=77):

- Variable primaria: 30min-**SPID**. La diferencia fue estadísticamente significativa a favor de FBT frente a placebo
- Variables secundaria:
  - SPID, PDI, PR y PR total (TOTPAR) Las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de FBT:  
15 min: p< 0,003; 30,45 y 60min: p≤0,0001 ,
  - Mejora clínica significativa en intensidad de dolor (≥ 33% y ≥ 50%) a los 15, 30, 45, 60 min. El FBT presento diferencias estadísticamente significativas en todos los momentos frente a placebo
  - Evaluación global de la medicación a los 30 y 60 min. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de FBT.
  - Empleo de medicación de rescate. 23% FBT vs 50% placebo. FBT presento diferencias estadísticamente significativas frente a placebo

		Effentora	Placebo	P
SPID	30 min	3	1,8	p<0,0001
	60 min	10,1	5,9	p≤0,0001
PID	15 min	1,0	1,7	p<0,003
PR	15 min	0,7	0,5	p<0,003
Mejora en intensidad de dolor ≥ 33%	15 min	13%	9%	p<0.05
	30 min	48%	29%	p<0,0001
	45 min	71%	44%	p<0,0001
	60 min	75%	48%	p<0,0001
Mejora en intensidad de dolor ≥	15 min	8%	6%	No indicada

50%	30 min	24%	34%	p<0,05
	45 min	51%	52%	p<0,0001
	60 min	64%	35%	p<0,0001
Evaluación global de la mediación	30 min	1,4	0,9	p<0,0001
	60 min	2,1	1,3	p<0,0001

### Estudio C3039

Estudio en fase III, multicéntrico, **doble ciego**, randomizado, controlado con **placebo** realizado con 125 pacientes adultos con cáncer tratados con una pauta fija de morfina oral >60 mg/día o fentanilo transdérmico  $\geq 50$ mcg/h o dosis equivalente de otro opioide que sufren 1-4 episodios de DI por día.

En un periodo previo se determina, para cada paciente individualmente, la dosis eficaz de FBT (100, 20, 400, 600 o 800 mcg). En la fase doble ciego (n=75) los pacientes reciben 3 dosis de placebo y 7 de medicación activa en una secuencia de tratamiento randomizada.

El objetivo del estudio es determinar la eficacia y seguridad de FBT en el tratamiento del DI en pacientes tolerantes a opioides con dolor crónico por cáncer.

Variables de eficacia evaluadas:

- Variable primaria: 60min-**SPID**. La diferencia fue estadísticamente significativa a favor de FBT
- Variables secundarias:
  - PID, PR, TOTPAR a los 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para todos los tiempos a favor de FBT (p<0.0001)
  - Mejora clínica significativa en intensidad de dolor ( $\geq 33\%$  y  $\geq 50\%$ ) a los 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min. El FBT presentó diferencias estadísticamente significativas en todos los momentos frente a placebo.
  - Evaluación global de la medicación a los 60 y 120 min. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de FBT.
  - Empleo de medicación de rescate. 11% FBT vs 30% placebo. FBT presentó diferencias estadísticamente significativas frente a placebo

		Effentora	Placebo	P
<b>SPID</b>	60 min	9,7	4,9	p< 0,0001
PID	10 min	0,9	0,5	p<0,0001
	15 min	1,4	0,8	p<0,0001
PR	10 min	0,8	0,6	p<0,0001
	15 min	0,7	0,5	p<0,0001
Mejora en intensidad de dolor $\geq 33\%$	10 min	16%	10%	p=0,007
	15 min	29%	14%	p<0,0001
	30 min	51%	26%	p<0,0001
Mejora en intensidad de dolor $\geq 50\%$	10 min	7%	4%	p=0,003
	15 min	18%	8%	p<0,0001
	30 min	38%	15%	p<0,0001
Evaluación global de la mediación	60 min	2,5	1,2	p<0,0001
	120 min	2,3	1,2	p<0,0001

### 5.3 Evaluación de fuentes secundarias

#### ➤ NHS-North East Treatment Advisory Group. Novel oromucosal (Abstral®, Effentora®) and nasal (Instanyl®) fentanyl. Septiembre 2009.

