

Sublinguální fentanyl – nová forma opioidu pro léčbu průlomové bolesti

MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.; MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.* | Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN, Centrum pro léčbu bolesti, Praha;
*Ústav farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Souhrn

Fricová J, Slíva J. Sublinguální fentanyl – nová forma opioidu pro léčbu průlomové bolesti. *Farmakoterapie* 2011;7(Suppl 1):19–23.

Nová sublinguální aplikační forma fentanylu je schopna účinně, rychle a bezpečně zmírnit ataky průlomových bolestí. Pokud jsou dodržena všechna doporučení pro titraci dávky a aplikaci sublinguální tablety, představuje tato aplikační forma jednoduchou, bezpečnou a vysoce komfortní metodu léčby průlomové bolesti. Účinnost, bezpečnost, snášenlivost i celková spokojenost pacientů po podání sublinguálního fentanylu byly ověřeny několika klinickými studiemi.

Klíčová slova

průlomová bolest, fentanyl citrát, sublinguální aplikace

Summary

Fricová J, Slíva J. Sublingual fentanyl – a new opioid dosage form for breakthrough pain therapy. *Farmakoterapie* 2011;7(Suppl 1):19–23.

A new sublingual dosage form of fentanyl can provide efficient, rapid and safe relief of breakthrough pain attacks. So far all doses titration and administration recommendations for sublingual tablets are observed this dosage form represents an easy, safe and highly comfortable treatment method for breakthrough pain. Efficacy, safety, tolerance and overall patient satisfaction following the administration of sublingual fentanyl have been demonstrated in several clinical trials.

Key words

breakthrough pain, fentanyl citrate, sublingual administration

Úvod

Fentanyl je poměrně malá lipofilní molekula, kterou je možné podávat různými cestami, přičemž u průlomové bolesti může být s úspěchem využito formy sublinguální, bukální či nasální, neboť farmakokinetické vlastnosti té či oné formy velmi dobře kopírují průběh průlomové bolesti.^{1,2}

Fentanyl je přitom silně působícím opioidem, a navíc se při tomto způsobu podání vyhneme jeho vysoce variabilnímu metabolismu ve střevě či játrech.

Nová sublinguální forma fentanyl citrátu je malá tableta s částicemi nosiče pokrytými mukoadhezivní komponentou, které jsou rozpustné ve vodě, a přirozeně i se samotnou účinnou látkou. Je navržena tak, aby došlo k rychlé dezintegraci tablety, byla zabezpečena optimální expozice sliznice léku a urychleno rozpouštění léčiva.³ Toto složení zajišťuje rychlý nástup účinku v rozmezí několika málo minut od podání přípravku.^{4,5} Sumární vzorec je $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$ a chemický název N-fenyl-N-[1-(2-fenylethyl)-4-piperidiny] propanamid citrát. Molekulární hmotnost celého komplexu činí 528,5 g/mol, volné báze pak 336,5 g/mol.

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti fentanylu

Fentanyl je plný agonista opioidních receptorů. V animálním modelu při zjišťování antinocicepční účinnosti u myší při srovnání s morfinem činila hodnota ED_{50} pouze 0,49 mg/kg, zatímco u morfinu 12 mg/kg.⁶ Vliv fentanylu na sociální interakci u potkanů je zprostředkovaná receptory μ i κ .⁷

Fentanyl citrát je tedy silně působícím opioidním analgetikum ověřené bohatou klinickou zkušeností, přibližně 50–100krát potentnější než morfin (tj. 1 mg morfinu je přibližně ekvivalentní 0,01 mg fentanylu). Mechanismus jeho účinku je dán agonistickým působením na opioidní recep-

tory přítomné v mozku, míše, ale i periferních tkáních, což v konečném důsledku vyvolává analgezi a sedaci. Fentanyl, podobně jako jiná anodyna, rovněž přispívá k zachování stabilní hemodynamiky při kardiologických intervencích.

