

FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA

Pérez Rodríguez, I. Farmacéutica del Área de Salud de Guadalajara

CODIGO ATC: N02AB03

VALORACION TERAPEUTICA: ★★ (Modesta mejora terapéutica)

Al menos 2/3 partes de los pacientes con cáncer avanzado refieren la presencia de dolor. Además del dolor persistente, más de la mitad de los pacientes experimentan también crisis de dolor irruptivo. Este se define como una exacerbación del dolor, intensa y transitoria, que se produce sobre la base de un dolor persistente controlado por otros medios. El citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) es la primera formulación de derivados opioides que se ha investigado específicamente para el tratamiento del dolor irruptivo asociado a cáncer.

INDICACIONES (1,2,3)

El CFOT está indicado solo para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para el dolor crónico del cáncer. Solo está indicado en pacientes que toman como mínimo 60mg/día de morfina o una dosis equivalente de otro opioide oral, o bien 50µg/h de fentanilo transdérmico, durante una semana o más (1,2).

MECANISMO DE ACCIÓN (3)

El fentanilo es un opioide lipófilo, agonista puro de los receptores μ , con los que interacciona principalmente en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el SNC.

FARMACOCINÉTICA (2,3,4)

Aproximadamente un 25% de la dosis total de fentanilo se absorbe rápidamente por la mucosa oral, evitando así el efecto de primer paso hepático e intestinal. El resto de la dosis (75%) es absorbida lentamente por la mucosa gastrointestinal. La biodisponibilidad total es del 50%. La $C_{máx}$ se alcanza aproximadamente a los 20-40 minutos después de la toma de una unidad, aunque la acción analgésica comienza ya a los 3-5 minutos del inicio de la toma.

Fentanilo se distribuye rápidamente en cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo, con una redistribución más lenta en músculos y tejido adiposo, que explicaría la corta duración de su efecto. La unión a proteínas plasmáticas es del 80-85%.

La eliminación se produce fundamentalmente por biotransformación hepática e intestinal a metabolitos inactivos (90%) que se eliminan por orina. Menos del 75% de la dosis se excreta inalterado en orina y solo el 1% en heces.

EFICACIA CLÍNICA

Para determinar la eficacia del CFOT frente a placebo en el tratamiento del dolor irruptivo se realiza un ensayo clínico (4) randomizado, doble ciego en 130 pacientes en tratamiento con opiáceos para su dolor crónico de base y que sufrían al menos un episodio de dolor irruptivo al día.

Solo 92 pacientes completaron la fase de búsqueda de dosis eficaz (por aparición de efectos adversos, por avance de la enfermedad o por decisión personal). Trataron 10 crisis consecutivas de forma enmascarada y aleatoria. El alivio del dolor, la variación en la intensidad del dolor y la valoración global del tratamiento fueron estadísticamente superiores para CFOT, desde la primera medición a los 15 minutos, manteniéndose durante todo el estudio.

En otro estudio randomizado y doble ciego (5) con 62 pacientes en tratamiento con fentanilo transdérmico para su dolor crónico y con menos de 4 episodios de dolor irruptivo al día, se comparó la terapia opioide convencional de rescate (oxicodona, morfina de liberación inmediata, hidromorfona, hidrocodeína...) con CFOT. Fue este último el que consiguió un inicio de acción más rápido y un mayor grado de alivio del dolor.

En 2001 se publicaron los resultados de un estudio cruzado múltiple (1), aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento en el que se compara CFOT con sulfato de morfina de liberación inmediata (SMLI). 134 pacientes con cáncer que estaban siendo tratados con una pauta de opioides fija y que utilizaban una dosis estable de SMLI para el dolor irruptivo (15-60mg), trataron 10 crisis consecutivas de forma aleatoria y enmascarada: 5 con CFOT + placebo en cápsulas y 5 con morfina a las dosis de rescate que utilizaban previamente + placebo oral transmucosa. Los parámetros estudiados (intensidad de dolor, alivio del dolor, evaluación global del resultado) fueron estadísticamente mejores para el CFOT desde la primera medición a los 15 minutos.

EFFECTOS ADVERSOS

En los ensayos clínicos, los pacientes tomaban opiáceos concomitantes para su dolor persistente. Por ello es difícil distinguir con seguridad los efectos de CFOT solo. Los que posiblemente sí se relacionan con el tratamiento son: náuseas, vómitos, astenia, cefalea, estreñimiento, somnolencia, mareo, dispepsia, ansiedad, sequedad de boca, disnea, prurito, sudoración, visión anormal...

