

ABFENTIQ®
Fentanilo (citrato)

ABFENTIQ®
Fentanilo (citrato)

Abfentiq®: Monografía de producto

 ferrer

Abfentiq[®]: Monografía de producto

Índice

1. El dolor irruptivo oncológico (DIO)	5		
1.1 Definición y características	5		
1.2 Impacto económico del DIO	8		
2. Fentanilo	9		
2.1 Vías de administración	11		
3. Características farmacológicas de Abfentiq[®]	11		
3.1 Descripción	11		
3.2 Indicación terapéutica	12		
3.3 Administración	13		
3.4 Farmacocinética	14		
3.5 Farmacodinámica	16		
3.6 Posología de Abfentiq [®]	17		
3.6.1 Ajuste de dosis	17		
3.6.2 Suspensión del tratamiento	19		
3.6.3 Poblaciones especiales	19		
3.6.3.1 Pacientes de edad avanzada	19		
3.6.3.2 Pacientes con insuficiencia hepática o renal	19		
3.6.3.3 Pacientes jóvenes y niños	19		
3.6.4 Comparativa de las características de los diferentes tipos de fentanilo de absorción rápida	20		
4. Ensayos clínicos realizados con Abfentiq[®]	22		
4.1 Eficacia frente a placebo	22		
4.1.1 Diseño del estudio	22		
4.1.2 Objetivos	23		
4.1.3 Variable primaria	23		
4.1.4 Variables secundarias	24		
4.1.5 Conclusiones	25		
4.2 Eficacia frente a tratamiento habitual	25		
4.2.1 Diseño del estudio	25		
4.2.2 Objetivos	25		
4.2.3 Variable primaria	26		
4.2.4 Variable secundaria	26		
4.2.5 Conclusiones	27		
4.3 Eficacia frente a morfina de liberación rápida	27		
4.3.1 Diseño del estudio	27		
4.3.2 Objetivos	27		
4.3.3 Variable primaria	27		
4.3.4 Variable secundaria	28		
4.3.5 Conclusiones	29		
5. Estudios clínicos post-autorización	29		
5.1 Ensayo a largo plazo	29		
5.1.1 Diseño del estudio	29		
5.1.2 Objetivos	29		
5.1.3 Variables del estudio	30		
5.1.4 Conclusiones	32		
5.2 Estudio observacional en España: el estudio EDIPAD	32		
5.2.1 Diseño del estudio	32		
5.2.2 Objetivos	33		
5.2.3 Variable principal	33		
5.2.4 Variables secundarias	34		
5.2.5 Conclusiones	35		
6. Seguridad	35		
6.1 Reacciones adversas	36		
6.2 Fertilidad, embarazo y lactancia	36		
6.2.1 Embarazo	36		
6.2.2 Lactancia	37		
6.2.3 Fertilidad	37		
6.3 Sobredosis	37		
6.3.1 Síntomas	37		
6.3.2 Tratamiento	37		
7. Abfentiq[®] en el tratamiento personalizado	38		
7.1 El adiestramiento del paciente	39		
8. Resumen y puntos clave	40		
9. Referencias	41		

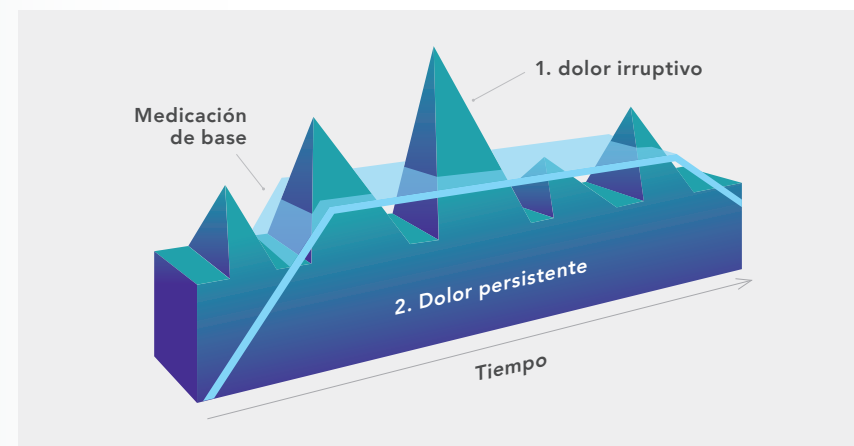
1. El dolor irruptivo oncológico (DIO)

1.1 Definición y características

En los pacientes con cáncer, el término Dolor Irruptivo Oncológico (DIO), o su nombre en inglés Breakthrough Pain (BP), refiere a aquel dolor que aparece como una exacerbación transitoria del dolor en aquellos pacientes que presentan un dolor crónico de base controlado con fármacos opioides¹.

En España, la SEOM, la SECPAL, la SEOR y la SED establecieron un documento de consenso en el que asumieron el término “dolor irruptivo” como “una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores”^{2,3}.

Figura 1 | Dolor irruptivo oncológico como una exacerbación transitoria de gran intensidad y de corta duración que aparece sobre la base de un dolor persistente estable.



La fisiopatología del dolor irruptivo suele ser idéntica a la del dolor persistente o crónico. Así, en función de los tejidos lesionados y de la descripción del dolor puede ser de tipo nociceptivo-somático, nociceptivo-visceral o neuropático⁴

En función de las circunstancias, se puede distinguir en^{3,5}:

- Incidental: relacionado con un desencadenante previsible
 - Voluntario: moverse, andar, etc.
 - Involuntario: estornudar, toser, movimientos intestinales, etc.
 - Procedimental: curas, manipulaciones para radioterapia o radiología, etc.
- Idiopático: no asociado a ninguna causa conocida ni previsible

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la reaparición del dolor oncológico persistente debido a la desaparición de los efectos analgésicos del tratamiento de base no se considera dolor irruptivo. Este se denomina dolor de final de dosis, es consecuencia de una dosis analgésica inadecuada o de un intervalo de administración demasiado prolongado, y requiere revisar la pauta del tratamiento de base^{3,5,6}.

Características del dolor irruptivo:

- La prevalencia del dolor irruptivo oscila en las diferentes series entre el 19% y el 95%⁷.
- Los pacientes presentan una media de 1,5 crisis por día⁴.
- Aparición rápida en un 60% de los casos y gradual en un 39% de pacientes⁴.
- Duración media del episodio de 33,8 minutos \pm 32 minutos⁴.
- Intensidad media de 7,3 \pm 2 (EVA)⁴.
- Presenta una gran variabilidad en intensidad, rapidez y duración de las crisis, tanto entre las crisis de un mismo paciente como entre pacientes distintos, lo que requiere seleccionar el tratamiento más apropiado para un paciente específico y para todos sus episodios⁸.

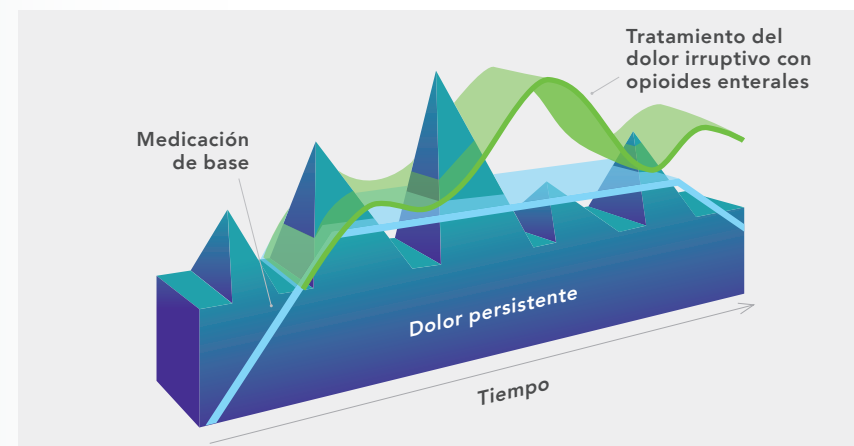
Debido a estas características, los fármacos indicados para el tratamiento de este tipo de dolor deberían tener los siguientes requisitos^{3,9}:

- Presentar un inicio de acción rápido
- Corta duración del efecto
- Fácil de usar y no invasivo
- Seguro: poca presencia de acontecimientos adversos.

Los tratamientos como la morfina oral no son los más adecuados para el dolor irruptivo oncológico, ya que se ha observado que el tiempo necesario para obtener alivio de dolor con morfina oral es excesivamente largo, alcanzándose este alivio cuando la crisis prácticamente ha finalizado.

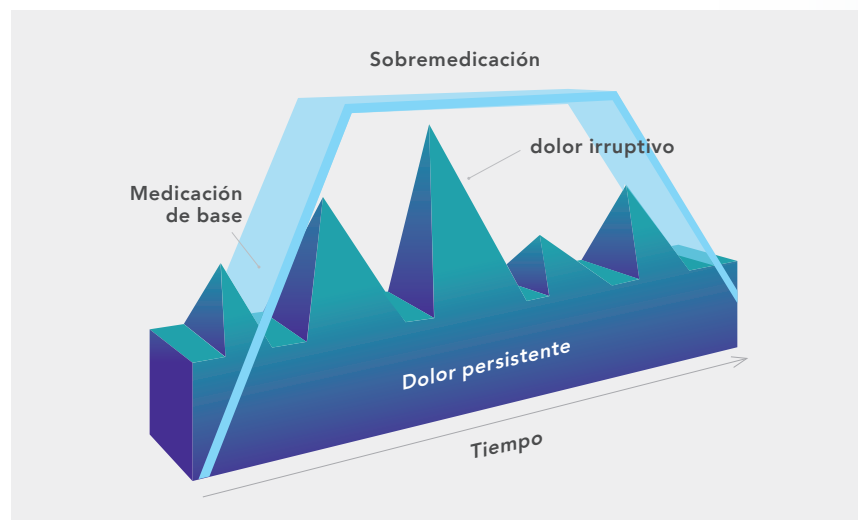
Aunque existen algunas formas de morfina de liberación rápida, la absorción de estas sigue siendo en el tracto gastrointestinal, lo que conlleva un primer metabolismo hepático antes del paso a circulación sistémica y por último un paso de la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto central. En definitiva, todo ello comporta un proceso de absorción y distribución lento, lo que retarda el efecto analgésico sin cubrir adecuadamente las crisis de dolor irruptivo (Figura 2).

