

MODULO V.- Programa de prácticas seguras

Capítulo V.2.- Evitar la utilización de fentanilo transmucosa sin analgesia de mantenimiento.

José Manuel Fernández Fernández
Médico psiquiatra UAD Ribeira

V.2.1.- MOTIVOS QUE JUSTIFICAN EVITAR LA UTILIZACION DE FENTANILO TRANSMUCOSA EN DCNO “off label”

1. **No está indicado.** Fuera de indicación por ficha técnica.

Indicación: *Para el **tratamiento del dolor irruptivo** en pacientes con **dolor oncológico controlado** con un **opioide de base**.*

2. La existencia de **dolor irruptivo** en **pacientes con DCNO** es controvertida y sigue siendo objeto de debate.

Ni está autorizado en este tipo de dolor

Ni se dispone de evidencia científica que apoye este uso

3. El uso de fentanilo transmucosa en el DCNO y en **pacientes oncológicos no terminales** debería ser **muy limitado**, ya que se asocia a un **riesgo elevado de tolerancia**, **escalada de la dosis** y **abuso/adicción**, debido a sus características farmacológicas (**elevada potencia** y **rapidez de acción**).

La **guía CDC de 2016** para la prescripción de opioides, referente al tratamiento del dolor agudo indica:

- Cuando se utilizan opioides para el tratamiento del dolor agudo debe usarse la **dosis más baja** y por el **menor tiempo posible**, teniendo en cuenta la enfermedad.
 - En dolor agudo rara vez se requieren opioides por más de 7 días.
- El médico debe considerar el ofrecimiento de **naloxona sc/intranasal (narcán® 4 mg spray nasal)** kit de rescate para sobredosis opioide en pacientes de alto riesgo de sobredosis.
- No está justificado el uso sistemático de opioides de rescate en el DCNO.**

4.- Antes de comenzar el tratamiento con fentanilo transmucosa en DCNO es importante:

- Que el dolor del paciente esté controlado con un opioide de base
- Valorar el posible **riesgo de adicción**. (Expl clínica + Escala ORT)

EVITAR EL USO DE FENTANILO DE ACCIÓN RÁPIDA EN DCNO

NUNCA SOLO/ SIEMPRE ACOMPAÑADO



FENTANILO TRANSMUCOSO PARA DOLOR IRRUPTIVO




	ACTIQ®	ABSTRAL®	EFFENTORA®	PECFENT®
DOSIS INICIAL	200MCGR	100MCGR	100MCGR	100MCGR
VIA DE ADMINISTRACIÓN	TRANSMUCOSA ORAL CHUPAR	TRANSMUCOSA A ORAL SUBLINGUAL	TRANSMUCOSA ORAL ENCÍA	TRANSMUCOSA NASAL
BIODISPONIBILIDAD	50%	70%	70%	89%
INICIO DE ACCION	15'	10'	10'	5'

CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO

EVITAR EL USO DE FENTANILO DE ACCIÓN RÁPIDA EN DCNO
ANALGÉSICO POTENTE DE ACCIÓN UR

Características del fentanilo Transmucosa

- ✓ **Analgésico potente**
 - 100 veces más potente que morfina
 - 50 veces más potente que heroína
- ✓ **Inicio de acción rápido** (< 10 minutos)
- ✓ **Corta duración del efecto** (< 2 horas)
- ✓ **Fácil administración**



✚ **El uso de fármacos de acción muy rápida y elevada potencia, tienen probabilidad de desarrollar dependencia física, adicción y sobredosis.**

EVITAR EL USO DE FENTANILO DE ACCIÓN RÁPIDA EN DCNO
ANALGÉSICO POTENTE DE ACCIÓN UR

FENTANYL: Overdoses On The Rise

Fentanyl is a synthetic opioid approved for treating general pain, such as advanced cancer pain. Illicitly manufactured fentanyl is the main driver of recent increases in synthetic opioid deaths.

50-100x MORE POTENT THAN MORPHINE

SYNTHETIC OPIOID DEATHS ACROSS THE U.S.



