



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**FENTANILO SUBLINGUAL**

Nombre comercial y presentaciones	<b>ABSTRAL® (ProStrakan)</b> 100 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €) 200 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €) 300 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €) 400 mcg, 10 y 30 comprimidos sublinguales (91,79 y 231,2 €) 600 mcg, 30 comprimidos sublinguales (231,2 €) 800 mcg, 30 comprimidos sublinguales (231,2 €)
Excipiente	<b>Manitol</b>
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica de estupefacientes</b>
Procedimiento de autorización	<b>Descentralizado</b>
Fecha de comercialización	<b>Febrero 2009</b>
Fecha de evaluación	<b>Febrero 2011</b>
Grupo terapéutico	<b>N02AB03 (Derivados de fenilpiperidina)</b>

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos 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 con otros medios.

Se puede considerar que los pacientes reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos si toman al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 µg de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxycodona al día, 8 mg de hidromorfona al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

- Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opioides debido al riesgo de depresión respiratoria que puede llegar a ser mortal.

- Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

Fentanilo es un analgésico opioide de elevada afinidad por el receptor opioide  $\mu$  y que actúa como agonista puro. La acción terapéutica principal es la analgesia.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Fentanilo se absorbe rápidamente a través de la mucosa oral y, de forma más lenta, a través del tracto gastrointestinal donde tiene efecto de primer paso a nivel hepático e intestinal.

La absorción de la formulación de comprimido sublingual de disolución rápida tiene lugar a los 30 min tras la administración. No se ha estudiado la biodisponibilidad pero se estima que es alrededor del 70%. La unión a proteínas plasmáticas es del

80-85%. La semivida de eliminación es de aproximadamente 7 h. Se metaboliza en hígado a través del CYP3A4 produciendo metabolitos inactivos como norfentanilo. El 75% de la dosis se excreta por orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y menos de un 10% como principio activo inalterado. El 9% se recupera en heces.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

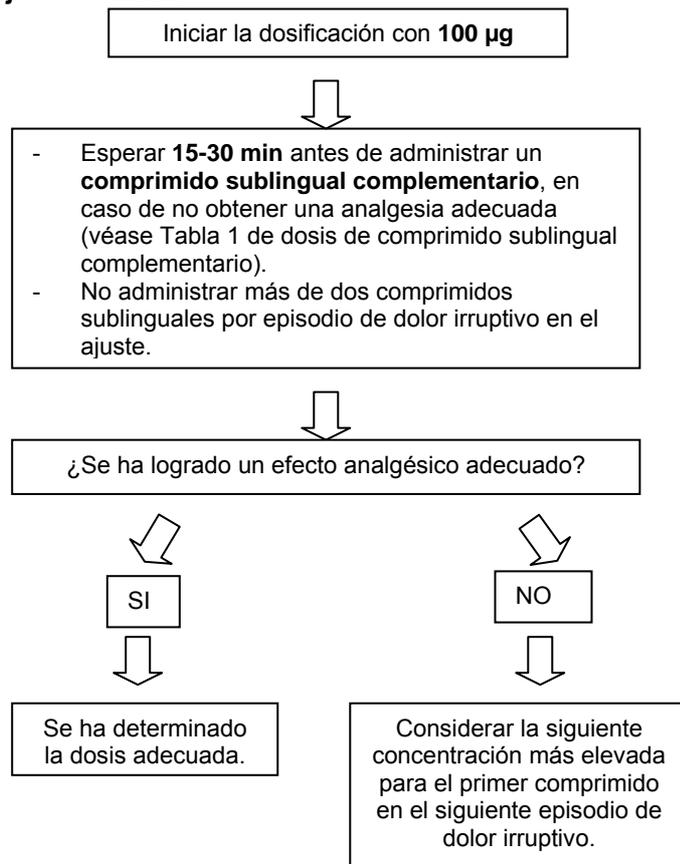
El comprimido sublingual se ha de administrar directamente bajo la lengua, en la parte más profunda. No se debe tragar sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar.

Se debe advertir a los pacientes que no coman ni beban nada hasta la completa disolución del comprimido sublingual. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomarlo.