- La morfina solución oral sigue siendo el fármaco más efectivo para el tratamiento del DI en pacientes con dolor asociado a cáncer que ya llevan un opioide de base

- La evidencia que soporta la eficacia de estos fármacos es escasa. Se han publicado pocos estudios y en la mayoría el comparador es placebo.
- Las reacciones adversas son similares en las 3 presentaciones. En el caso concreto de Effentora se han presentado casos de irritación de la mucosa.
- No son equivalentes, no es posible el intercambio 1:1, es preciso una nueva titulación de dosis.
- El proceso de ajuste y titulación de dosis es complicado, debe estar monitorizado por un profesional sanitario 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 Actiq®, Abstral® y Effentora® puede ser inadecuado o problemático para los pacientes experimentan sequedad de boca (xerostomía) o la mucositis oral (inflamación de la membranas de la cavidad oral) aunque el tratamiento no esta necesariamente contraindicado.
- La principal ventaja es la rapidez con que inician la analgesia una vez administrados

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1 Descripción de los efectos secundarios mas significativos (por frecuencia o gravedad)

Debido a que todos los pacientes estaban en tratamiento crónico con opioides es difícil asociar los efectos adversos con la administración de fentanilo transmucosa. Presentamos los más frecuentes con cada una de las presentaciones.

#### Actiq

Reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) que se presentaron en la totalidad de pacientes de los ensayos clínicos presentados anteriormente (n=264)

Reacciones adversas	Nº de pacientes (%)
Nauseas	36 (13%)
Mareos	32 (12%)
Somnolencia	31 (11%)
Constipación	21 (8%)

#### Abstral

Reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) que se presentaron en la totalidad de pacientes de los ensayos clínicos presentados anteriormente (n=169)

Reacciones adversas	Nº de pacientes (%)
Nauseas	17 (10%)
Vómitos	9 (5%)
Dolor	9 (5%)
Somnolencia	6 (3,5%)

#### Effentora

Reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) que se presentaron en la totalidad de pacientes de los ensayos clínicos presentados anteriormente (n=248)

Reacciones adversas	Nº de pacientes (%)
Nauseas	43(17%)
Mareos	41 (16%)
Dolor de cabeza	26 (10%)
Fatiga	25 (10%)
Vómitos	21 (8%)
Constipación	17 (7%)

## 6.2 Fuentes secundarias de seguridad

En noviembre de 2007 la FDA publicó una alerta de seguridad referente a Effentora. Esta se debió a serias reacciones adversas, incluyendo muertes, atribuidas a lo siguiente: uso en pacientes no tolerantes a opioides, errores de dosis, sustitución inadecuada de Effentora por Actiq. Se hicieron recomendaciones, la mayoría de ellas están reflejadas en el resumen de las características del producto. Este incluye información concerniente a la dosis inicial, pauta, definición de tolerancia a opioides y un recordatorio de que sólo debería usarse en el dolor asociado a cáncer.

## 6.4 Precauciones de uso

### Precauciones

#### Actiq/Abstral/Effentora

Debe advertirse a los pacientes y a sus cuidadores que cualquiera de estos medicamentos tienen cantidades de fentanilo que pueden causar la muerte a un niño, por lo que todos los comprimidos deben mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opioides y para establecer la dosis eficaz, es indispensable que los profesionales sanitarios monitoricen cuidadosamente a los pacientes durante el proceso de ajuste de la dosis.

Es importante que el tratamiento con opioides de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente se haya estabilizado antes de iniciar el tratamiento con fentanilo transmucosa y que el paciente prosiga el tratamiento con el opioide de larga duración mientras esté tomando cualquiera de estos medicamentos.

Como con todos los opioides, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de fentanilo. Debe prestarse especial atención al ajuste de la dosis de estas presentaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave u otras afecciones que les predispongan a una depresión respiratoria, ya que incluso las dosis terapéuticas habituales de fentanilo pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria.

El fentanilo intravenoso puede provocar bradicardia por lo que estas presentaciones deben administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias ya existentes.

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

La administración repetida de opioides como el fentanilo puede inducir tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, rara vez se produce adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opioides.

- Insuficiencia renal o hepática: El fentanilo transmucosa debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, especialmente durante la fase de ajuste de dosis. 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
- Uso en niños: El fentanilo transmucosa no está recomendado para uso en niños ni en adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- Uso en ancianos Los datos de estudios intravenosos con fentanilo, sugieren que los pacientes ancianos pueden mostrar un menor aclaramiento, prolongando su semivida y que por tanto, pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos, caquéxicos o debilitados deben ser vigilados atentamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo, y reducir la dosis, si fuera necesario.