Figura 2 | Tratamiento del DIO con opioides de absorción enteral.



De igual modo, si se intenta un aumento de la medicación para el dolor crónico de base, se puede generar un problema de sobremedicación del paciente, así como un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos (Figura 3).

Figura 3 | Tratamiento del DIO mediante aumento de la medicación de base.



1.2 Impacto económico del DIO

El dolor irruptivo oncológico afecta de forma clara la calidad de vida del paciente, afectando el estado de ánimo, provocando depresión, ansiedad o alteraciones del sueño¹⁰. Además, su mal control se asocia con un mayor uso de los servicios sanitarios (es decir, aumento de las consultas externas y/u hospitalizaciones)¹¹, lo que se traduce en un aumento de los costes directos médicos (p. ej., medicación, número de visitas e ingresos, etc.) y los costes directos no médicos (p. ej., costes de transporte, adecuación de camas, etc.), tanto para el servicio de salud como para el paciente y sus cuidadores¹².

El DIO también se asocia con un mayor uso de los servicios sociales y puede repercutir también en la capacidad del paciente y del cuidador para trabajar

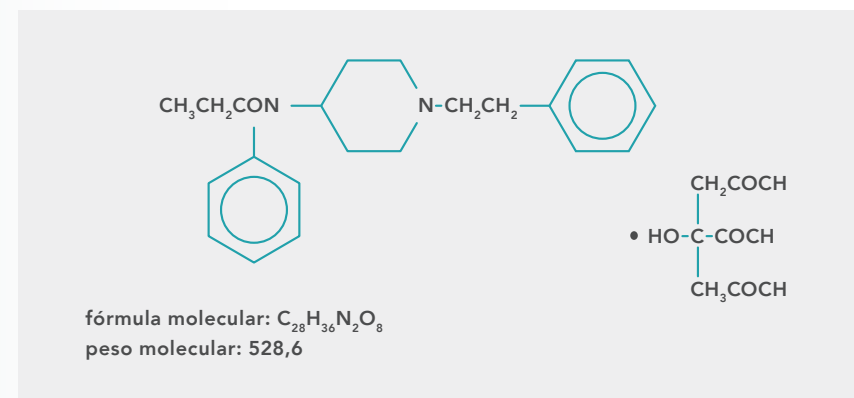
y ganar dinero, es decir, costes indirectos ya que desencadena pérdida de la productividad¹³.

2. Fentanilo

El fentanilo se incluye en el grupo farmacoterapéutico de los analgésicos opiáceos, derivados de la fenilpiperidona.

Su fórmula desarrollada es la que se muestra en la figura 4.

Figura 4 | Fórmula del citrato de fentanilo.

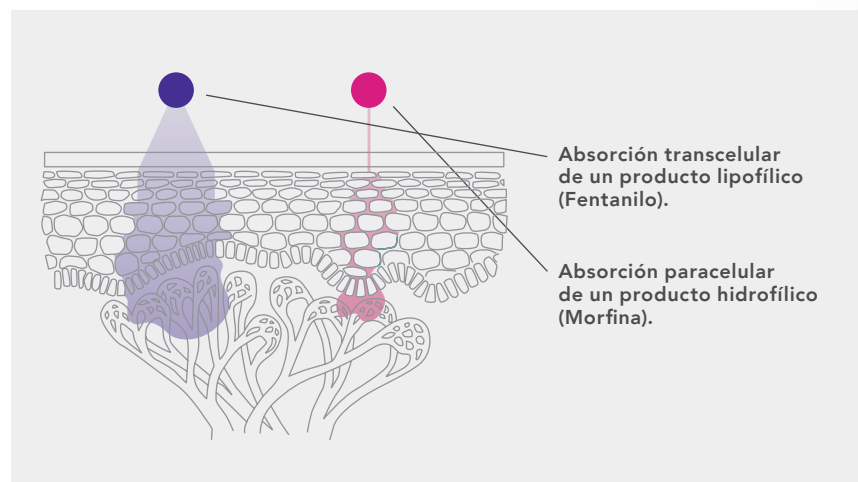


El fentanilo, agonista puro opiáceo, actúa principalmente a través de la interacción con los receptores mu-opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el sistema nervioso central (SNC). La analgesia es el efecto farmacológico clínicamente más útil que produce la interacción del fentanilo con los receptores mu-opiáceos⁷.

Tiene una alta liposolubilidad, por lo que atraviesa muy bien las membranas celulares y la barrera hematoencefálica. Su gran potencia y buena tolerabilidad

cardiovascular le confieren de un índice terapéutico muy favorable, siendo el opioide más empleado en anestesia quirúrgica cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva¹⁴.

Figura 5 | Absorción del fentanilo



El fentanilo, por las características descritas anteriormente, es un fármaco adecuado para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico.

Existen diferentes formulaciones transmucosas bucales, sublinguales e intranasales de fentanilo que, pese a ser siempre la misma molécula, tienen matices diferenciales de importancia¹⁴.

Estas presentaciones no son intercambiables. La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente debe tener en consideración los perfiles farmacocinéticos de las distintas formulaciones, ya que estas definen cuándo se inicia el efecto, cuánto dura la analgesia y cuál es el nivel del pico plasmático máximo (C_{max}), muchas veces responsable de los efectos adversos¹⁴.

La bibliografía general y diversos consensos de expertos recomiendan individualizar el tratamiento tras una cuidadosa evaluación del dolor¹⁴.

Las dosis de productos de fentanilo administradas deben tener en cuenta el nivel de tolerancia opioide de los pacientes, el perfil farmacocinético de cada preparado y las condiciones de cada paciente en relación a las vías de administración¹⁴.

2.1 Vías de administración

El fentanilo fue introducido como analgésico en Europa en 1963, estando su administración restringida al modo parenteral, como componente de la anestesia.

Esta administración limitaba su uso fuera del ámbito operatorio, creando un interés comercial para desarrollar formulaciones no parenterales hacia mediados de los años 80¹⁵.

Desde entonces y hasta la actualidad se han desarrollado las siguientes formulaciones¹⁵:

- Fentanilo transdérmico
- Fentanilo transmucosa oral
- Fentanilo en film soluble oral
- Fentanilo sublingual
- Fentanilo para mucosa intranasal
- Fentanilo transpulmonar

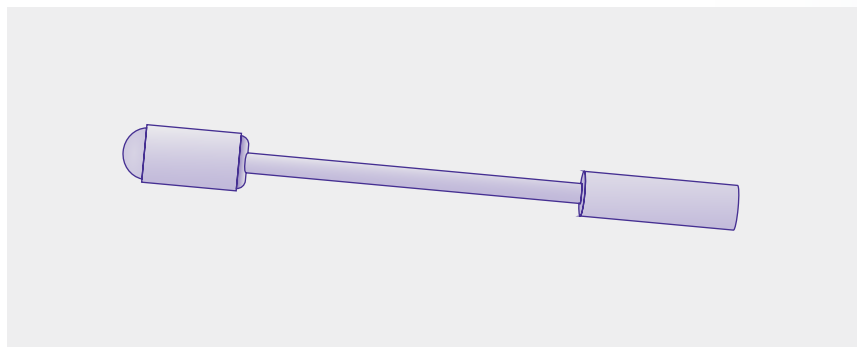
3. Características farmacológicas de Abfentiq[®]

3.1 Descripción

Abfentiq[®] es un comprimido de fentanilo para chupar con aplicador bucal integrado (Figura 6). Se presenta en 6 dosificaciones diferentes: 200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 microgramos.

Abfentiq[®] está formulado como una matriz farmacéutica de polvo comprimido de color blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura. La dosis está marcada sobre el comprimido y el aplicador de plástico¹⁶.

Figura 6 | Presentación de Abfentiq[®] con aplicador bucal integrado.



Composición cualitativa y cuantitativa:

Un comprimido contiene 200 microgramos, 400 microgramos, 600 microgramos, 800 microgramos, 1.200 microgramos o 1.600 microgramos de fentanilo (como citrato).

Un comprimido para chupar contiene aproximadamente 1,94 g de glucosa (en dextratos) y 0,5 mg de propilenglicol (en aroma de baya)¹⁶.