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (3)

CFOT está destinado para la administración

bucofaríngea, dejando que se disuelva en la boca en unos 15 minutos. La dosis eficaz de CFOT no se relaciona directamente con la pauta fija de opioides utilizada para el control del dolor persistente y debe ajustarse individualmente hasta obtener una dosis eficaz que proporcione analgesia adecuada y mínimos efectos adversos (5,6).

La dosis inicial debe ser de 200 µg. Si no se obtiene una analgesia adecuada en los 15 minutos posteriores al consumo completo de una unidad, el paciente podrá consumir otra de la misma concentración. Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad por episodio, se debe considerar el aumento de dosis a la siguiente concentración disponible. Una vez determinada la dosis eficaz, se mantendrá limitando el consumo a un máximo de 4 unidades al día.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Antes de iniciar el tratamiento se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado y que, en general, el paciente no presenta más de 4 episodios de dolor irruptivo al día (2,3).

- ◆ El comprimido no debe masticarse ni tragarse.
- ◆ No debe administrarse a pacientes que no estén en tratamiento con opiáceos, ya que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria.
- ◆ Aunque siempre es importante mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños, lo es más si cabe en este caso, ya que su presentación es como un “chupa-chups” y la cantidad de medicamento que contiene puede ser mortal para un niño.
- ◆ Los pacientes diabéticos deberán tener precaución ya que los comprimidos contienen glucosa.
- ◆ Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, con hipovolemia e hipotensión y pacientes con aumento de la presión intracraneal o con alteración del estado de consciencia.

CONTRAINDICACIONES (3)

- ◆ Pacientes intolerantes a los mórficos.
- ◆ Empleo simultáneo de IMAO, o tras 2 semanas después de haber cesado el tratamiento con IMAO.
- ◆ Depresión respiratoria grave o EPOC.
- ◆ Embarazo, lactancia

INTERACCIONES (3)

Los inhibidores potentes del isoenzima CYP3A4 (eritromicina, ketoconazol, ritonavir...) pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo ingerido y disminuir su metabolismo sistémico, lo que puede llevar a un aumento o prolongación de los efectos opiodes .

El uso concomitante con otros opiáceos, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y alcohol puede producir efectos depresivos aditivos.

La administración de antagonistas opiáceos (naloxona) o analgésicos agonistas/antagonistas (pentazocina, buprenorfina...) puede precipitar la aparición de síndrome de abstinencia.

CONCLUSIONES

- 1.- CFOT parece ser útil en el alivio de los episodios de dolor irruptivo en pacientes oncológicos.
- 2.- Al proporcionar un alivio más rápido que los comprimidos de morfina, la calidad de vida de los pacientes ambulatorios podría mejorar con su utilización.
- 3.- Como inconvenientes podemos citar su menor experiencia de uso y la dificultad de encontrar la dosis apropiada para cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Coluzzi PH, Schwartzberg L. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate and morphine sulfate immediate release. Pain 2001; 91(1-2):123-30
- 2.-Mdconsult. Drug Test. Fentanyl Citrate (oral). <http://home.mdconsult.com/das/drug/body/0/1/1254.html>
- 3.-Ficha técnica de Actiq®. Ferrer Farma. Diciembre 2001.
- 4.-Farrar JT, Cleary J. 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
- 5.-Christie JM, Simmonds M. Dose titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. J Clin Oncol 1998;16(10):3238-45
- 6.-Portenoy RK, Payne R. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients:a controlled dose titration study. Pain 1999;79(2-3):303-12

Principio activo	Presentación comercial		P.V.P/env. (€)	Posología/crisis	Coste/unidad (€)
FENTANILO (CFOT)	Actiq®	200µg 3 comp/ 15 comp	39.94/ 148.74	A demanda (Máx 4 unid/día)	9,91-13,31
		400µg 3 comp/ 15 comp	39.94/ 148.74		
		600µg 3 comp/ 15 comp	39.94/ 148.74		
		800µg 3comp/ 15 comp	39.94/ 148.74		
		1200µg 3comp/15 comp	39.94/ 148.74		
		1600µg 3comp/15 comp	39.94/ 148.74		
MORFINA ORAL LIBERACIÓN INMEDIATA	Sevredol®	10mg/12 comp	2,60	A demanda (Máx. cada 4h)	0,22-0,33
		20mg/12 comp	4,01		

Fuente: Nomenclátor Digitalis. INSALUD. Diciembre 2002

Comité de Reducción: Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero M^a Y, Lloret Callejo M^a A, Montero Fernández M^a J, Morales Garrido S, Muñiz Gavilán A, Núñez Cámara C, Pérez Rodríguez I, Ventura López P.

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo

Edita SESCAM: Gerencias de Atención Primaria de : Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Buzón de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44 00 29. e-mail: pvventura@sescam.org

I.S.S.N.: 1576-2416 - D.L.: GU-142-2000 - NIPO: 352-00-071-1