ILICITLY MANUFACTURED FENTANYL

196% INCREASE FROM 2012 TO 2015

OTHER DRUGS WITH HEROIN OR COCAINE WITH AN INCREASED RISK OF OVERDOSE

muertes por sobredosis

Combinación con otras drogas ilegales

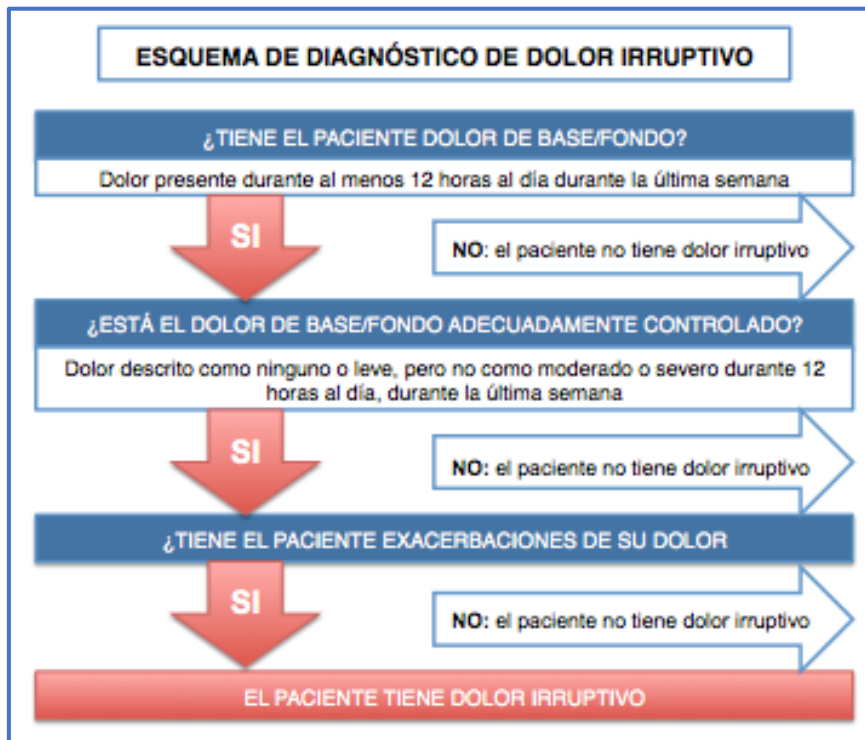
- ✓ Los preparados con citrato de fentanilo o fentanilo transmucosa (FTM) están comercializados en España desde 2001, en formulaciones de administración por vía oral y por vía intranasal (compr. sublinguales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal, spray nasal).
- ✓ El fentanilo es muy lipofílico y se absorbe rápidamente a través de las mucosas (bucal o nasal) y más lentamente por vía digestiva. La rápida absorción transmucosa, unida a la ausencia del efecto de primer paso, hace que estas formulaciones se utilicen ampliamente para los picos de dolor irruptivo en pacientes oncológicos.
- ✓ Debido a esto, la indicación exclusiva de los medicamentos que contienen FTM está restringida al tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos con cáncer que ya están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para tratar el dolor crónico asociado al cáncer, según consta en ficha técnica de cualquiera de estos medicamentos. Por tanto estas formulaciones no deben utilizarse de primera elección en ningún tipo de dolor ni en pacientes que no hayan tomado nunca otros opioides.
 - **El fentanilo de liberación rápida** -bucal y nasal- tiene un **alto poder adictivo**.
 - Su **elevada potencia** y su **rapidez de acción** **desaconsejan su uso en el**

dolor crónico no oncológico, debido a su **elevado riesgo potencial de abuso y adicción**.

- Su uso debe ser **ocasional** para tratar **episodios de dolor irruptivo** en **pacientes oncológicos** que están recibiendo **tratamiento de mantenimiento con opioides**.

¿Qué se entiende por *dolor irruptivo*?

- El **dolor irruptivo (DI)** se define como una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA>7) y de corta duración (menos de 20-30 min), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, que la mayor parte del día se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA<5) mediante el uso fundamental de opioides mayores como terapia de mantenimiento.
- Se considera que un paciente recibe una **terapia de mantenimiento con opioides** cuando toma al menos 60mg de morfina oral/día, al menos 25 microgramos de fentanilo TD/hora, al menos 30mg de oxicodona al día, o una dosis equianalgésica de otro opioide durante 1 semana o más.
- A priori, como señalan algunos autores, las formulaciones de FTM serían las que más se ajustan a las necesidades del **dolor irruptivo**, ya que su perfil mimetiza la curva tiempo-intensidad de este tipo de dolor (**alta potencia analgésica y acción corta**). Pero precisamente estas dos características del FTM, su potencia elevada y su acción rápida y corta, constituyen un arma de doble filo muy peligrosa, sobre todo si se utilizan en pacientes con DCNO e, incluso, en pacientes oncológicos no terminales.



* El **dolor irruptivo** en DCNO tratado con analgésicos opioides se debe diferenciar del **efecto de fin de dosis** o de un **control insuficiente del dolor basal** (infradosificación)

La definición de dolor irruptivo (DI) se circunscribe al dolor oncológico y se cuestiona si es correcto hablar de DI en patología crónica no oncológica.

Cuando los pacientes solicitan medicamentos por persistencia del dolor o dolor episódico deben ser evaluados por la posibilidad de una **infadosificación**, un **incremento de la intensidad del dolor por inicio de una nueva patología** o **progresión de la previa**, **hiperalgesia inducida por opioides** (HIO) (respuesta paradójica a los opioides que consiste en una mayor sensibilidad a ciertos estímulos dolorosos, que explicaría la pérdida de eficacia) o incluso problemas de **abuso**, **dependencia** o **adicción**.

En cualquier caso, **en el dolor irruptivo no oncológico** (DINO), antes de indicar o aumentar la dosis de opioides mayores es importante valorar otras modalidades de intervención.

El **tratamiento de elección** en **dolor irruptivo oncológico**, según las principales guías de referencia NICE, es la **morfina de liberación rápida**.

El **empleo inadecuado** de las **formulaciones de fentanilo de acción rápida** **incrementa los riesgos** de **errores** y de **confusiones** en dosis, frecuencia y vía, sin progreso demostrado para los pacientes.

Es importante recordar que la **dependencia** y el **abuso** con medicamentos son **reacciones adversas** que pueden ser graves, y que **los profesionales sanitarios que las identifiquen** tienen la **obligación de comunicarlas al Sistema Español de Farmacovigilancia**.

¿Qué riesgos tiene administrar FTM a pacientes no oncológicos?

No se debe administrar FTM a pacientes no oncológicos por los siguientes motivos:

- La **dosis media de opioides** para paliar el dolor crónico no oncológico es de por sí **bastante elevada** (en torno a los **90 mg DEM**).