S ohledem na přítomnost opioidních receptorů i v jiných oblastech je možné při podání fentanylu očekávat takové účinky, které nejsou primárně terapeutickým záměrem (anxiolýza, euforie), nebo dokonce mohou být zdrojem pacientových obtíží (zácpa, útlum dechového centra, mióza). Významný je rovněž vliv agonistů opioidních receptorů na centrum kašle v prodloužené míše, které je jejich působením inhibováno.

Farmakokinetické vlastnosti sublinguální formy

Ve studii Bredenberga a spol. byla sledována farmakokinetika fentanylu citrátu v sublinguální formě. Po aplikaci jednotlivé dávky (100 µg, 200 µg a 400 µg) bylo dosaženo plazmatických koncentrací fentanylu do 10 minut, nebyl zaznamenán druhý vrchol křivky koncentrace fentanylu v krvi, který by souvisel s absorpcí z GIT (obrázek 1).³

Farmakokinetické vlastnosti sublinguální formy fentanylu byly zkoumány také u 11 pacientů (7 mužů a 4 ženy, věk 34–75 let; medián 60 let) s metastazujícím maligním onemocněním. Studie byla dvojitě zaslepená a překřížená a spočívala ve třech jednodenních léčebných periodách, kdy byl fentanyl podáván v jednorázových dávkách 100 µg, 200 µg a 400 µg.

Množství vstřebané látky a systémová expozice fentanylu přímo odpovídaly velikosti podané dávky. Naměřené hodnoty plochy pod křivkou (AUC_{0-∞}) činily 74,3 ± 31,0, 159,1 ± 39,2 a 290,8 ± 92,5 ng/min. Adjustované hodnoty

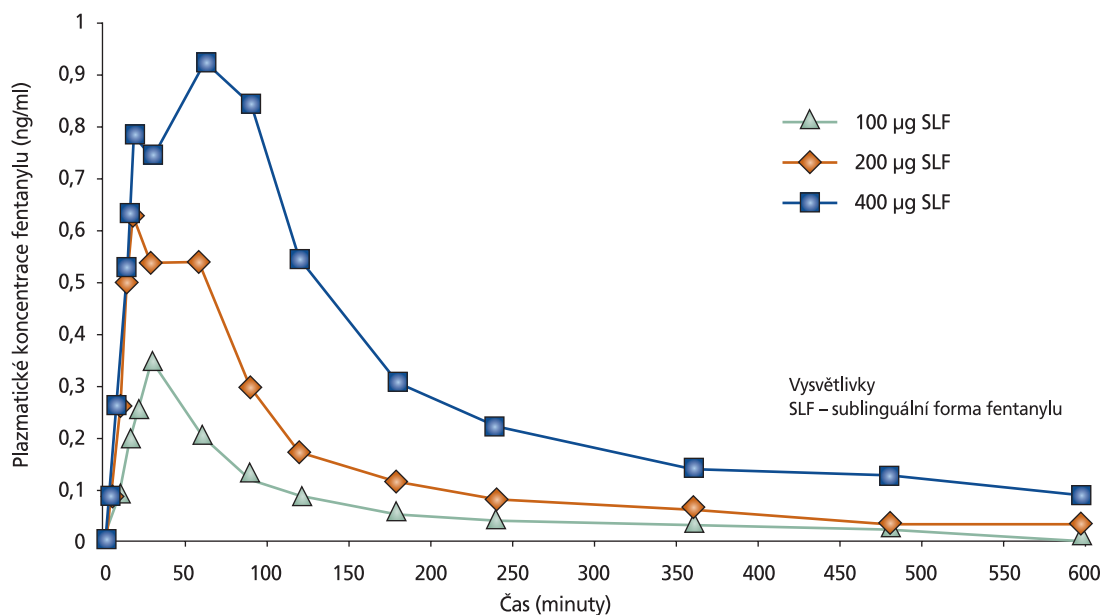
maximálních plazmatických koncentrací (c_{max}) pro dávky 100 µg, 200 µg a 400 µg činily 0,24 ± 0,14, 0,24 ± 0,08 a 0,32 ± 0,15 ng/ml a doby k jejich dosažení (t_{max}) 39,8 ± 17,4, 48,8 ± 26,3 a 53,9 ± 28,8 minut. Biologický poločas eliminace fentanylu v sublinguální formě činil 6,1, 6,3 a 5,4 hodiny pro výše uvedené užití dávky.⁸