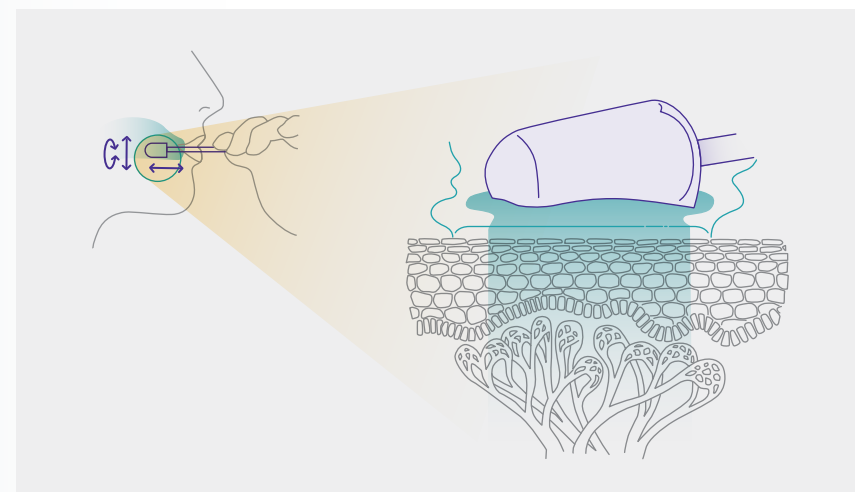
3.2 Indicación terapéutica

Está indicado para el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. 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 más¹⁶.

3.3 Administración

Abfentiq[®] está destinado para la administración bucal y, por tanto, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, rotando la matriz (o cabeza del stick) de manera activa por toda la mucosa bucal, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto¹⁶ (Figura 7).

Figura 7 | Administración de Abfentiq[®]



La unidad de Abfentiq[®] debe disolverse sobre la mucosa bucal para que se absorba a través de esta de forma rápida. Si se traga el comprimido o se ingiere a través de la saliva el fentanilo se absorbe por vía gastrointestinal de forma lenta y alrededor de 2/3 se elimina por el efecto del metabolismo de primer paso. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral¹⁶.

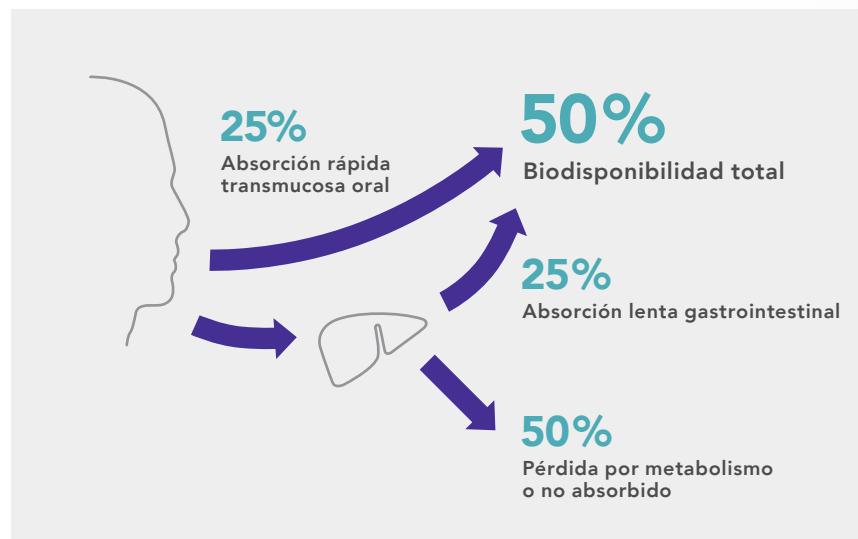
La unidad de Abfentiq[®] debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Abfentiq[®], ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores¹⁶.

3.4 Farmacocinética

La farmacocinética de absorción de fentanilo del Abfentiq[®] comprende una combinación de una rápida absorción bucal y una más lenta absorción gastrointestinal del fentanilo tragado. Aproximadamente un 25% de la dosis total de Abfentiq[®] se absorbe rápidamente por la mucosa bucal. El 75% restante de la dosis se traga y se absorbe lentamente por el tracto gastrointestinal^{9,17,18}.

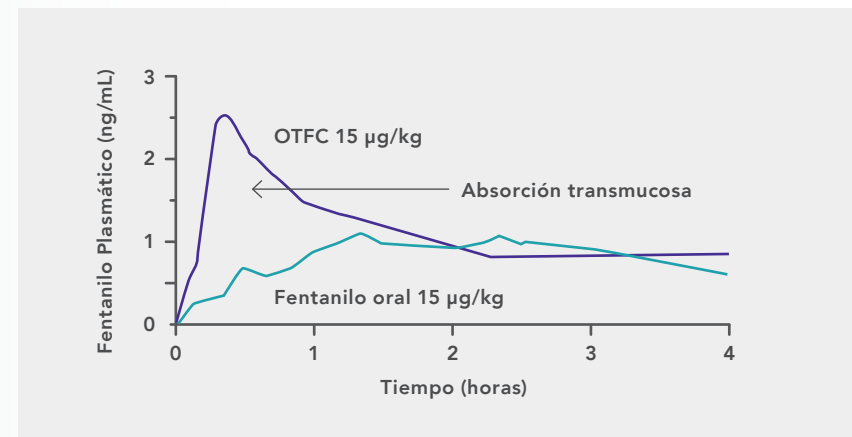
Alrededor de 1/3 de dicha cantidad (25% de la dosis total) se escapa de la eliminación hepática e intestinal de primer paso y pasa a quedar disponible sistémicamente. La biodisponibilidad absoluta es de un 50% comparado con el fentanilo intravenoso, dividida por partes iguales entre la absorción bucal rápida y la absorción gastrointestinal más lenta^{9,17,18} (Figura 9).

Figura 9 | Absorción y biodisponibilidad



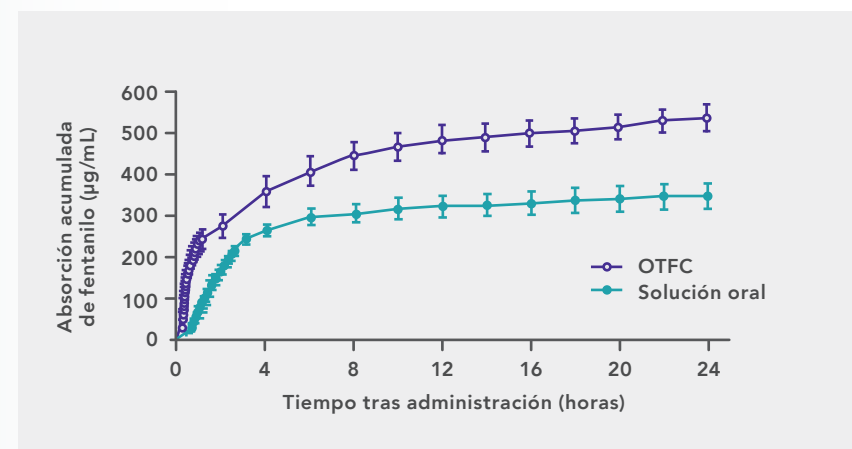
La C_{max} oscila de 0,39 a 2,51 ng/ml después de la toma de Abfentiq[®] (200 microgramos a 1.600 microgramos). La T_{max} se observa en un tiempo de 20 a 40 minutos después de la toma de una unidad de Abfentiq[®]^{9,17,18} (Figura 10).

Figura 10 | Rapidez de absorción de la vía transmucosa oral frente gastrointestinal



En comparación con una misma dosis de fentanilo administrado por vía oral (gastrointestinal), se puede apreciar la mayor rapidez de absorción de esta vía de administración y una mayor absorción del citrato de fentanilo transmucosa oral¹⁸ (Figura 11).

Figura 11 | Absorción acumulada según la vía de administración (Media ± EE)



En cuanto a la distribución, los datos en animales muestran que 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%¹⁶.

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 inactivos¹⁶.

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 importante¹⁶.

También hay otros estudios clínicos farmacocinéticos que corroboran la rapidez de acción de Abfentiq^{®19-21}.

3.5 Farmacodinámica

El fentanilo actúa a través de la interacción con los receptores mu-opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El sitio del efecto analgésico del fentanilo parece localizarse principalmente en el sistema nervioso central; las mayores concentraciones del fármaco se acumulan en el estriado, el mesencéfalo y el hipotálamo, mientras que los niveles más bajos se observan en el tronco cerebral, la médula espinal y el cerebelo.

Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel de sustancia activa en sangre, teniendo en cuenta el retraso de entrada y salida del SNC (un proceso con una semivida de 3-5 minutos). En las personas que nunca han recibido opiáceos anteriormente, la analgesia se produce con niveles en sangre de 1 a 2 ng/ml, mientras que niveles de 10-20 ng/ml en sangre provocarían anestesia quirúrgica y depresión respiratoria profunda¹⁶.

Aunque los opiáceos generalmente aumentan el tono de la musculatura lisa del tracto urinario, el efecto global suele variar, en algunos casos produce urgencia urinaria y en otros, dificultad para orinar¹⁶.

Todos los agonistas del receptor mu-opiáceo, incluido el fentanilo, producen depresión respiratoria dependiente de la dosis. El riesgo de depresión respira-

toria es menor en pacientes con dolor y en pacientes que reciben terapia crónica con opiáceos, los cuales desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria y a otros efectos opiáceos. En los sujetos sin tolerancia, se observan los efectos máximos típicos de tipo respiratorio a los 15-30 minutos después de la administración de Abfentiq[®], y pueden persistir durante varias horas¹⁶.

3.6 Posología de Abfentiq[®]

3.6.1 Ajuste de dosis

Abfentiq[®] debe ajustarse de forma individual hasta obtener una dosis eficaz que proporcione la analgesia adecuada y que minimice los efectos adversos. En los ensayos clínicos, la dosis satisfactoria de Abfentiq[®] para el dolor irruptivo no se predijo a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opiáceos¹⁶.

Antes de proceder a la titulación de la dosis del paciente con Abfentiq[®], se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado con el uso de terapia con opiáceos y que, en general, el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día.