- El **rápido efecto del FTM** sitúa a los pacientes que los utilizan durante más de 3-7 días ante un **mayor riesgo de tolerancia, escalada de dosis y abuso o adicción**, incluso muertes por **sobredosis**, a menos que se pueda llevar a cabo un estricto control del beneficio que puede suponer.

- A tener en cuenta que la **dosis diaria máxima de FTM** se corresponde con el tratamiento de un **máximo de 4 episodios de dolor irruptivo**.

En febrero de 2018, la **AEMPS** se hizo eco del **uso inadecuado de los medicamentos que contienen FTM fuera de su indicación**, dado que está generando graves problemas por el riesgo de abuso y dependencia asociado. En su nota informativa, la **AEMPS** hace las siguientes **recomendaciones a los profesionales sanitarios**:

- Respetar las condiciones de autorización** de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base.
- Valorar la necesidad del tratamiento** y del **uso de otras alternativas** en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para el dolor no oncológico. En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello y deben ser informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.

¿Cuándo no debería usarse FTM?

- En pacientes con cualquier tipo de dolor no oncológico.
- En pacientes menores de 18 años.
- En pacientes en los que el FTM esté contraindicado:
 - Uso simultáneo de inhibidores de la MAO o en las 2 semanas después de terminar el uso de estos.
 - Depresión respiratoria grave
 - Enfermedades pulmonares obstructivas graves
- En pacientes que tengan pautados FTM en monoterapia (sin opioide de base).

En estos casos está indicado hacer una revisión completa del manejo del dolor, pautar un opioide de base y suspender el FTM, si procede.

Para el alivio de los picos de exacerbación del dolor en pacientes con DCNO existen varias alternativas de liberación inmediata, como la morfina, la oxycodona y la buprenorfina. La **buprenorfina**, al ser un agonista parcial, solo se utilizará como **alternativa al FTM en aquellos pacientes que lo tienen pautado en monoterapia, sin opioide de base.**

La selección se realizará en función del **riesgo de adicción** (oxycodona>morfina>buprenorfina) y la **necesidad de alivio rápido**, la **gravedad** y la **naturaleza del dolor** (oxycodona>morfina>buprenorfina).

Si el paciente no tenía pautado un opioide de base, una vez conseguida la estabilización con la alternativa de liberación inmediata seleccionada, se puede **pasar a formulaciones de liberación prolongada.**

Si a pesar de todo lo anterior, decidimos pautar FTM a un paciente con DCNO, ¿qué sería lo más prudente?

Si decidimos iniciar o continuar una pauta de FTM en un paciente con DCNO, **a pesar de la falta de indicación** y las **consecuencias jurídicas** que puede acarrear en caso de un supuesto daño causado al paciente, se recomienda obtener un **consentimiento informado** para la **utilización de fármacos fuera de autorización en ficha técnica**, de conformidad con el **RD 1015/2009**, de 19 de junio, por el que **se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Cap. III: Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas***

**I. DISPOSICIONES GENERALES**

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

12002 Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

**Capítulo III:
Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas****CAPÍTULO III****Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas**

Artículo 13. *Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España.*

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2. La Agencia podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera verse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11

**I. DISPOSICIONES GENERALES**

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

12002 Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Artículo 15. Obligaciones del médico responsable del tratamiento

Artículo 15. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento.*

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.



ESTRATEGIAS DE LA FDA PARA EVALUAR Y REDUCIR EL RIESGO

EVITAR EL USO DE FENTANILO TRANSMUCOSA





Estrategias para evaluar y reducir el riesgo

La **Food and Drug Administration (FDA)** americana: PROGRAMAS

Estrategias para **evaluar y atenuar** el abuso, sobredosis, adicción, mal uso y muerte por opioides de prescripción

- Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)**
- Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF)**

El componente central de la **REMS de opioides** es un **programa de educación para prescriptores**, para que los **opioides puedan ser prescritos de forma segura**.

- ❖ **Formación continuada acreditada del prescriptor** que le capacite para una selección y control rigurosos de los pacientes y prescripciones adecuadas
- ❖ **Control en la distribución** en farmacias
- ❖ **Estrategias educativas** para pacientes y profesionales

El 28 de diciembre de 2011, la **FDA aprobó una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos por opioides (REMS: Opioid Drugs and Risk Evaluation and Mitigation Strategies)** de un solo sistema compartido para toda la clase de **medicamentos recetados transmucosos de liberación inmediata de fentanilo (TIRF: REMS para Transmucosal immediate-release fentanyl)**.

Este **REMS**, llamado programa **TIRF REMS Access**, consiste en un **programa de distribución restringida para reducir el riesgo de uso indebido, abuso, adicción y sobredosis con medicamentos TIRF**. El programa TIRF REMS Access es el primer REMS de clase aprobado para medicamentos de la clase opioide.

El componente central de la REMS de opioides es un **programa de educación para prescriptores**, para que los **opioides puedan ser prescritos de forma segura**.

La FDA espera que el prescriptor reciba una formación continuada acreditada que le capacite para una selección y control rigurosos de los pacientes y prescripciones adecuadas, así como un control en la distribución en farmacias y estrategias educativas para los pacientes y profesionales.

V.2.2- BUENAS PRACTICAS DE USO

USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO. PRESCRIPCIÓN PRUDENTE

“Primum non nocere”.