#### Actiq

Advertir a los pacientes diabéticos ya que contiene dextratos (los dextratos están compuestos de un 93% de monohidrato de dextrosa y un 7% de maltodextrina. El contenido de glucosa total por unidad de dosis es aproximadamente 1,89 gramos por dosis).

#### Effentora

Contiene 16 mg de sodio por comprimido, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

## Interacciones (común)

### Actiq/Abstral/Effedora

El fentanilo se metaboliza por medio del sistema del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando fentanilo transmucosa se administra concomitantemente con fármacos que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración concomitante de fármacos que inducen la actividad 3A4 puede reducir la eficacia de fentanilo transmucosa. El uso concomitante de fentanilo transmucosa con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados del CYP3A4 (como aprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo y verapamilo) puede aumentar la concentración plasmática de fentanilo, causando en ocasiones reacciones adversas graves, incluida una depresión respiratoria mortal. Los pacientes que reciban fentanilo transmucosa e inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 concomitantemente deben controlarse estrictamente durante un amplio período de tiempo. El aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

El uso concomitante con otros depresores del sistema nervioso central, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y alcohol, puede producir efectos depresivos aditivos. No se recomienda el uso de fentanilo transmucosa en pacientes que hayan recibido inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) en los 14 días anteriores, porque se ha descrito que los inhibidores de la MAO producen una potenciación grave e impredecible de los analgésicos opioides.

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciales (p.ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que poseen una elevada afinidad por los receptores opioides con una actividad intrínseca relativamente baja y en consecuencia antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo, pudiendo inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de opioides.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento. Coste incremental por episodio de DI

#### Coste tratamiento

Farmacos	Dosis inicio/1º episodio DI	Cost(€/1º episodio DI *
Actiq	200mcg	6.58€
Abstral	100mcg	6,11€
Effedora	100mcg	6,11€
Morfina comp	10mg	0,136€
Morfina soluc oral	10mg	0,511€
Morfina EV	2.5mg	0,637€
Morfina SC	5mg	1,274€

\*Coste utilizando PVL+IVA

#### Coste incremental por episodio de DI

Fármacos	Actiq	Abstral	Effedora	Morfina comp (sevredol)	Morfina soluc oral (oramorph 10mg/5ml)	Morfina 1% EV	Morfina 1% SC
Dosis inicio	200mcg	100mcg	100mcg	10mg	10mg	2,5mg	5mg
Coste/episodio DI	6,58€	6,11€	6,11€	0,136€	0,511€	0,637€	1,274€
Coste/episodio DI vs Actiq		-0,47€	-0,47€	-5,444€	-6,069€	-5,943€	-5,306€

Coste/episodi o DI vs Abstral	0,47€		0€	-5,974€	-5,599€	-5,473€	-4.836€
Coste/episodi o DI vs Effentora	0,47€	0€		-5,974€	-5,599€	-5,473€	-4.836€

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Tècnica Actiql®
2. Ficha Tècnica Abstral®
3. Ficha Tècnica Effentora®
4. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2010.
5. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
6. Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
7. EMA. European Public Assesment Report 2008
8. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review.. Clinical NDA Review.
9. Informe Actiq. Comissió Farmacoterapèutica ICO, 05/03/2003.
10. Novel oramucosal (Abstral®, Effentora®) and nasal (Instanyl®) fentanilo for breakthrough pain associated with cancer. NHS North East treatment advisory Group. September 2009
11. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for the treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (8); 611-6.
12. Coluzzi PH, Schawartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA i cols. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (ACTIQ) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001; 91: 123-30.
13. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Richard L. Rauck, Marvin Tark, Eva Reyes, Teresa G. Hayes, Anthony J. Bartkowiak, David Hassman, Rob Derrick, Julian Howell
14. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. Bo Lennerna's, Ingela Frank-Lissbrant, Hans Lennerna's, Karl Mikael Ka'lkner, Rob Derrick, Julian Howell
15. A Randomized, Placebo-controlled Study of Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Pain in Opioid-treated Patients With Cancer Russell K. Portenoy, MD,\* Donald Taylor, MD,y John Messina, PharmD, zand Lothar Tremmel, PhDz
16. Fentanyl Buccal Tablet for Relief of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients With Cancer-Related Chronic Pain. Neal E. Slatkin, MD, DABPM, Fang Xie, PhD, John Messina, PharmD, and Thalia J. Segal, MD