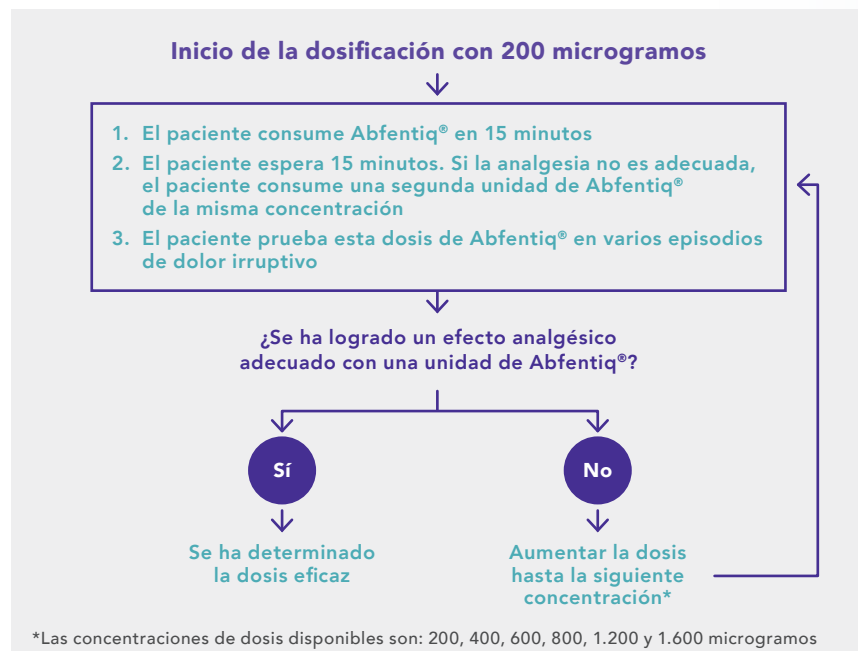
La dosis inicial de Abfentiq[®] debe ser de 200 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 microgramos). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta que se llegue a una dosis que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables utilizando una sola unidad de dosis por episodio de dolor irruptivo¹⁶.

Durante la titulación de la dosis, si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de 30 minutos desde el comienzo de la primera unidad (es decir en los 15 minutos siguientes después del consumo completo de una sola unidad de Abfentiq[®]), el paciente podrá consumir una segunda unidad de Abfentiq[®] de la misma concentración. No deben utilizarse más de dos unidades de Abfentiq[®] para tratar un solo episodio de dolor. Con la dosis de 1.600 microgramos, solo es probable que se necesite una segunda dosis en una minoría de pacientes¹⁶.

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 concentración¹⁶.

El proceso de ajuste de dosis queda resumido mediante el siguiente algoritmo (Figura 12):

Figura 12 | Ajuste de dosis



Una vez determinada la dosis eficaz (es decir, aquella que, en términos medios, permita tratar con eficacia un episodio con una sola unidad), debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de Abfentiq[®] al día¹⁶.

El profesional sanitario deberá llevar un control del paciente para garantizar que no se exceda el consumo máximo de cuatro unidades de Abfentiq[®] al día¹⁶.

Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día 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 Abfentiq[®] para tratar el dolor irruptivo, debiendo ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario¹⁶.

3.6.2 Suspensión del tratamiento

En general, en pacientes que continúen con una terapia con opiáceos crónica para el dolor persistente, el tratamiento con Abfentiq[®] 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 Abfentiq[®] a la hora de estudiar una disminución gradual de la dosis de opiáceos para descartar la posibilidad de efectos repentinos de abstinencia¹⁶.

3.6.3 Poblaciones especiales

3.6.3.1 Pacientes de edad avanzada

Se ha constatado que los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos del fentanilo administrado por vía intravenosa. Por lo tanto, la titulación de la dosis debe abordarse con especial precaución. En el anciano, la eliminación de fentanilo es más lenta y la vida media de eliminación terminal es mayor, lo cual puede producir una acumulación del principio activo y un mayor riesgo de efectos indeseables¹⁶.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales con Abfentiq[®] en ancianos. No obstante, se ha observado en los ensayos clínicos que los pacientes mayores de 65 años necesitan dosis más bajas de Abfentiq[®] para lograr un alivio eficaz del dolor irruptivo¹⁶.

3.6.3.2 Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de titulación en pacientes con disfunción renal o hepática¹⁶.

3.6.3.3 Pacientes jóvenes y niños

Para edades iguales o superiores a 16 años debe seguirse la pauta posológica para adultos. La experiencia de ensayos clínicos sobre el uso de Abfentiq[®] en pacientes pediátricos que están siendo tratados con terapia opiode de mantenimiento es limitada. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes

pediátricos de edad inferior a los 16 años, por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población de pacientes¹⁶.

3.6.4 Comparativa de las características de los diferentes tipos de fentanilo de absorción rápida

	Abfentiq ^{®16}	Abstral ^{®22}	Effentora ^{®23}
Forma farmacéutica	Comprimido para chupar (con aplicador)	Comprimido sublingual	Comprimido bucal
Forma de administración	Aplicación manual durante 15 min.	Disolución pasiva	Disgregación efervescente (14-25 min.)
Lugar de aplicación	Mucosa bucal de la mejilla	Mucosa sublingual	Mucosa bucal de la mejilla o sublingual
Dosis disponibles (µg)	200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600	100, 200, 300, 400, 600, 800	100, 200, 400, 600, 800
Dosis de inicio (µg)	200	100	100-200
Biodisponibilidad (%)	50 (25 absorción rápida por la mucosa bucal)	54	65 (50 absorción rápida por la mucosa bucal)
T_{máx} (min.)	20-40 (20-480)	22,5-240	46,8 (20-240)
Inicio del alivio del dolor (min.)	15	10	10-15
Modulabilidad***	Sí	No	No
Readministración para la misma crisis de DIO	Sí	Sí	Sí
Tiempo de readministración (min.)	30	15-30	30
Intervalo entre tratamientos en mantenimiento (h)	--	2	4
Consumo máximo diario en mantenimiento (administraciones)	4	4	--

*Calculada: 120 % relativa a 200 µg de Abfentiq[®]; ** Estimación, no determinada; *** posibilidad de interrumpir la administración si se manifiestan efectos excesivos; **** Si no se alcanza un alivio adecuado en 30 minutos, se puede utilizar medicación de rescate.

Instanyl ^{®24}	PecFent ^{®25}	Avaric ^{®26}	Breakyl ^{®27}
Solución para pulverización nasal (con pulverizador nasal)	Solución para pulverización nasal (con pulverizador nasal)	Comprimido sublingual	Película bucal
Pulverización nasal	Pulverización nasal	Disolución pasiva	Disolución pasiva (15-30 min.)
Mucosa nasal	Mucosa nasal	Mucosa sublingual	Mucosa bucal de la mejilla
50, 100, 200, 400	100, 200, 400, 800	67, 133, 267, 400, 533,800	200, 400, 600, 800, 1.200
50	100	133	200
89	60 *	70 **	71 (51 absorción rápida por la mucosa bucal)
12-15	15-21 (5-180)	50-90	60 (45-240)
10	5-15	6-15	15
No	No	No	No
Sí	No	Sí	No ****
10	(240)	15-30	(240)
2-4	4	--	4
4	4	4	4

Datos adaptados de las fichas técnicas de Abfentiq[®], Abstral[®] (medicamento titularidad de Kyowa Kirin Ltd), Effentora[®] (medicamento titularidad de TEVA B.V.), Instanyl[®] (medicamento titularidad de Takeda Pharma A/S), PecFent[®] (medicamento titularidad de Archimedes Development Ltd), Avaric[®] (medicamento titularidad de Angelini Farmacéutica, S.A.) y Breakyl[®] (Medicamento titularidad de MEDA Pharma S.L.).

4. Ensayos clínicos realizados con Abfentiq[®]

Existen diversos estudios aleatorizados y controlados que han investigado de forma específica la seguridad y eficacia de Abfentiq[®] para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico en pacientes que recibían un tratamiento de mantenimiento con opiáceos para el dolor crónico²⁸⁻³⁰.

Todos estos estudios se realizaron en régimen ambulatorio. Pudieron participar en ellos pacientes con cáncer que tomaban dosis de mantenimiento estables de opiáceos (orales o transdérmicos) para el dolor asociado a su enfermedad y que presentaban una media diaria de 1-4 episodios de dolor irruptivo²⁸⁻³⁰.

Las formulaciones a través de la mucosa oral presentan características farmacocinéticas similares y únicamente fentanilo transmucosa oral (Abfentiq[®]) presenta unas características específicas de modulabilidad, ya que su formulación en forma de comprimido para chupar, con stick incorporado, permite la retirada del fármaco en caso de alivio del dolor o bien ante la aparición de algún efecto adverso³.

4.1 Eficacia frente a placebo²⁸

4.1.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se incluyeron 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 determinó la pauta de rescate individualizada de fentanilo transmucosa. En la fase doble ciego se trataron 10 episodios de DIO con 10 dosis individualizadas y aleatorizadas, 3 de las cuales eran placebo²⁸.

4.1.2 Objetivos

El objetivo principal del estudio fue comprobar la eficacia de Abfentiq[®] evaluando las diferencias de intensidad del dolor y el alivio total del dolor²⁸.

4.1.3 Variable primaria

Las variables de eficacia fueron la diferencia en la intensidad del dolor (PID, *Pain intensity Difference*) y el alivio del dolor (PR, *Pain Relief*).