Definición(OMS, 1985):

“Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”.

La estrategia más eficaz para mejorar el uso de los medicamentos es ofrecer una información de calidad, clara y comprensible para el paciente.

CRITERIOS DE USO DEL FENTANILO TRANSMUCOSA

1. Los **opioides de acción ultrarrápida** deben ser prescritos en pacientes oncológicos con dolor basal controlado preferentemente con opioides de acción prolongada y que presenten crisis de dolor irruptivo. Este **dolor irruptivo** se **debe diferenciar** del **efecto de fin de dosis** o de un **control insuficiente del dolor basal** (infradosificación) que se debe tratar con incremento del opioide de base.

- ✓ El fentanilo de liberación rápida, de administración bucal o nasal en cualquiera de sus presentaciones, únicamente está indicado para tratar los episodios de dolor irruptivo en pacientes oncológicos adultos que están recibiendo tratamiento opioide de mantenimiento.
- ✓ No se debe utilizar en dolor crónico no oncológico:
 - Ni está autorizado en este tipo de dolor
 - Ni se dispone de evidencia que apoye este uso.

EVITAR LA UTILIZACIÓN DE FENTANILO TRANSMUCOSA EN DCNO

CRITERIOS DE USO

El paciente **debe cumplir todos los criterios de uso** y no estar incluido en ninguno de los criterios de exclusión.

CRITERIOS DE USO

- 1.- Paciente oncológico en tratamiento de mantenimiento con opioides:
 - ✓ > 60 mg/día morfina oral
 - ✓ 25 mcg/h fentanilo TD
 - ✓ 8 mg/día hidromorfona
 - ✓ Una dosis equianalgésica de otro opioide
- 2.- Presenta dolor irruptivo
 - ✓ Exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre un dolor de base persistente, cuando este se encuentre reducido a un nivel tolerable mediante el uso de opioides mayores.
- 3.- Paciente > 18 años

EVITAR LA UTILIZACION DE FENTANILO TRANSMUCOSA EN DCNO

CRITERIOS DE USO

El paciente debe cumplir todos los criterios de uso y no estar incluido en ninguno de los criterios de exclusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Dolor no oncológico
- 2.- Riesgo de abuso y adicción o conducta de riesgo
 - ✓ Exploración clínica
 - ✓ Cuestionario ORT
 - ✓ Cuestionario COMM
- 3.- Sin tratamiento de base con opioides mayores

2. Antes de comenzar el tratamiento con fentanilo de liberación rápida es importante:

- Que el dolor del paciente esté controlado con un opioide de base
- Valorar el posible riesgo de adicción.

3. La dosis se debe ajustar de forma individualizada, vigilando estrechamente a los pacientes por si aparecieran **signos de toxicidad**:

- Problemas respiratorios
- Sueño extremo o sedación
- Incapacidad para pensar, caminar o hablar normalmente
- Sensación de mareo o confusión
- Se debe prestar atención a las alucinaciones (sobre todo visuales), alts cognitivas, mioclonias y sudoracion profusa.

4. Si se manifiestan **más de 4 episodios de dolor irruptivo al día durante más de 4 días consecutivos**, se debe **augmentar la dosis del opioide de acción prolongada utilizado de base**.

5. Si se **cambia el opioide de mantenimiento** o se **modifica su dosis** puede ser necesario **reajustar la dosis de rescate con fentanilo de liberación rápida**.

6. El uso continuado de fentanilo de liberación rápida es **indicativo** de una **analgesia inadecuadamente controlada** y supone un **riesgo potencial de abuso y adicción para el paciente**.

7. Dosis elevadas de fentanilo pueden inducir **hiperalgesia**.

Considerar **hiperalgesia** ante la falta de respuesta e incremento de la intensidad dolorosa, descartando previamente que no se debe a tolerancia o a dependencia.

8. Tener en cuenta la **variabilidad interindividual**: Se han identificado polimorfismos genéticos que podrían explicar, en parte o totalmente, las variaciones en eficacia y toxicidad entre individuos.

9. Informar a los pacientes y a sus familiares o cuidadores sobre los **riesgos de abuso, sobredosificación, mal uso y adicción** asociados a la utilización continuada de estos medicamentos. Advertirles que ante la sospecha de toxicidad soliciten atención inmediata.

10. No combinar opioides con benzodiazepinas, por riesgo de potenciación efectos sedativos e intoxicación.

11. Derivar a Unidades especializadas los pacientes que usen opioides a dosis altas:

- 180 mg DEM en pacientes oncológicos
- **>120 mg DEM en pacientes no oncológicos.**

12. Registrar en la historia clínica del paciente si presenta riesgo de adicción o si se ha identificado un problema de mal uso o abuso de opioides.

13. Considerar las **características** de las **diferentes formulaciones de fentanilo de liberación rápida**: Tener presente que no son intercambiables y que la dosis de cada una debe ser ajustada de forma individualizada.

14. Su uso en DCNO se considera uso en indicación no autorizado **“off label”**

En caso de que se considere su uso, el médico prescriptor debe justificar la inexistencia de alternativas autorizadas y obtener el consentimiento del paciente después de informarle sobre los riesgos (Cap. III Art. 15: Obligaciones del médico responsable del tratamiento. *RD 1015/2009 de 19 junio que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Cap. III: Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas*).