Kinetika sublinguálně podaného fentanylu byla nedávno hodnocena u zdravých dobrovolníků, a to v dávkách 100 µg, 200 µg, 400 µg a 800 µg (n = 48), přičemž osoby léčené vyššími dávkami byly předléčeny naltrexonem, aby se zabránilo útlumu respirace; současně byla sledována pulsní oxymetrie a transkutánní hodnoty pCO₂. Sublinguální fentanyl se rychle a velmi spolehlivě vstřebával. Po jednorázovém podání se medián t_{first} pohyboval v rozmezí od 0,08 do 0,25 hodiny a hodnota t_{max} od 0,5 do 1 hodiny. Při opakovaném podání byl t_{max} poněkud delší, a sice 0,5 až 2 hodiny.⁹

Lékové interakce

S ohledem na metabolizaci je možné předpokládat snížení plazmatických koncentrací fentanylu při současném podání s induktory jaterního cytochromu P-450, nebo naopak jejich zvýšení při konkomitantním užití inhibitorů cytochromu P-450 (azolová antimykotika, makrolidy, nondihydropyridinové blokátory vápníkových kanálů apod.). S ohledem na způsob aplikace se nedoporučuje současné užívání látek ovlivňujících nasální perfuzi, a to z důvodu možného ovlivnění absorpce účinné látky. Podobně jako u ostatních opioidů by fentanyl neměl být podáván současně s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), u kterých je pacient ohrožen akcentací jejich účinku. Při současném užití látek s centrálně tlumivým účinkem lze očekávat zesílení těchto účinků. Vzhledem k možné kompetici o vazeb-

obrázek 1 Profil plazmatických koncentrací fentanylu po podání 100 µg, 200 µg a 400 µg sublinguálně (Podle 3)



ná místa hrozí při záměně fentanylu za parciálního agonistu/antagonistu (např. buprenorfin) zeslabení účinku, vedoucí k rozvoji abstinenčních příznaků.

Klinické studie – účinnost a bezpečnost

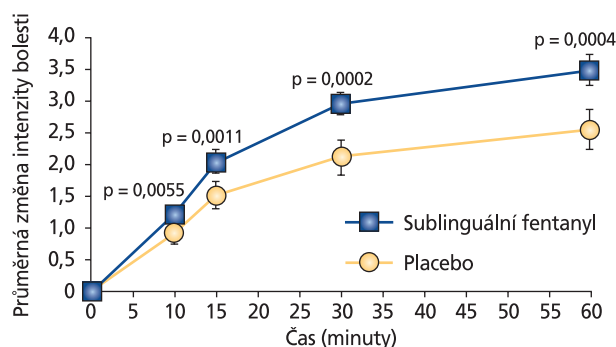
Nová aplikační forma rychle působícího opioidu (short-acting opioid) je schopna účinně, rychle a bezpečně zmírnit ataky průlomových bolestí. Pokud jsou dodržena všechna doporučení pro titraci a aplikaci sublinguálního fentanylu, představuje tato aplikační forma jednoduchou, bezpečnou a vysoce komfortní metodu léčby průlomové bolesti. Sublinguální forma fentanylu (SLF) je určena výhradně pro léčbu průlomové bolesti u onkologických pacientů, kteří mají zavedenu trvalou léčbu opioidy. Účinnost jednotlivých dávek, bezpečnostní profil, snášenlivost i celková spokojenost pacientů po podání SLF byly ověřeny několika klinickými studiemi.