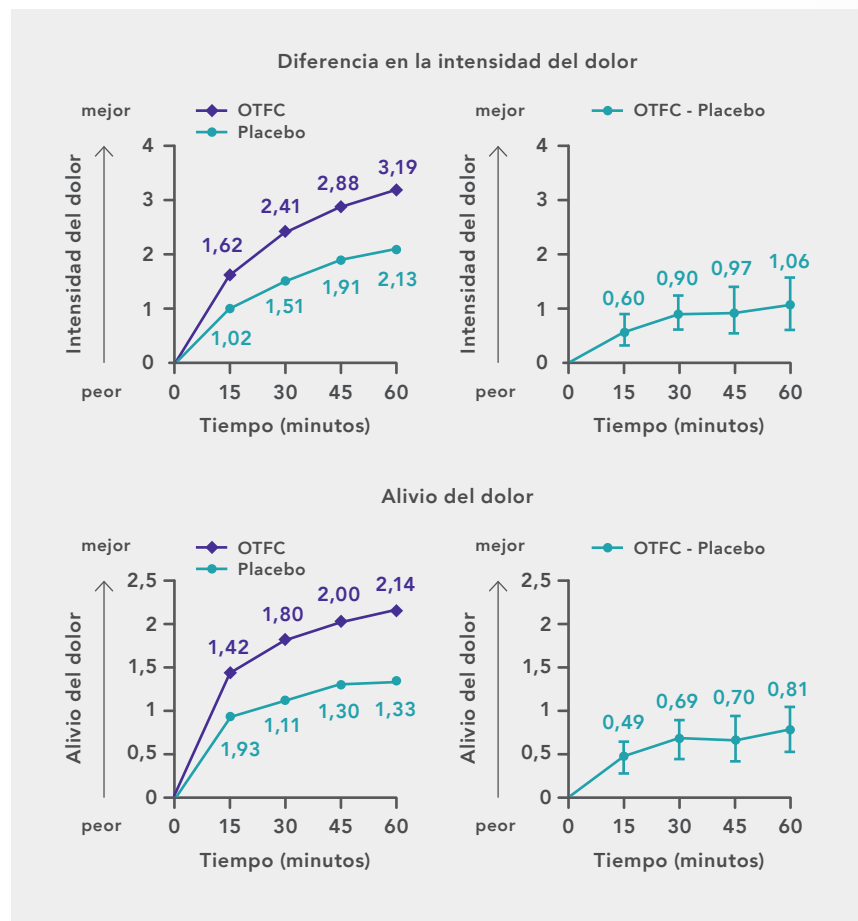
El análisis se realizó en la población por intención de tratar, excluyendo diferentes participantes que no cumplieron las pautas del estudio, obteniendo datos de 86 pacientes, que aportaron datos de 730 episodios de dolor²⁸.

Los resultados se representan en la Figura 13 y se detallan en la Tabla 1. La variables primarias fueron significativamente superiores con Abfentiq[®] frente a placebo para todos los períodos de tiempo: 15, 30, 45 y 60 min ($p < 0,001$)²⁸.

Tabla 1 | Resultados de las variables primarias

Variables		OTFC	Placebo
PID	15 min	1,65	1,07
	30 min	2,47	1,60
	45 min	3,11	2,48
	60 min	3,45	2,79
PR	15 min	1,45	0,98
	30 min	1,85	1,19
	45 min	2,15	1,64
	60 min	2,28	1,67

Figura 13 | Resultados de las variables de eficacia primarias. Diferencia en la intensidad del dolor (PID) y alivio del dolor (PR)



4.1.4 Variables secundarias

- Evaluación global del tratamiento. En una escala de 0 a 4, en la que 0 representaba ningún efecto y 4 representaba un efecto excelente, la valoración para Abfentiq[®] fue de 1,89 frente a 1,19 para placebo ($p < 0,0001$)²⁸

- Requerimientos de medicación de rescate. Se evaluó si el paciente decidió tomar medicación adicional para controlar el dolor. Un 15% de los pacientes tratados con Abfentiq[®] vs 34% con placebo la requirieron, presentando un Riesgo Relativo de 2,27 con un IC 95% (1,51; 3,26). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$)²⁸.

4.1.5 Conclusiones

Como conclusión, los resultados obtenidos en todas las variables fueron estadísticamente superiores para Abfentiq[®] en comparación a los obtenidos con placebo, por lo tanto, el tratamiento con Abfentiq[®] se considera eficaz en el alivio del dolor relacionado con el cáncer²⁸.

4.2 Eficacia frente a tratamiento habitual²⁹

4.2.1 Diseño del estudio

Se hizo un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con titulación de dosis en 62 pacientes adultos que padecían cáncer y que usaban fentanilo transdérmico para el tratamiento del dolor persistente. Se registraron la intensidad del dolor (PI), el alivio del dolor (PR) y las puntuaciones de satisfacción global basales durante 2 días. Los pacientes recibieron de forma aleatorizada 200 o 400 µg de Abfentiq[®]. La dosis se tituló hasta lograr un alivio del dolor adecuado para cada episodio usando una unidad de Abfentiq[®]. Se compararon los dos días de datos basales con 2 días de datos tras Abfentiq[®] a la dosis adecuada según la titulación²⁹.

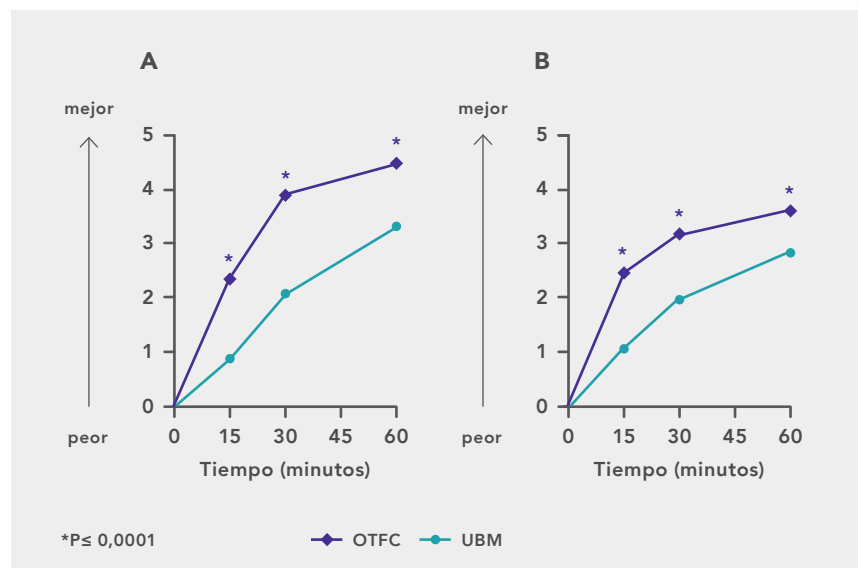
4.2.2 Objetivos

El objetivo principal fue evaluar si el citrato de fentanilo transmucosa oral trata el DIO de forma efectiva y segura frente a la medicación convencional hasta el momento²⁹.

4.2.3 Variable primaria

Las variables evaluadas en el estudio fueron la intensidad del dolor (PI), el alivio del dolor (PR) y la satisfacción global con el tratamiento²⁹.

Figura 14 | Resultados de la variable de intensidad del dolor (PI) y alivio del dolor (PR) de Abfentiq® frente a la medicación convencional (UBM) en pacientes que alcanzaron una dosis adecuada del fármaco (n=47); *p≤0,0001.



En este estudio, Abfentiq® demostró ser significativamente superior a la medicación convencional en el alivio del dolor desde los primeros 15 minutos²⁹.

4.2.4 Variable secundaria

Determinar el ajuste de dosis de forma efectiva para aliviar el dolor. La mayoría de pacientes (76%) encontraron una dosis efectiva de Abfentiq®²⁹.

4.2.5 Conclusiones

La mayoría de los pacientes encontraron que una dosis única de Abfentiq® trataba adecuadamente el dolor. Esta dosis se encontró mediante ajustes de la misma y no se pudo predecir a partir de la dosis de medicación opiácea basal²⁹.

4.3 Eficacia frente a morfina de liberación rápida³⁰

4.3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento, en 134 pacientes ambulatorios adultos con cáncer tratados con una pauta fija de opiáceos, morfina vía oral 860-1.000 mg/24h o fentanilo vía transdérmico 50-300 mcg/h y que sufrían de 1 a 4 episodios de dolor irruptivo al día controlados con 15-60 mg de morfina oral.

Para cada paciente se ajustó la dosis única eficaz de Abfentiq® (200, 400, 600, 800, 1.200, o 1.600 mcg) que trataba con éxito un episodio de DIO con mínimos efectos adversos³⁰.

4.3.2 Objetivos

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia del citrato de fentanilo oral transmucosa (Abfentiq®) frente a sulfato de morfina de liberación inmediata (MSIR) en el tratamiento del DIO³⁰.

4.3.3 Variable primaria

La variable primaria fue la diferencia en intensidad de dolor (PID) a los 15 min. Se alcanzó un cambio superior al 33% (lo que se considera un control adecuado del dolor, y se toma como punto de corte) para el PID en el 42,3% de los casos para Abfentiq® frente a 31,8 del MSIR. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p<0,001)³⁰.

4.3.4 Variable secundaria

Como variables secundarias se evaluaron distintos parámetros³⁰:

- Intensidad del dolor a los 15, 30, 45, 60 min. Favorable a Abfentiq[®] de forma estadísticamente significativa ($p \leq 0,033$).
- Alivio del dolor a los 15, 30, 45, 60 min. Superior en Abfentiq[®] de forma estadísticamente significativa ($p < 0,009$).
- Evaluación global del tratamiento a los 60 min. Favorable a Abfentiq[®] de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).
- PID a los 15, 30, 45, 60 min. Superior en Abfentiq[®] de forma estadísticamente significativa ($p < 0,008$).
- Requerimientos de medicación de rescate. Resultados similares entre ambos tratamientos ($p = 0,5385$).