La dosis inicial es de 100 µg y la dosis óptima se determinará de forma individual mediante el ajuste ascendente monitorizando a los pacientes. Antes de ajustar la dosis de fentanilo sublingual, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

No se debe cambiar a fentanilo comprimidos sublinguales desde otras presentaciones que contengan fentanilo en una proporción de 1:1. Debido a los diferentes perfiles de absorción, se requiere un nuevo ajuste de dosis.

## Ajuste de dosis



**Tabla 1.** Dosis del comprimido sublingual complementario.

Dosis (µg) del <b>primer comprimido sublingual</b> por episodio de dolor irruptivo	Dosis (µg) del <b>comprimido sublingual complementario</b> , que, si fuera necesario, se toma a los <b>15-30 min</b> tras la administración del primer comprimido
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	---

Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis pero los efectos adversos no son aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido sublingual de 50 µg -no comercializado en este momento- o 100 µg cuando sea apropiado).

No se han evaluado dosis superiores a 800 µg en estudios

### **Mantenimiento**

Una vez determinada la dosis adecuada, que puede ser de 1-2 comprimidos sublinguales, los pacientes deben mantener dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de 4 dosis al día (8 comprimidos).

### **Reajuste de dosis**

Si se cambia de manera importante la respuesta (analgesia o reacciones adversas) a la dosis ajustada, podría ser necesario un reajuste de la 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 opioide de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se cambia de opioide o se modifica la dosis del opioide 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 crónica con opioides para el dolor persistente, el tratamiento con fentanilo comprimidos sublinguales puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario el tratamiento del dolor irruptivo.

En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opioides, debe tenerse en cuenta la dosis de fentanilo comprimidos sublinguales a la hora de establecer una disminución gradual de la dosis de opioides para minimizar la posibilidad de efectos de abstinencia.

## **EFICACIA CLÍNICA<sup>3</sup>**

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 estudiado en un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo<sup>3</sup>, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de fentanilo sublingual frente a placebo en el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes con cáncer tolerantes a opioides.

El estudio constaba de tres fases: *i.* fase de titulación (de 2 semanas de duración); *ii.* fase de valoración de

eficacia (de 2 semanas); *iii.* fase de valoración de tolerancia, extensión abierta en la que se valora la seguridad a largo plazo (de 12 meses).

Se incluyeron pacientes adultos ( $\geq 17$  años) con cáncer en tratamiento con morfina oral (60-1.000 mg/día) o fentanilo en parches (50-300  $\mu\text{g/h}$ ) para el dolor crónico, con 1 a 4 episodios de dolor irruptivo al día. No se permitieron cambios en el tratamiento del dolor persistente durante la fase de titulación y de valoración de eficacia.

En la fase de titulación se incluyeron 131 pacientes y se determinó la dosis única eficaz de fentanilo sublingual (100, 200, 300, 400, 600 u 800  $\mu\text{g}$ ) para tratar un episodio de dolor irruptivo en cada uno de ellos. Completaron esta fase 78 pacientes.

En la fase de valoración de eficacia se incluyeron 66 pacientes, que recibieron un total de 10 dosis de medicación en estudio, incluyendo 7 dosis de fentanilo sublingual (dosis eficaz identificada para cada paciente en la fase previa) y 3 dosis de placebo sublingual, de forma aleatorizada y ciega. Las dosis con placebo estaban separadas por al menos una dosis de fentanilo. El intervalo entre las dosis de medicación fue de al menos 2 h, permitiéndose medicación de rescate si el dolor irruptivo aparecía antes de 2 h.

En la fase de evaluación de la seguridad a largo plazo participaron 72 pacientes, completándola 25.

La intensidad de dolor (PI) se midió en una escala de 11 puntos, entre 0 "no dolor" y 10 "peor dolor imaginable". La diferencia en intensidad de dolor (PID) se calculó restando la PI a los 10, 15, 30, 60 min a la PI basal. La suma de la diferencia en intensidad de dolor (SPID) se calculó como el área bajo la curva de la PID respecto al tiempo. La variable principal de eficacia fue la SPID entre la situación basal y los 30 min después del tratamiento (30min-SPID).