Recentní otevřená nerandomizovaná studie hodnotila jednotlivé a opakované podávání sublinguálního fentanylu u 48 zdravých dobrovolníků nikdy neléčených opioidy (opioid-naivních), z nichž 47 studií dokončilo.¹⁰ Fentanyl byl podáván vždy jen v jedné účinné síle 100 µg, 200 µg, 400 µg nebo 800 µg a následovalo 13 aplikací po 6 hodinách na úrovni první dávky. Pacienti, kteří užívali dávky SLF 400 µg a 800 µg, byli premedikováni naltrexonem s cílem potlačení deprese dechového centra za monitorování pulsní oxymetrie a transkutánního pCO₂. Z výsledků studie vyplynulo, že fentanyl aplikovaný sublinguálně se rychle a spolehlivě absorbuje a plazmatické koncentrace fentanylu byly úměrné podané dávce. Po jednorázovém podání i při opakovaném podávání neměl naltrexon žádný vliv na farmakokinetiku SLF. Po různých dávkách byly hodnoceny účinky na sledované parametry a změny byly zaznamenány zejména po dávkách SLF 400 µg a 800 µg. Sledovaný parametr transkutánní pCO₂ nebyl prokázán jako validní při diagnostice respirační deprese. Respirační deprese u opioid-naivních dobrovolníků byla zvládnutelná pomocí jednoduchých klinických opatření za běžně používaného monitorování.

Další studie, nerandomizovaná otevřená multicentrická studie III. fáze, sledovala onkologické pacienty dlouhodobě užívající opioidy.¹¹ Po dvoutýdenní titrační fázi následovala 12měsíční udržovací fáze. Ze 139 zařazených pacientů byl až u 69 % SLF vytitrován na účinnou dávku (dávkování, které úspěšně zaléčilo všechny epizody průlomové bolesti během dvou po sobě následujících dnů) a tito pacienti vstoupili do udržovací fáze, která trvala průměrně 149 dnů; průměrná účinná dávka fentanylu byla 507,5 µg. Ve studii bylo zaznamenáno významné zvýšení počtu pacientů spokojených s léčbou průlomové bolesti ve srovnání se screeningem ($p \leq 0,01$). Hodnocení kvality života pomocí běžně užívaných dotazníků nezaznamenalo žádné zhoršení ve sledovaných parametrech – v některých parametrech naopak potvrdilo významné zlepšení ($p < 0,05$). Sublinguální fentanyl byl dobře snášen – nebylo registrováno žádné úmrtí v souvislosti s aplikací fentanylu, nežádoucí účinky udávalo celkem 49 pacientů (35,3 %). Nejvíce pacientů uvádělo

nauzeu (8,6 %), zácpu (5,8 %) a somnolenci (5,8 %), u žádného pacienta nebyla diagnostikována iritace sublinguální sliznice po aplikaci SLF. Podobné nežádoucí účinky byly již dříve prezentovány u transmukózního fentanylu. Autoři studie uzavírají, že sublinguální fentanyl byl účinný a pacienti jej při dlouhodobé léčbě průlomové bolesti dobře snášeli. Bezpečnostní profil fentanylu byl sledován déle než 12 měsíců a ukázal se jako přijatelný.