Adicionalmente, cabe destacar que un 94% de los pacientes participantes escogieron continuar con Abfentiq[®] en vez de MSIR durante el ensayo de extensión³⁰.

Figura 15 | Resultados de la diferencia en la intensidad del dolor (PID)

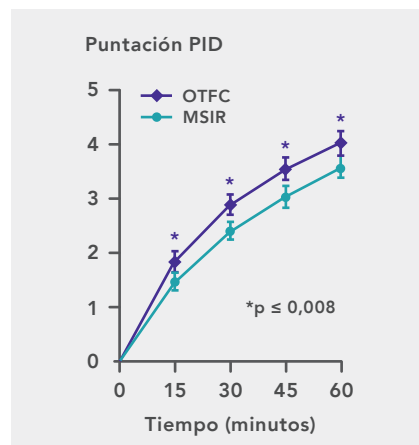
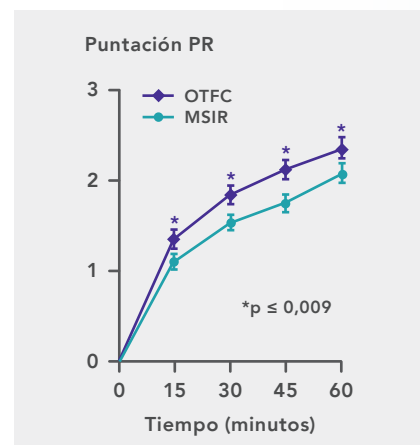


Figura 16 | Resultados de alivio del dolor



4.3.5 Conclusiones

Los resultados obtenidos con Abfentiq[®] fueron significativamente mejores que los obtenidos con morfina oral para todas las variables analizadas, excepto en los requerimientos de medicación adicional, que no se alcanzó significancia³⁰.

También existen otros estudios clínicos que corroboran la eficacia analgésica de Abfentiq[®]³¹⁻³⁴.

5. Estudios clínicos post-autorización

El Citrato de fentanilo es un producto maduro, cumpliendo 15 años desde su aprobación en España (datos a fecha de 2017).

Esto ha llevado a la existencia de multitud de ensayos, observacionales o no, que confirman la eficacia del citrato de fentanilo transmucosa oral a largo plazo, y en la práctica clínica^{7,35,36}.

5.1 Ensayo a largo plazo³⁶

5.1.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio abierto, que evalúa la práctica clínica diaria en diferentes entornos y se compara con morfina de liberación normal, durante 6 meses como máximo.

Los pacientes mantuvieron el tratamiento con opioide para el control del dolor de base, y tenían acceso a su tratamiento habitual para el DIO, así como a Abfentiq[®]³⁶.

5.1.2 Objetivos

El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de Abfentiq[®]³⁶.

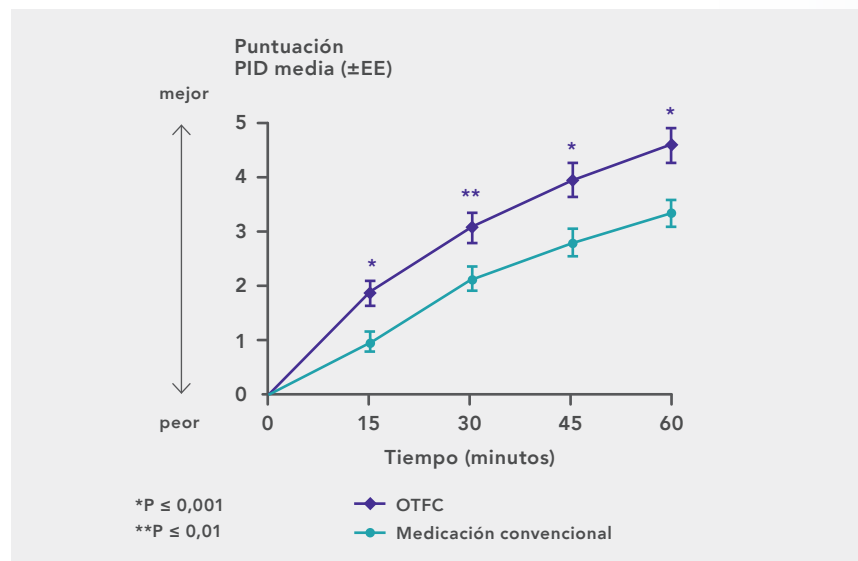
5.1.3 Variables del estudio

Se evaluaron distintas variables para medir la eficacia y la seguridad a largo plazo. Para la eficacia se evaluó la diferencia en intensidad de dolor, el alivio del dolor, y la satisfacción producida por Abfentiq[®] frente el tratamiento convencional (Figura 17).

En cuanto a la seguridad se evaluó la incidencia de acontecimientos adversos³⁶.

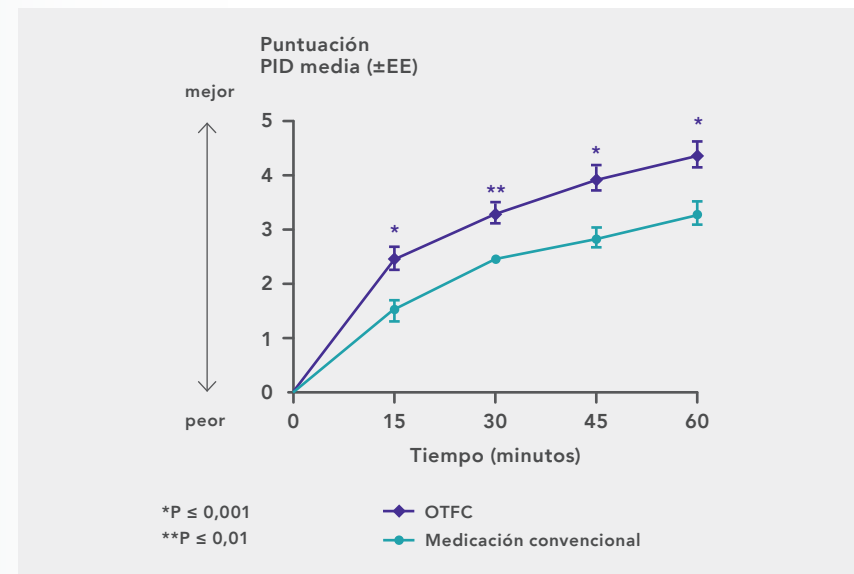
- Se observó que ambos tratamientos reducían la intensidad del dolor, pero la reducción producida por Abfentiq[®] era significativamente superior que el tratamiento convencional (habitualmente morfina) a los 15 (p<0,001), 30,45 y 60 minutos (p<0,01)³⁶.

Figura 17 | Diferencia de la intensidad del dolor (PID) frente al tratamiento convencional



De forma similar, se observó un resultado en el alivio del dolor favorable a Abfentiq[®] (1,49) frente al tratamiento habitual (0,89) de modo estadísticamente significativo (P <0,001)³⁶ (Figura 18).

Figura 18 | Alivio del dolor frente al tratamiento convencional



- Los pacientes evaluaron su satisfacción para con el tratamiento³⁶:
 - Facilidad de uso: un 77% de los pacientes encontraron Abfentiq[®] muy fácil, fácil o correcto de usar, frente un 18% que lo encontraron difícil o muy difícil de usar.
 - Preferencia de tratamiento: un 60% de los pacientes preferían al final del ensayo el tratamiento con Abfentiq[®], mientras que solo un 24% preferían el tratamiento anterior y un 10% se encontraban indecisos.
- Los efectos adversos que reportaron los pacientes tratados con Abfentiq[®] fueron náuseas (14%), estomatitis, vómitos o mareos (7%). Estos efectos fueron generalmente leves y al principio del tratamiento. Un 10% de los pacientes abandonaron el ensayo debido a los acontecimientos adversos³⁶.

5.1.4 Conclusiones

Durante este estudio a largo plazo, hubo un ligero aumento de la dosis necesaria para aliviar el dolor durante los 6 meses, aunque ningún paciente requirió de la dosis máxima. La explicación más probable es el aumento del dolor irruptivo debido a la propia progresión de la enfermedad³⁶.

A largo plazo se concluye que Abfentiq[®] es un tratamiento efectivo y seguro proporcionando ventajas a los pacientes, derivadas de su rapidez de acción y corta duración del dolor³⁶.

5.2 Estudio observacional en españa: el estudio EDIPAD

5.2.1 Diseño del estudio⁷

Los pacientes oncológicos participantes en este estudio observacional debían ser mayores de 18 años, estar en tratamiento con opioides (al menos 60 mg/día de morfina oral o 50 µg/h de fentanilo transdérmico) de forma que tuviesen controlado su dolor de base (puntuación del dolor de base en escala EVA de 0 a 10, menor de 4 y menos de 4 episodios de dolor irruptivo al día)⁷.

Los pacientes reclutados provenían de Servicios de Cuidados Paliativos, Unidades de Dolor y de Unidades de Asistencia Domiciliaria (miembros de la Asociación Española Contra el Cáncer, AECC) repartidos por toda la geografía española.

Durante el desarrollo del estudio se realizaron 4 visitas, una basal y posteriormente tres de seguimiento, separadas entre sí por una semana. En cada una de ellas se evaluó la progresión de la enfermedad, la evolución del dolor crónico de base, los tratamientos para el dolor de base y enfermedades concomitantes⁷.