Uso de FTN UR en DCNO Consideraciones Fentanilo UR

Indicación

- Dolor irruptivo en pacientes con dolor oncológico controlado con opioides de base

El tratamiento del DCNO

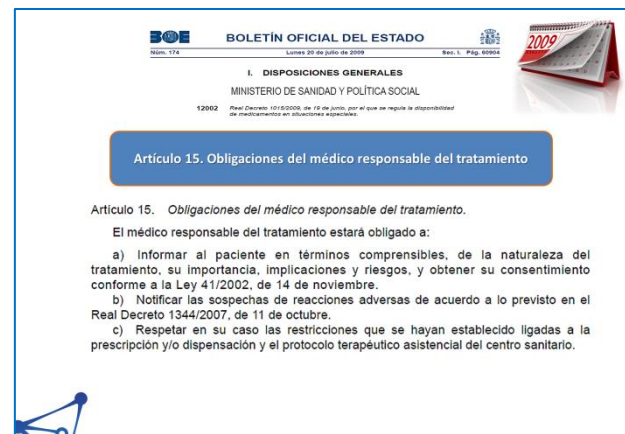
- No debe basarse en la utilización de analgésicos opioides de acción UR como único opioide, por riesgo de abuso/adicción de estas formulaciones.

Su uso en DCNO se considera uso en indicación no autorizado “off label”

- ✓ Justificar la inexistencia de alternativas autorizadas y obtener el consentimiento del paciente (C.I.) después de informarle sobre los riesgos

* RD 1015/2009 de 19 junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

* Arbonés E, Montero A: “Riesgos asociados al abuso de opioides”. Boletín de Prevención d’errors de medicació de Catalunya. 2016 Vol 14 nº4 Oct-Dic GenCat Dep Salut



BOLETIN OFICIAL DEL ESTADO
Lunes 20 de junio de 2009
Núm. 174
Ser. I. Pág. 60901

I. DISPOSICIONES GENERALES
MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

12002 Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Artículo 15. Obligaciones del médico responsable del tratamiento

Artículo 15. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento.*
El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

15. En el DCNO el **uso de opioides potentes** puede considerarse **adecuado**, como **tercer escalón** sólo en pacientes que no responden o en los que no son aconsejables otros analgésicos. En todos los pacientes debe **evaluarse el riesgo de adicción** (Cuestionarios de ayuda: ORT y SOAPP).

16. La morfina es el opioide de elección cuando está indicado un analgésico del 3º escalón de la OMS.

17. El fentanilo en parches se recomienda en caso de **insuficiencia renal** y como **alternativa en pacientes que no toleran la morfina**, que **no pueden usar la vía oral** (náuseas, vómitos, cuadros de malabsorción) o ante la necesidad de **rotación de morfina a otro opioide**.

18. En DCNO nunca usar fentanilo de liberación rápida ya que **no está indicado** y presenta **riesgo de uso indebido, abuso y adicción**.



The infographic features the European Medicines Agency logo on the left, a box of Effentora and a single patch in the center, and a magnified patch on the right. The text describes a 2013 application to the EMA and the reasons for its withdrawal.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

En **2013** laboratorios **TEVA** solicitó a la **EMA** la **autorización** de su producto **Effentora®** (fentanilo bucal) **para su uso en dolor no oncológico**.

La EMA, no conforme con los datos clínicos, requirió información adicional a la compañía pero ésta retiró la solicitud.

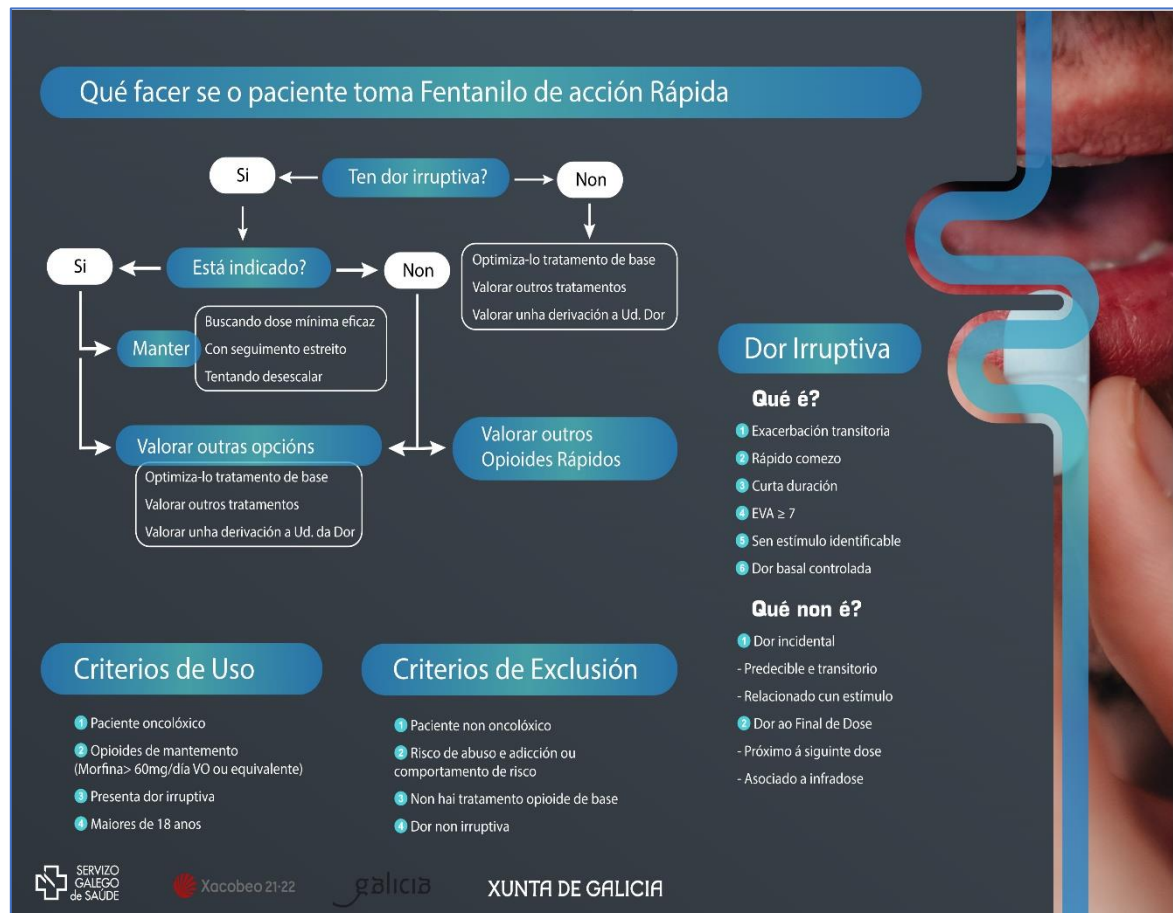
❖ **Objeciones encontradas (EMA) al analizar los datos:**