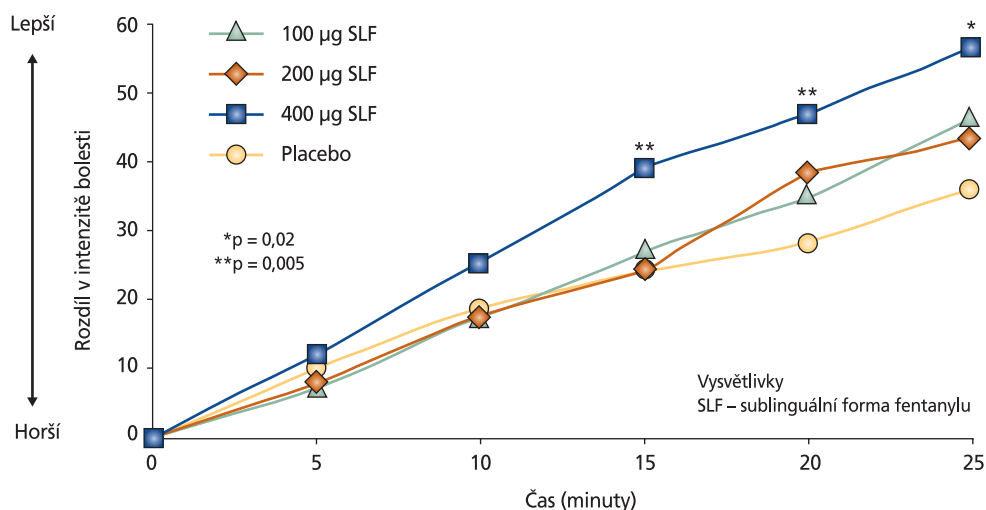
obrázek 2 Průměrná změna intenzity bolesti po podání sublinguálního fentanylu u pacientů s průlomovou bolestí (Podle 12)



Jiná studie hodnotila účinnost a dlouhodobou snášenlivost sublinguální formy fentanylu u pacientů s nádorovou bolestí a trvalou léčbou opioidy.¹² Šlo o randomizovanou multicentrickou studii III. fáze kontrolovanou placebem, která byla provedena ve 36 centrech v USA. Primárním hodnoceným parametrem byl rozdíl intenzity bolesti v intervalu 30 minut po podání SLF. Sekundárními parametry byly intenzita bolesti hodnocená 60 minut po aplikaci a rozdíl v intenzitě bolesti, ze kterého vyplynula úleva od bolesti v celém sledovaném období. Dlouhodobá bezpečnost léku byla sledována až 12 měsíců. Hodnoceno bylo celkem 131 pacientů, kteří vstoupili do titrační fáze, z nichž 61 pokračovalo v léčbě a bylo hodnoceno v dalších fázích studie. Sublinguální fentanyl ve srovnání s placebem významně zmírnil intenzitu bolesti po 30 minutách (49,5 vs. 36,6; $p = 0,0004$) i po 60 minutách od podání (143,0 vs. 104,5; $p = 0,0002$). Významně snížil také konečnou intenzitu bolesti v porovnání se vstupní intenzitou bolesti a ve srovnání s placebem. Nábor pacientů byl zastaven dříve, než bylo plánováno, protože průběžné výsledky analýzy byly vysoce signifikantní ve prospěch SLF (na předem specifikované úrovni, $p \leq 0,0414$). Celkově lze na základě výsledků shrnout, že sublinguální fentanyl byl dobře snášen, a to jak při systémovém, tak při lokálním podání. Nežádoucí účinky po podání studijní medikace fentanylu popsalo 41 pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily nauzea (12,2 %), zvracení (5,3 %) a somnolence (4,6 %).

Ve studii provedené ve Švédsku a Velké Británii byla hodnocena účinnost a snášenlivost SLF u průlomové bolesti. Studie se zúčastnilo 27 onkologických pacientů trvale léčených opioidy.⁵ Všichni pacienti dostali jednu dávku

obrázek 3 Intenzita bolesti v závislosti na čase po podání sublinguálního fentanylu 100 µg, 200 µg nebo 400 µg ve srovnání s placebem (Podle 5)