Las variables secundarias fueron: SPID entre la situación basal y los 60 min después del tratamiento (60min-SPID), PID y la remisión del dolor (PR) a los 10, 15, 30, 60 min tras la administración, satisfacción global del tratamiento, empleo de medicación de rescate, porcentaje de pacientes respondedores. La remisión del dolor se midió en una escala de 5

puntos, entre 0 “no remisión” y 4 “remisión completa”. Se consideraban pacientes respondedores los que alcanzaban una reducción de dolor  $\geq 30\%$  a los 30 min de la administración, en al menos uno de los episodios de dolor irruptivo. La satisfacción global se midió con la escala *Patient Global Evaluation of Medication* (PGEM) entre 1 “excelente” y 5 “pobre”.

El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar (ITT) según un análisis intermedio preespecificado (n = 61) sobre un total de 393 episodios de dolor irruptivo tratados con fentanilo sublingual y 168 tratados con placebo. La SPID a los 30 min después de la dosis fue significativamente mayor con fentanilo sublingual que con placebo (49,5 vs. 36,6; p=0,0004). Esta mejora significativa se mantuvo a los 60 min después de la dosis (143,0 vs. 104,5; p=0,0002).

Respecto a las variables secundarias, tanto la diferencia en la intensidad del dolor (PID) como la remisión del dolor (PR), mejoraron de forma significativa a los 10 min después de la dosis, manteniéndose la mejoría durante los 60 min de evaluación. La satisfacción global del tratamiento fue significativamente mayor para los episodios tratados con fentanilo sublingual que con placebo (3,1 vs. 3,6; p=0,0006). El empleo de medicación de rescate fue del 11,2% de los episodios tratados con fentanilo sublingual frente a los 27,4% de los tratados con placebo. El porcentaje de pacientes respondedores fue del 86,9% con fentanilo sublingual y de 64,9% con placebo.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1,3,4</sup>

Fentanilo presenta las reacciones adversas típicas de los opioides. Las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria, hipotensión y shock<sup>1</sup>.

En los estudios clínicos en voluntarios y pacientes se observaron las siguientes reacciones:

- **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.

En el estudio<sup>3</sup> comentado en el apartado de eficacia, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (12,2%), vómitos (5,3%), somnolencia (4,6%) y cefalea (3,8%). El 73,3% (96/131) de los pacientes, incluidos los 25 que completaron 12 meses de tratamiento, informaron de al menos un evento adverso durante el estudio. De éstos, en un total de 41 pacientes (31,3%), se consideraron posible o probablemente relacionados con el tratamiento y en 17 (13%) condujeron a la suspensión del tratamiento.

En otro estudio en fase III<sup>4</sup>, abierto, no aleatorizado de 12 meses de duración, se evaluó la tolerabilidad de fentanilo sublingual. La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada en severidad. Aproximadamente el 35% (49 de 139 pacientes) experimentaron al menos un evento adverso considerado posible o probablemente relacionado con fentanilo sublingual, siendo los más comunes las náuseas (8,6%), el estreñimiento (5,8%) y la somnolencia (5,8%).

### Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

- Debe advertirse a los pacientes y a sus cuidadores que este medicamento contiene un principio activo en una cantidad que puede ser mortal para un niño por lo que se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Antes de iniciar el tratamiento con fentanilo en comprimidos sublinguales, es importante que el tratamiento con opioides de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente se haya estabilizado.
- Debido a la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves que pueden aparecer durante el tratamiento con opioides, deberá advertirse a los pacientes y a sus cuidadores de la importancia de tomarlo adecuadamente y de las acciones a seguir en el caso de que aparezcan síntomas de sobredosis.
- Debido al riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de fentanilo, debe prestarse especial atención al

- ajuste de dosis en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no grave u otras afecciones que les predispongan a una depresión respiratoria (como miastenia gravis), ya que puede provocar insuficiencia respiratoria.
- Utilizar sólo si es estrictamente necesario en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales; así como en pacientes con lesiones craneales en los que el uso de opioides puede enmascarar el curso clínico.
  - Debe administrarse con precaución en pacientes con bradiarritmias ya existentes y en pacientes con hipovolemia e hipotensión.
  - La administración repetida de opioides puede inducir tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, rara vez se produce adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opioides.
  - No se han realizado estudios en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica, por lo que se recomienda precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis.

#### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Embarazo:** no se ha establecido la seguridad del fentanilo por lo que no debe utilizarse.
  - **Lactancia:** se excreta por la leche materna y puede producir sedación y depresión respiratoria.
  - **Insuficiencia hepática o renal:** debe tenerse especial cuidado durante el proceso de ajuste de dosis ya que 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.
  - **Población pediátrica:** no está recomendado su uso en niños ni en adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- **Pacientes de edad avanzada:** el ajuste de dosis debe realizarse con especial precaución ya que pueden presentar un menor aclaramiento, prolongando la semivida de fentanilo y pueden ser más sensibles al principio activo que los pacientes más jóvenes; por lo tanto, deben ser monitorizados para detectar signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis, si fuera necesario.

#### Interacciones<sup>1</sup>

- El uso concomitante de fentanilo sublingual con **inhibidores potentes del CYP3A4** (ritonavir, ketoconazol, itraconazol y claritromicina) o con **inhibidores moderados del CYP3A4** (eritromicina, fluconazol, verapamilo y zumo de pomelo) puede aumentar la biodisponibilidad de fentanilo potenciando los efectos opioides por lo que deben administrarse con precaución.
- La administración con otros **agentes depresores del SNC** (otros derivados de la morfina, anestésicos generales, relajantes musculares, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas y alcohol) puede aumentar los efectos depresores del SNC, pudiendo aparecer depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- No está recomendada la administración de fentanilo sublingual en pacientes que hayan recibido **inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)** durante las dos semanas anteriores porque se ha descrito una potenciación grave e impredecible de los IMAO.
- No está recomendada la **administración conjunta de agonistas/antagonistas opioides parciales** (como buprenorfina, nalbufina, pentazocina) ya que pueden antagonizar parcialmente el efecto analgésico del fentanilo, pudiendo inducir síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de opioides.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas<sup>1</sup>**

Fentanilo puede disminuir la capacidad mental o física para realizar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar máquinas. Por ello, debe advertirse a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si se sienten mareados, somnolientos o si tienen visión borrosa o doble mientras están tomando fentanilo en comprimidos sublinguales.

### **Sobredosis<sup>1</sup>**

El efecto más grave de la sobredosis es la depresión respiratoria que puede producir parada respiratoria. El tratamiento inmediato incluye la eliminación de cualquier comprimido sublingual que quede en la boca, estimulación física y verbal del paciente y valoración del nivel de conciencia. Debe establecerse y mantenerse una vía aérea, una temperatura corporal adecuada y la administración parenteral de líquidos.

En pacientes tratados de manera continua con opioides debe tenerse precaución debido al riesgo de provocar un síndrome de abstinencia agudo.

Si apareciese hipotensión grave o persistente, se debe considerar la posibilidad de hipovolemia y deberá manejarse la situación con una adecuada terapia parenteral de líquidos.

En el caso de que exista rigidez muscular, será necesaria la intubación endotraqueal, ventilación asistida y administración de antagonistas opioides así como de relajantes musculares.

## **ANÁLISIS COMPARATIVO**

**Fármacos comparadores:** morfina oral de liberación inmediata, fentanilo transmucosa (comprimidos para chupar, comprimidos bucales) o fentanilo nasal.

**Eficacia.** 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 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)) parece similar a otras formulaciones de fentanilo oral transmucosa (comprimidos para chupar, comprimidos bucales).