La evaluación del objetivo principal se realizó a través de la recogida de reacciones adversas referidas espontáneamente por el paciente o detectadas por el investigador en cada una de las visitas de seguimiento. En cuanto al dolor irruptivo, se midió la intensidad de las crisis sufridas en las 24 horas anteriores a cada una de las visitas de seguimiento, el tratamiento utilizado para las mismas, el tiempo hasta el inicio del alivio y la intensidad final de dolor conseguida tras

el tratamiento. También se procedió a registrar la evaluación subjetiva de la efectividad referida por el paciente y por el investigador, mediante una escala de 4 términos (mala, regular, buena, excelente)⁷.

5.2.2 Objetivos

El objetivo principal de este estudio observacional fue evaluar la eficacia y seguridad de Abfentiq[®] en 312 pacientes oncológicos durante un mes⁷.

5.2.3 Variable principal

La variable principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad del citrato de fentanilo transmucosa oral en el tratamiento del DIO⁷.

Durante el desarrollo del estudio, de los 295 pacientes evaluables para seguridad, únicamente el 20% (n=59) presentó alguna reacción adversa y en ningún caso fue catalogada como grave⁷.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas se pueden consultar en la siguiente tabla.

Tabla 2 | Reacciones adversas descritas en 59 pacientes en la población de seguridad (n=295)

Reacción adversa catalogada por codificación WHOART	n (%)*
Trastornos gastrointestinales (náuseas, estreñimiento, vómitos)	38 (64,4%)
Trastornos psiquiátricos (somnolencia, alucinaciones, desorientación)	17 (28,8%)
Mareo	10 (16,9%)
Aumento de la sudoración	3 (5,1%)
Alteración del gusto	1 (1,7%)
Braquicardia	1 (1,7%)
Edema bucal	1 (1,7%)
Insuficiencia respiratoria	1 (1,7%)

*Sobre los 59 pacientes que presentaron reacciones adversas

5.2.4 Variables secundarias

- Primeramente, se evaluó la disminución de la intensidad del dolor (PID) tras la administración de Abfentiq[®] mediante la escala visual analógica EVA (10 puntos)⁷.

La disminución de la intensidad del dolor irruptivo tras el tratamiento fue significativamente mayor tras el tratamiento con Abfentiq[®] evaluado en la visita final, en comparación con la obtenida tras la administración de otros tratamientos distintos a Abfentiq[®] hasta la visita basal (Abfentiq[®]: PID= -4,9±1,7; vs. tratamientos distintos a Abfentiq[®]: PID= -4,4±1,6; p=0,004)⁷ (Tabla 3).

Tabla 3 | Análisis de los distintos parámetros de evaluación del dolor irruptivo y comparación de los mismos entre la visita basal (día 0) y la visita final (día+30) (n=138)

Variable	V. Basal (tratamientos diferentes a Abfentiq [®])	V. final (+ 30 días) (Abfentiq [®])	Grado de significación estadística "p"
Intensidad de DI al inicio de la crisis (EVA)	7,6±1,4	7±1,6	<0,001
Intensidad de DI al final de la crisis (EVA)	3,4±1,8	2,2±1,4	<0,001
Disminución de intensidad de DI por visita (DID) (EVA)	-4,4±1,6	-4,9±1,7	0,004

- A la vez se evaluó el tiempo transcurrido hasta que se producía el inicio del alivio del dolor y el alivio máximo tras el tratamiento. Tras la administración de Abfentiq[®] en la visita final (± 30 días), el tiempo transcurrido hasta el inicio del alivio del dolor y el alivio máximo fue significativamente menor respecto a otros tratamientos (28,3 ±23,4 minutos vs. 54,8±34,4 minutos respectivamente; p< 0,001)⁷ (Tabla 4).

Tabla 4 | Análisis comparativo del tiempo necesario hasta notar alivio y hasta alcanzar el alivio máximo del dolor irruptivo tras la administración del tratamiento en la visita basal (día 0) y la visita final (día+30) (n=138)

Variable	V. Basal (tratamientos diferentes a Abfentiq [®])	V. final (+ 30 días) (Abfentiq [®])	Grado de significación estadística "p"
Inicio del alivio (minutos)	29,8±18,1	12,1±12,9	<0,001
Tiempo hasta alivio máximo (minutos)	53,2±32,7	25,7±26,8	<0,001

5.2.5 Conclusiones

Se puede concluir que Abfentiq[®] presenta un buen perfil de seguridad, comparable al de otros analgésicos opiáceos.

Adicionalmente, los datos de efectividad obtenidos constatan que Abfentiq[®] es un fármaco capaz de disminuir, de forma significativamente más rápida, eficaz y específica el dolor irruptivo que padecen los pacientes oncológicos, que otros tratamientos, siendo una terapia de primera elección en las crisis de DIO⁷.

Existen otros estudios post-autorización que corroboran la efectividad y seguridad de los pacientes con Abfentiq[®]³⁷⁻⁴¹

El uso de analgésicos opiáceos en el tratamiento del dolor por cáncer está basado en la evidencia del EAPC⁴².

6. Seguridad

Debido a que los ensayos clínicos con Abfentiq[®] han sido diseñados para valorar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo, todos los pacientes tomaban también opiáceos concomitantes, tales como morfina de

liberación prolongada o Fentanilo transdérmico, para su dolor persistente, por lo que no es posible afirmar con seguridad que los efectos adversos fueron provocados por Abfentiq[®].

No obstante, los estudios a largo plazo muestran su seguridad en enfermos de cáncer ambulatorios⁴³.

6.1 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más comunes, reportados como mínimo por un 10% de los pacientes incluyen náuseas, somnolencia y mareos. En menor medida (3%-10%) se produjo astenia, estreñimiento y confusión. Una minoría (1-3%) presentó dolor de cabeza, dolor abdominal, dispepsia, ulceración bucal, sequedad bucal, vasodilatación, alucinaciones, disnea, prurito o sudoración⁴³.

Estos efectos parecen disminuir en intensidad con el uso prolongado de Abfentiq[®]. El riesgo de depresión respiratoria, el riesgo más temido de los opioides es mínimo en los pacientes que reciben regularmente analgésicos opioides, debido al efecto protector de la tolerancia a los opioides. Curiosamente, el uso de Abfentiq[®] se ha estudiado en pacientes ambulatorios con cáncer que no fueron estrictamente controlados^{9,17,44}.

6.2 Fertilidad, embarazo y lactancia

6.2.1 Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el empleo del fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Los analgésicos opiáceos pueden causar depresión respiratoria neonatal. Con un empleo prolongado durante el embarazo existe riesgo de que se produzcan síntomas de abstinencia neonatales. Abfentiq[®] no debería usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario¹⁶.

Se aconseja que no se administre fentanilo durante el parto ya que el fentanilo pasa por la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. El índice de transferencia de la placenta es 0,44 (relación fetal-maternal: 1,00:2,27)¹⁶.

6.2.2 Lactancia

El fentanilo pasa a la leche materna, por tanto, no se debe amamantar mientras se tome Abfentiq[®] debido a la posibilidad de sedación y/o depresión respiratoria en el lactante. No se debe reanudar el amamantamiento hasta por lo menos 48 horas después de la última administración de fentanilo¹⁶.

6.2.3 Fertilidad

No se disponen datos de fertilidad en humanos. En estudios animales, la fertilidad masculina se vio afectada¹⁶.

6.3 Sobredosis

Sobredosis (ingestión accidental) en una persona que nunca haya tomado opioides anteriormente¹⁶.

6.3.1 Síntomas

Los síntomas de sobredosis con fentanilo son de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y a los de otros opiáceos, y son una prolongación de sus acciones farmacológicas, siendo los efectos significativos más graves alteración del estado mental, pérdida de conciencia, coma, paro cardiorrespiratorio, depresión respiratoria, dificultad respiratoria y fallo respiratorio con resultado de muerte¹⁶.

6.3.2 Tratamiento

El tratamiento inmediato en caso de sobredosis de opiáceos consiste en retirar la unidad de Abfentiq[®] con ayuda del aplicador si el paciente todavía la tiene en la boca, asegurando la abertura de la vía respiratoria; estimulación física y verbal del paciente; valoración del grado de conciencia, estado ventilatorio y circulatorio; y ventilación asistida (soporte ventilatorio) si es necesario¹⁶.

Para el tratamiento de una sobredosificación (ingestión accidental) en una persona que nunca haya tomado opiáceos anteriormente, se debe colocar una

vía intravenosa y utilizarse naloxona u otros antagonistas opiáceos según esté clínicamente indicado. La depresión respiratoria debida a la sobredosis puede durar más que los efectos de la acción del antagonista opiáceo (p. ej. la semivida de la naloxona varía de 30 a 81 minutos) por lo que puede ser necesaria la administración repetida. Consulte el Resumen de las características del producto del antagonista opiáceo concreto para la información sobre dicho uso¹⁶.

Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opiáceos, debe colocarse una vía intravenosa. El uso moderado de naloxona u otro antagonista opiáceo puede estar justificado en algunos casos, pero está asociado al riesgo de precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia agudo¹⁶.

Si bien no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de Abfentiq[®], puede manifestarse con fentanilo y otros opiáceos. Si así fuera, debe tratarse con respiración asistida, con un antagonista opiáceo y, como último recurso, con un agente bloqueante neuromuscular¹⁶.

7. Abfentiq[®] en el tratamiento personalizado

La individualización del paciente en los tratamientos farmacológicos y reducir los efectos adversos es esencial¹⁵.

Los episodios de dolor irruptivo oncológico son heterogéneos y pueden variar tanto entre pacientes como en el mismo individuo (variabilidad inter e intraindividual). El estudio CADI arroja datos sobre esta variabilidad en términos de intensidad, duración y alivio del dolor⁸.