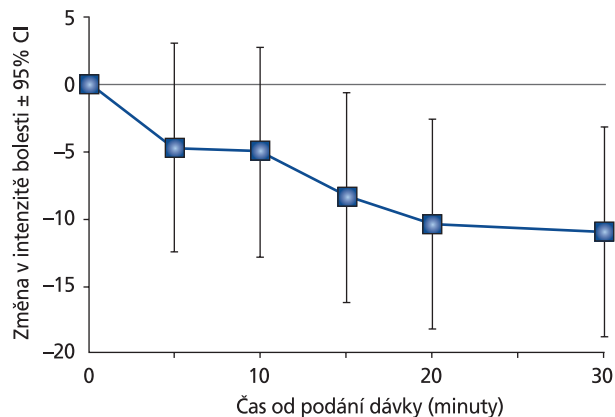
placeba, nebo SLF v dávkách 100 µg, 200 µg a 400 µg v náhodném pořadí při čtyřech epizodách bolesti. Zmírnění intenzity bolesti po 15 minutách nebylo statisticky významně větší než při podávání placeba ($p < 0,005$), a dávky 100 µg a 200 µg vykazovaly spíše jen trend směrem ke zlepšení úlevy od bolesti (obrázek 3). Správná dávka, která vedla k prokazatelné úlevě, byla vytitrována u 95 % pacientů. Výrazný účinek v úlevě od bolesti byl prokazatelný při dávce 400 µg SLF (obrázek 4). Výskyt nežádoucích účinků ani jejich závažnost se s rostoucí dávkou fentanylu nezvyšovaly.⁵

Dávkování a způsob podání

Sublinguální tablety fentanylu se aplikují co nejloubeji přímo pod jazyk pacienta. Není vhodné je kousat a je třeba je ponechat pod jazykem do úplného rozpuštění bez kousání nebo sání. Pacienti by měli být upozorněni, aby nejedli a nepili, dokud se sublinguální tableta zcela nerozpustí.

Léčba má být zahájena jednou 100µg sublinguální tabletou. Pokud se do 15–30 minut od podání tablety nedostaví přiměřená analgezie, lze podat doplňkovou (druhou) 100µg tabletu. Nedostaví-li se do 15–30 minut od podání první dávky přiměřená analgezie, je třeba zvážit při příští epizodě průlomové bolesti zvýšení dávky na následující vyšší lékovou sílu. Zvyšování dávek musí pokračovat v krocích, dokud není zajištěna přiměřená analgezie. V dávkách 400 µg a vyšších je vhodné nahradit u dodatečné (druhé) tablety sílu 100 µg za 200 µg. Při jediné epizodě průlomové bolesti během titrační fáze se nemají podat více než dvě sublinguální tablety.

obrázek 4 Porovnání změny intenzity bolesti od výchozích hodnot po podání 400 µg sublinguálního fentanylu a placeba (Podle 5)



Literatura

- 1 Drony J, Riley J. Recent advances in the use of opioids for cancer pain. *J Pain Res* 2009;2:135–55.
- 2 Darwish M, Kirby M, Jiang JG, et al. Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400 microg in healthy subjects. *Clin Drug Investig* 2008;28:1–7.
- 3 Bredenberg S, Duberg M, Lennernas B, et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *Eur J Pharm Sci* 2003;20:327–34.
- 4 Zeppetella G. Sublingual fentanyl citrate for cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *Palliat Med* 2001;15:323–8.
- 5 Lennernas B, Frank-Lissbrant I, Lennernas H, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective

- 6 treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010;24:286–93.
- 7 Zernig G, Issaevitch T, Broadbear JH. Receptor reserve and affinity of mu opioid agonists in mouse antinociception: correlation with receptor binding. *Life Sciences* 1995;57:2113–25.
- 8 Vanderschuren L, Niesink RJ, Spruijt BM, et al. Mu- and kappa-opioid receptor-mediated opioid effects on social play in juvenile rats. *Eur J Pharmacol* 1995;276:257–66.
- 9 Lennernas B, Hedner T, Holmberg M, et al. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:249–53.
- 10 Lister N, Warrington S, Boyce M, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending doses of sublingual fentanyl, with and without naltrexone, in Japanese subjects. *J Clin Pharmacol* 2011 Jan 5. [Epub ahead of print].
- 11 Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, et al. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2011;27:519–30.
- 12 Rauck RL, Tark M, Reyes E, 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;25:2877–85.