**Conclusión:** similar.

**Seguridad.** 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 la administración del fentanilo sublingual.

**Conclusión:** similar.

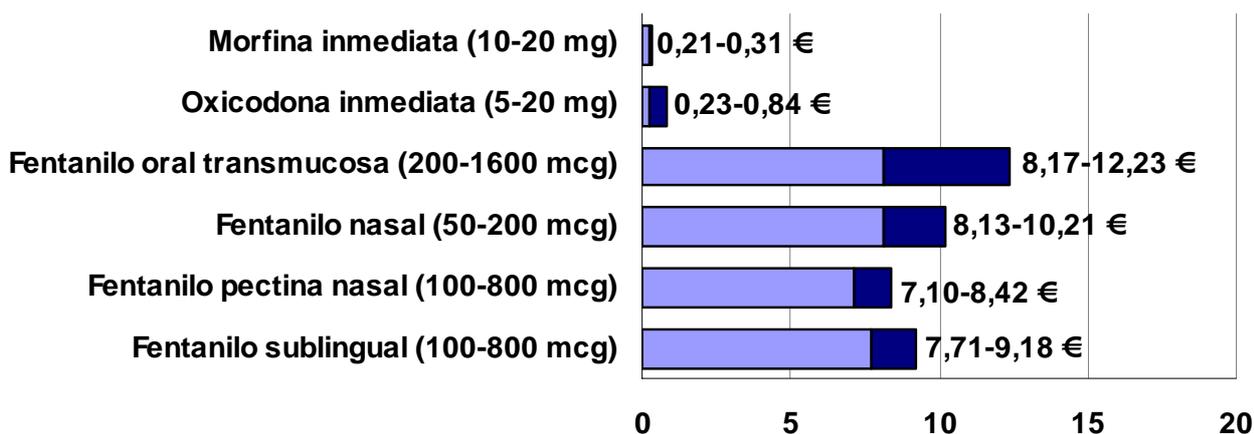
**Pauta.** El proceso de ajuste y titulación de dosis es complicado, debe estar monitorizado estrechamente y se debe educar al paciente en el uso correcto de las presentaciones, evitando la administración de dosis erróneas y la posible toxicidad. El empleo de fentanilo oral transmucosa puede ser problemático para los pacientes que experimentan sequedad de boca (xerostomía) o la mucositis oral (inflamación de las membranas de la cavidad oral).

**Conclusión:** similar.

**Coste.**

Superior al de morfina oral pero similar al de otras formulaciones de fentanilo como la oral transmucosa y nasal.

### COSTE UNIDAD (€)



Bot Plus 2.0, junio 2013

### 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.

En los pacientes con cáncer es habitual la fluctuación del dolor y la aparición de exacerbaciones transitorias. Cuando estas exacerbaciones son clínicamente significativas e interrumpen un dolor de fondo que, por lo demás está controlado y se tolera, se denominan crisis de dolor irruptivo. El dolor irruptivo se caracteriza por inicio rápido, su elevada intensidad ( $\geq 7$  en una escala de 0-10) y de corta duración (media 30 minutos)<sup>5</sup>. Evitar que aparezca el dolor irruptivo es mejor que tratarlo y, para ello, es fundamental hacer una adecuada titulación de la analgesia de base. Esta maniobra 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 inmediata<sup>6</sup>. 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, lo que se convierte, al mismo tiempo, en la principal desventaja: la amplia gama de formulaciones existentes, no intercambiables entre sí, podría dar lugar a errores de dosificación.

### CONCLUSIONES

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.

**FRASE RESUMEN: “Sin datos comparativos frente a otros tratamientos utilizados para el dolor irruptivo.”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Abstral®. Laboratorio ProStrakan. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70501&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultado en abril de 2011).
2. Chwieduk CM, McKeage K. Fentanyl sublingual: in breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *Drugs*. 2010 Dic 3;70(17): 2281-8.
3. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(12): 2877-85.
4. Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, Dumble S, Derrick R, Howell J. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(3): 519-30.
5. Porta-Sales J, Garzón C, Julià J, Casals M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(6): 280-5.
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08.

### OTRA BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS:

- Fentanyl preparations for breakthrough cancer pain - NeLM [Internet]. [consultado 2011 May 5]; Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Fentanyl-preparations-for-breakthrough-cancer-pain/>
- Fentanyl comprimés sublinguaux (Abstral®). *Rev Prescrire*. 2009; 29(313): 814.