Este hecho provoca que no sea sencillo escoger una dosis o un tratamiento, ya que no todas las dosis son igual de efectivas en todos los casos o situaciones. Por ejemplo, un 60% de los casos de dolor irruptivo aparecen de forma gradual, mientras que un 40% aparecen de modo repentino⁸.

Diversas variables pueden explicar también una respuesta diferencial, de cada paciente a los tratamientos, como la patofisiología del dolor, grado de tole-

rancia, género, edad, extensión de la enfermedad u otros. No obstante, no se conoce cómo estas variables pueden predecir la dosis adecuada que proporcione un alivio inmediato del dolor de forma efectiva ni muestran una relación entre la dosis de rescate usada habitualmente en el tratamiento del dolor irruptivo y el citrato de fentanilo transmucosa oral, arrojando una gran variabilidad interindividual⁴⁵.

Abfentiq[®], a diferencia de otros medicamentos con fentanilo, se presenta con un aplicador, que facilita la absorción del fentanilo a través de la mucosa oral al disolverse poco a poco en la boca y además aporta una modulabilidad a las crisis de dolor del paciente ya que:

- Abfentiq[®] aporta modulabilidad analgésica: el paciente puede retirar el stick para interrumpir la administración cuando se ha alcanzado la analgesia adecuada.^{3,6,43}
- Abfentiq[®] aporta modulabilidad en seguridad: el paciente puede retirar el stick para interrumpir la administración en el caso de que aparezcan efectos adversos intolerables.^{3,43}

Pudiendo concluir que la flexibilidad que aporta Abfentiq[®] no se puede conseguir con otro tipo de administración⁴³.

7.1 El adiestramiento del paciente

Un aspecto relevante en cualquier tratamiento farmacológico es la adherencia al mismo. Las preferencias del paciente y su capacidad de administrarse el fármaco son fundamentales a la hora de alcanzar un acuerdo entre las necesidades clínicas y las actitudes individuales.

Esta prescripción adecuada, permitirá que el paciente y familiares sigan correctamente el tratamiento. Se debe emplear tiempo en explicar al paciente cómo usar los tratamientos para el DIO y su modo de administración, así como informarles de que deberían contactar con un especialista si los episodios de DIO incrementan o el tratamiento deja de ser eficaz⁴⁶.

8. Resumen y puntos clave

- El dolor irruptivo oncológico (DIO) es una exacerbación transitoria del dolor que se produce de manera espontánea o por relación a un desencadenante predecible o no predecible, a pesar de tener dolor crónico estable y adecuadamente controlado^{2,4}.
- El grupo de trabajo de opioides de la Sociedad Española de Dolor recomienda el citrato de fentanilo oral transmucoso, como el fármaco de referencia en el DIO⁴⁴.
- Existe una gran variación inter e intraindividual en las crisis de dolor del DIO⁸. Abfentiq[®] aporta una flexibilidad para adaptarse a la intensidad y duración de la crisis que no se puede conseguir con otro tipo de producto⁴³.
- Abfentiq[®] se presenta con un aplicador, que facilita la administración del fármaco y por lo tanto la absorción del fentanilo a través de la mucosa oral al disolverse poco a poco en la boca.
- Abfentiq[®] aporta modulabilidad analgésica: el paciente puede retirar el stick para interrumpir la administración cuando se ha alcanzado la analgesia adecuada^{3,6,43}.
- Abfentiq[®] aporta modulabilidad en seguridad: el paciente puede retirar el stick para interrumpir la administración en el caso de que aparezcan efectos adversos intolerables^{3,43}.

9. Referencias

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990 Jun;41(3):273-81.
2. Escobar Y, Biete A, Camba M, Gálvez R, Mañas A, Rodríguez C, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2013;20(2):61-68.
3. Cánovas L, Rodríguez AB, Castro M, Pérez L, López C, Román R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor* 2012; 19(6): 318-324.
4. Gómes-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: Prevalence and Characteristics in Patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:45-52.
5. Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson J, Shir Y, Zimmermann C et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Current Oncology*. 2016;23(2):96.
6. Porta-Sales J, Garzón Rodríguez C, Julià Torras J, Casals Merchán M. Dolor irruptivo en cáncer. *Medicina Clínica*. 2010;135(6):280-285.
7. Trelis J, Pérez-Hernández C, Sánchez-Domínguez F, Martínez-Calderón F, Gracia A, Zsolt I. Transmucosal oral fentanyl citrate for the management of irruptive pain suffered by cancer patients in Spain: results of the EDIPAD study. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 184-196.
8. Pérez Cajaraville J, Cánovas L, Santos J, Ortega E, Cuello JJ, Alborés R, et al. Inter- and intra-patient variability in breakthrough pain episodes of opioid-treated patients with underlying chronic pain. An observational, prospective and multicenter study. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23(1):6-15.
9. Gili F, Gracia A. Dolor irruptivo: una entidad específica que precisa de un tratamiento adecuado. *Med Pal*. 2001;8(2):109-12.
10. García Ruiz AJ, Pérez Aguiar J, García-Agua Soler N. Gasto económico del tratamiento del dolor irruptivo. *Med Paliat*. 2015;22(Suppl 1): 62-70.
11. Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain*. 2002 Feb;3(1):38-44.

12. Fortner BV, Demarco G, Irving G, Ashley J, Keppler G, Chavez J, *et al*. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Jan;25(1):9-18.
13. Abernethy AP, Wheeler JL, Fortner BV. A health economic model of breakthrough pain. *Am J Manag Care*. 2008 May;14(5 Suppl 1):S129-40.
14. Álamo C, Zaragoza Arnáez C, Noriega Matanza C, Torres LM. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs* 2017;77:747–63.
15. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs*. 2017 May;77(7):747-763.
16. Ficha técnica Abfentiq[®]. (consultada 10 de noviembre de 2017). Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/
17. Streisand JB, *et al*. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991;75:223–9.
18. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI *et al*. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1991 Aug;75(2):223-9.
19. Egan TD, Sharma A, Ashburn MA, Kievit J, Pace NL, Streisand JB. Multiple dose pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):665-73.
20. Streisand JB, Busch MA, Egan TD, Smith BG, Gay M, Pace NL. Doseproportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 1998 Feb;88(2):305-9.
21. Lee M, Kern S, Kisicki J, Egan T. A Pharmacokinetic Study to Compare Two Simultaneous 400 µg Doses with a Single 800 µg Dose of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;26(2):743-747.
22. Ficha técnica Abstral[®], fentanilo citrato, Kyowa Kirin Limited. (consultada 10 de noviembre de 2017) . Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
23. Ficha técnica Effentora[®], fentanilo citrato, Teva B.V. (consultada 10 de noviembre de 2017) . Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
24. Ficha técnica Instanyl[®], fentanilo citrato, Takeda Pharma A/S. (consultada 10 de noviembre de 2017) . Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
25. Ficha técnica Pecfent[®], fentanilo citrato, Archimedes Development Ltd. (consultada 10 de noviembre de 2017) . Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
26. Ficha técnica Avaric[®], fentanilo citrato, Angelini Farmaceutica, S.A. (consultada 10 de noviembre de 2017) . Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>
27. Ficha técnica Breakyl[®], fentanilo citrato, Meda Pharma S.L. (consultada 10 de noviembre de 2017) . Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>.
28. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Apr 15;90(8):611-6.
29. Christie JM, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E *et al*. 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 Oct;16(10):3238-45.
30. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA *et al*. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001 Mar;91(1-2):123-30.
31. Fine P, Marcus M, De Boer J, Van der Oord B. An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 1991;45(2):149-153.
32. Lichtor JL, Sevarino FB, Joshi GP, Busch MA, Nordbrock E, Ginsberg B. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):732-8.
33. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R *et al*. Long-Term Safety of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate for Breakthrough Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2001;22(1):575-583.
34. Portenoy R, Payne R, Coluzzi P, Raschko J, Lyss A, Busch M *et al*. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*. 1999;79(2):303-312.
35. Maganto V, Herrero C, Torrent J, Espinosa J, Delgado J, Sánchez C *et al*. Tolerabilidad y efectividad del citrato de fentanilo oral transmucosa en el tratamiento a largo plazo del dolor irruptivo en pacientes oncológicos: estudio ECODIR. *Clinical and Translational Oncology*. 2005;7(5):205-212.

36. Hanks G, Nugent M, Higgs C, Busch M. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliative Medicine*. 2004;18(8):698-704.
37. Cevals J, García Llano JL, Somovilla M, Cortés M, Palomera M, Stolle R *et al*. Use of oral transmucosal fentanyl citrate for therapeutic rescue in patients receiving high doses of opiates. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 277-288.
38. Zeppetella G. Opioids for Cancer Breakthrough Pain: A Pilot Study Reporting Patient Assessment of Time to Meaningful Pain Relief. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008;35(5):563-567.
39. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 21;(10):CD004311.
40. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W *et al*. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Nov;46(5):619-28.
41. Maroo S, Patel K, Bhatnagar S, Devi S, Jain P, Durgaprasad G *et al*. Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate compared to morphine sulphate immediate release tablet in management of breakthrough cancer pain. *Indian Journal of Palliative Care*. 2014;20(3):182.
42. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, *et al*. Use of opioidanalgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):e58-68.
43. Mercadante S. Oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain treatment in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:873-8.
44. Rodrigo M, Herrera J, Busquets C, del Pozo C, López M. Intercambiabilidad de opioides y moléculas bioequivalentes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2010;17(2):104-113.
45. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, Farrar JT. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med*. 2007 Feb;10(1):47-55.
46. Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value in Health*. 2016;19(5):531-536.