- ✓ **riesgo de adicción**
- ✓ **comportamiento anormal en algunos pacientes**
- ✓ **insuficientes resultados en eficacia**
- ✓ **dolor no controlado adecuadamente**

❖ Los profesionales deberían **tomar conciencia del elevado uso de fentanilo y riesgos asociados**

19. El uso continuado de fentanilo en formas de liberación rápida es indicativo de una **analgesia inadecuadamente controlada** y supone un **riesgo potencial de abuso o sobredosis** para el paciente.

ALGORÍTMO DE ACTUACIÓN EN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON FENTANILO DE ACCIÓN RÁPIDA



Autor: Pablo López Pais, Anestesista FEA Unidad del Dolor. Anestesia y Reanimación.
EOXI Santiago de Compostela. 2021.

V.2.3.- IMPORTANCIA DE RESPETAR LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS (AEMPS)



Uso de FTN UR en DCNO Consideraciones



**FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA:
IMPORTANCIA DE RESPETAR LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS**
Información para profesionales sanitarios
Fecha de publicación: **21 de febrero de 2018**
Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 5/2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata.



Riesgo de abuso a formulaciones ultrarrápidas de fentanilo

En la última década, ha aumentado el consumo de opioides de acción ultrarrápida o fórmulas galénicas de fentanilo (citrato de fentanilo), fármacos caracterizados por un **inicio de acción rápida y duración de acción corta**.

Su **indicación** es el **dolor irruptivo** o **exacerbación transitoria del dolor** que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios en **pacientes con dolor oncológico**.

Las formulaciones con **citrato de fentanilo** se ajustan al **perfil ideal de manejo del dolor irruptivo** y se administran a través de la **mucosa oral** (transmucosa oral, bucal o sublingual) o **nasal**. El **inicio de efecto es precoz**, entre **5 y 10 minutos** después de su administración y el **tiempo de duración** entre **2 y 4 horas**.

La tabla siguiente recoge las presentaciones de fentanilo comercializadas en España por dolor irruptivo.

Los medicamentos actualmente disponibles en España de este tipo son los siguientes:	
Forma farmacéutica	Nombre comercial
Comprimidos sublinguales	Abstral [®] , Avaric [®]
Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Abfentiq [®] , Actiq [®]
Película bucal soluble	Breakyl [®]
Comprimidos bucales	Effentora [®]
Solución para pulverización nasal	Instanyl [®] , Pecfent [®]

Su uso en DCNO se considera **uso en indicación no autorizado de medicamentos (off label)**. En estos casos el médico debería justificar la inexistencia de alternativas autorizadas y obtener el consentimiento del paciente después de informarle sobre los riesgos (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

Por tanto, los **opioides de acción ultrarrápida** deben ser prescritos en **pacientes oncológicos con dolor basal controlado preferentemente con opioides de acción prolongada** y que presenten **crisis de dolor irruptivo**. Este **dolor irruptivo** se debe diferenciar del **efecto de fin de dosis** o de **un control insuficiente del dolor basal** (infradosificación) que se debe tratar con incremento del opioide de base.

En nuestro entorno hemos detectado pacientes que siguen tratamiento con **opioides de acción ultrarrápida en DCNO** y en ocasiones **sin un tratamiento correcto del dolor de base** y, por tanto, **con riesgo de desarrollar conductas adictivas**.

Diversos estudos inciden sobre el **riesgo de adicción** o de **conductas de uso abusivo de fármacos** (por exemplo, uso de medicamentos no prescritos, solicitud de recetas anticipadas, pérdida de recetas). En este sentido, países como EEUU y Canadá han alertado de un incremento de casos de abuso y mal uso de opioides.

En un análisis retrospectivo de estudos controlados en el que se valora eficacia, tolerabilidad y seguridad de **fentanilo rápido en el manejo de dolor irruptivo en pacientes con consumo crónico de opioides**, se detectan un **11% de conductas de uso abusivo** y una asociación significativa entre estas conductas y el hecho de ser hombre y joven (<42 años), y se concluye que incluso en el entorno muy vigilado de un estudio controlado se detecta un **número elevado de conductas de uso abusivo de fármacos**.