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI INFORME DE EVALUACIÓN Nº 207/2013

ISSN 2171-8954

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p><b>Ref. 3</b></p> <p>Rauck RL et al. Curr Med Res Opin. 2009; 25(12): 2877-85.</p> <p>Financiado por ProStrakan</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fentanilo sublingual frente a placebo en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer.</p> <p><b>Duración:</b> Fase de eficacia: 2 semanas.</p>	<p>N=66 pacientes</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> adultos (<math>\geq 17</math> años) con cáncer en tratamiento con morfina oral (60-1000 mg/día) o fentanilo en parches (50-300mcg/h) para el dolor crónico, con 1 a 4 episodios de dolor irruptivo al día. No se permitieron cambios en el tratamiento del dolor persistente durante la fase 1 y 2. Puntuación de 0-2 en el estado general según <i>el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i>.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes que no tenían controlado el dolor crónico, cualquier condición clínica que, en opinión del investigador, conllevara la exclusión o aumentara el riesgo de modificar el tratamiento opioide del dolor persistente, tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa en los 14 días previos, o terapia de estroncio 89 en los 60 días previos.</p> <p>Se permitió terapia adyuvante para el dolor (fisioterapia o acupuntura) si se mantenía sin cambios durante el estudio.</p> <p>Se permitió el uso de medicación de rescate.</p>	<p><i>Fase de titulación:</i> se determina la dosis única eficaz de FSL (100, 200, 300, 400, 600, o 800mcg) para tratar un episodio de dolor irruptivo en cada paciente.</p> <p><i>Fase de eficacia:</i> 10 dosis de medicación, incluyendo 7 dosis de FSL (dosis eficaz identificada para cada paciente en la fase previa) y 3 dosis de placebo, de forma aleatorizada y ciega. El intervalo entre las dosis de medicación fue de 2 horas, permitiéndose medicación de rescate si el dolor irruptivo aparecía antes de las dos horas.</p> <p><i>Fase abierta de evaluación de la seguridad a largo plazo</i> (12 meses).</p>	<p><b>Variable principal:</b> suma de la diferencia en intensidad de dolor (SPID) de la situación basal a los 30 min después del tratamiento (30min-SPID).</p> <p><b>Variables secundarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-60min-SPID</li> <li>-diferencia en la intensidad del dolor (PID) a los 10, 15, 30, 60 min</li> <li>-remisión del dolor (PR) a los 10, 15, 30, 60 min</li> <li>-satisfacción global del tratamiento (PGEM)</li> <li>-empleo de medicación de rescate</li> <li>-porcentaje de pacientes respondedores (<math>\geq 30\%</math>).</li> </ul>	<p>Análisis por ITT intermedio preespecificado (n = 61) sobre un total de 393 episodios de dolor irruptivo tratados con fentanilo sublingual y 168 tratados con placebo.</p> <p><b>Variable principal:</b> 30min-SPID FSL: 49,5 Placebo: 36,6 p = 0,0004</p> <p><b>Variables secundarias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 60min-SPID FSL: 143,0 Placebo: 104,5 p = 0,0002</li> <li>- PID 10 min: p = 0,0055</li> <li>- PID 60 min: p <math>\leq</math> 0,0055</li> <li>- PR 10 min: p <math>\leq</math> 0,049</li> <li>- PGEM: FSL: 3,1 Placebo: 3,6 p = 0,0006</li> <li>- Medicación de rescate (por episodios): FSL: 11,2 % episodios Placebo: 27,4% episodios</li> <li>-Porcentaje respondedores FSL: 86,9% pacientes Placebo: 64,9% pacientes</li> </ul>	<p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 1</p>

				<p><b>Seguridad:</b>                  Total de las tres fases (titulación, eficacia y tolerabilidad): 12 meses</p> <p><b>Abandonos</b></p>	<p>En el análisis por ITT al final del estudio (n=64) el 30min-SPID y 60min-SPID fueron significativamente mayores con FSL que con placebo (<math>p \leq 0,0004</math>; datos no publicados).</p> <p>Reacciones adversas más frecuentes:                  - náuseas (16/131; 12,2%)                  - vómitos (7/131; 5,3%)                  - somnolencia (6/131; 4,6%)                  - cefalea (5/131; 3,8%)</p> <p>Suspensión del tratamiento en 17 pacientes</p>	
--	--	--	--	--	--	--

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3  
 (#) Aplicabilidad de los estudios