Una de las estrategias propuestas para minimizar el riesgo de adicción o mal uso de opioides es la prescripción de formulaciones de liberación sostenida o de presentaciones que no puedan sufrir manipulaciones. Si bien no hay estudos que demuestren si hay diferencias entre los opioides de liberación sostenida y los de liberación ultrarrápida, se debe tener en cuenta que estos últimos son de reciente introducción, por lo que faltan datos actualizados.

Mientras que la indicación de opioides para el tratamiento del dolor agudo y el dolor oncológico está clara, la **polémica está servida si hablamos del uso de opioides en DCNO**

▪ **Evidencia controvertida y limitada**

- Sabemos que **mejoran el dolor frente a placebos**
- La **eficacia y seguridad** \geq 6 meses es **limitada**
- Los **abandonos del tratamiento** se producen entre el 20-80%, fundamentalmente debido a los **efectos secundarios** que producen y a la **falta de eficacia clínica**.
- La **dependencia a opioides** afecta a **1/3** (0-50%)
- **Dosis \geq 100 mg DEM/día frente a 20 mg, multiplica el riesgo de sobredosis por 9.**

Uso de Fentanilo transmucosa en DCNO

Consideraciones



GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Casi el **60%** de los casos de **abuso y/o dependencia** notificados al **Sistema Español de Farmacovigilancia** como **sospechas de reacciones adversas** se refieren a pacientes en los que **fentanilo de liberación inmediata** se utilizó para **indicaciones no contempladas en la ficha técnica**, en algunos de ellos **durante períodos prolongados**.

- ☑ Importancia de **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** al Centro Autonómico de Farmacovigilancia o a través de www.notificaEAM.es



Uso de FTN UR en DCNO

Consideraciones



GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Teniendo en cuenta la información expuesta y **considerando el riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso**, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- ☑ **Respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base**
- ☑ **Valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico.**
 - ❖ En estos pacientes se puede **evaluar su potencial de abuso** según los **cuestionarios disponibles** para ello, y deben ser **informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.**



FENTANILO TRANSMUCOSA EN DCNO
**PROBLEMAS DE SEGURIDAD
ASOCIADOS AL USO INADECUADO**

1. Su utilización fuera de indicación
2. Prescripción de dosis más altas de las recomendadas
3. Duración inapropiada de los tratamientos
4. Su indicación en casos en los que hay alternativas con mejor coeficiente beneficio/daño

FENTANILO TRANSMUCOSA EN DCNO
FENTANILO TD DE BASE

En general, siempre que sea posible, se recomienda **utilizar la vía oral** para el manejo del dolor con analgésicos opioides.

Los parches transdérmicos de fentanilo (que supusieron un 84% de las prescripciones de fentanilo en el año 2015), deberían reservarse para **aquellos pacientes en los que la vía oral esté contraindicada o no pueda usarse.**

ADICCION A ANALGÉSICOS OPIOIDES
**FACTORES DE RIESGO implicados
en el desarrollo de ADICCION**

FACTORES DE RIESGO ADICCION

- Dosis diarias por encima de los 100 mg DEM
- Uso de opioides a largo plazo (> 3 meses)
- Comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad, TEPT, TUS...)
- Formulaciones de acción potente y liberación ultrarrápida**
- Edad joven (16-45 años)

* <http://analgesicosopioides.org/>

Uso de FTN UR en DCNO
Consideraciones



EFFECTOS DEL ABUSO AL FENTANILO



Uso de FTN UR en DCNO
Consideraciones



- ☑ La prescripción de **dosis elevadas de analgésicos opioides** no se puede mantener indefinidamente con pacientes con DCNO, **aunque refieran de forma reiterada que los necesitan para su dolor**, especialmente si valoramos un posible **abuso o adicción** a estos fármacos o incluso el uso fuera de ficha técnica ("**off label**") de analgésicos opioides de acción rápida o ultrarrápida.

- ❖ **Identificar conductas aberrantes**
- ❖ **Evaluación deterioro cognitivo**(neurotoxicidad),**intoxicación, hialgesia, alodinia,...**
- ❖ **Funcionamiento social y Calidad de vida** vs **eficacia analgésica**

- ☑ La **prescripción de fármacos opioides de acción ultrarrápida (UR)** está indicada solo "**para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor oncológico controlado con un opioide de base**"

El uso de opioides de acción UR

FENTANILO OTM


Ficha técnica

Indicación	Dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico oncológico que reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos
Mecanismo de acción	Agonista puro opiáceo Unión a receptores μ cerebro, ME, musculatura lisa
Farmacocinética	Altamente lipofílico Absorción: mucosa bucal: 25% + vía GI (75%) Efecto analgésico: 5-15 min T max: 20-40 min VM eliminación: 7 h
Posología y Forma de administración	Ajuste individual de dosis: No hay correlación opiáceo de mantenimiento y la dosis eficaz de FTN OTM Dosis inicial: 200 μg <ul style="list-style-type: none"> • 1 Ud/ episodio dolor irruptivo • Máximo 4 Ud FTN OTM/día • No utilizar > 2 Ud/episodio

* Ficha técnica

Uso de opioides de acción UR en DCNO

Fentanilo OTM/ UR


Indicación:	Dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico oncológico que reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos.	Prescripción "off label": Dolor crónico no oncológico (36%) Dolor osteoarticular (78,9%) Fibromialgia-Fatiga Dolor neuropático.	83,3%  Edad media: 74,5 años
Mecanismo acción	Agonista puro opiáceo. Receptores μ cerebro, médula espinal, musculatura lisa	Uso en indicación no autorizado de medicamentos ✓ Justificar inexistencia de alternativas autorizadas ✓ Obtener CI del paciente después de informarle sobre los riesgos. ♦ BOE RD 1015/2009 de 19 junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales ✓ 24% de pacientes no seguían las instrucciones de NO SUPERAR las 4 administraciones diarias.	
Farmacocinética	Altamente lipofílico Absorción: mucosa bucal (25%) + vía GI (75%) Efecto analgésico: 5-15 min T máx: 20-40 min. Vida Media eliminación= 7 h.		
Posología y Forma de administración	Ajuste individual de dosis: No hay correlación opiáceo de mantenimiento y la dosis eficaz de FTN OTM. Dosis inicial: 200 μ g <ul style="list-style-type: none"> • 1 Ud/ episodio dolor irruptivo. • Máximo de 4 Ud FTN OTM/día. • No utilizar > 2 Ud/episodio. 		

* Ficha técnica * Original del ponente

El uso de opioides de acción UR

Estudio de prescripción

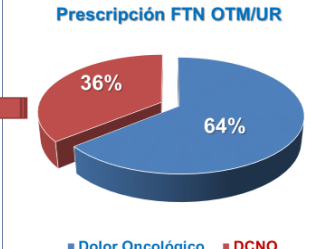
Distribución por Género



■ Hombres ■ Mujeres

Edad media
74,5 años

Prescripción FTN OTM/UR

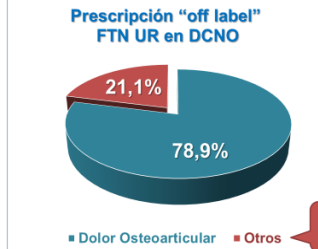


■ Dolor Oncológico ■ DCNO

El uso de opioides de acción UR

Prescripción "off label" en DCNO

Prescripción "off label" FTN UR en DCNO



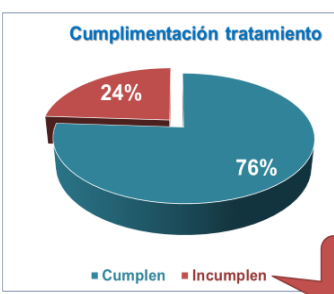
■ Dolor Osteoarticular ■ Otros

Fibromialgia
Fatiga crónica
Dolor neuropático

El uso de opioides de acción UR en DCNO

Cumplimentación tratamiento

Cumplimentación tratamiento



■ Cumplen ■ Incumplen

No siguen instrucciones de no superar 4 ud/día (200 μ g/dosis)

El uso **continuo** de formas de liberación rápida es indicativo de una **analgesia inadecuadamente controlada** y supone un **riesgo potencial de abuso y/o sobredosis** para el paciente.

VISADO AL FENTANILO DE LIBERACIÓN RÁPIDA: MEDIDAS PARA PROBLEMAS DESCONTROLADOS (sefap.org)

[Visado al Fentanilo de liberación rápida: medidas para problemas descontrolados \(sefap.org\)](#)

Rafael Páez Valle, Farmacéutico de Atención Primaria del Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce.

Servicio Andaluz de Salud

Comparto una selección de este artículo publicado en sefap.org que considero una reflexión de actualidad y de gran interés:

- El uso de FTM fuera de indicación ha motivado la publicación de boletines y protocolos por parte de diferentes Servicios de Salud.
- La magnitud del problema obligó a la AEMPS a emitir una [Nota Informativa en febrero de 2018 recordando la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas](#).
- En dicha Nota la AEMPS alertaba de un aumento progresivo del uso de estos medicamentos en el SNS, habiendo duplicado el consumo en el año 2016 con respecto al año 2010.
- Asimismo, se incidía en que casi el **60%** de los [casos de abuso y/o dependencia](#) notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se referían a pacientes en los que [fentanilo de liberación inmediata](#) se había empleado para [indicaciones no contempladas en la ficha técnica](#) (fundamentalmente DCNO), en algunos de ellos durante **períodos prolongados**. Los fenómenos de tolerancia e [hiperalgesia](#) asociados al fentanilo parecen estar detrás de muchas de estas situaciones.
- A pesar de todas estas llamadas a la prudencia y a reconsiderar el uso de estos medicamentos, la situación no ha dejado de empeorar, lo que ha motivado que la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia haya resuelto modificar las condiciones de prescripción y dispensación en la prestación farmacéutica del SNS de los medicamentos que contienen fentanilo citrato, mediante el establecimiento de reservas singulares consistentes en la [imposición de visado de inspección](#).

- Se **restringe** por tanto, a partir del 1 de julio de 2021 su **prescripción** y **dispensación** a la **indicación autorizada en su Ficha Técnica**, con la **salvedad de que los tratamientos instaurados con anterioridad a la inclusión del referido cambio en el Nomenclátor Oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (julio-21), no se verán afectados por esta modificación.**

- Queda por ver la rigurosidad con la que se aplicará este visado: **¿nos centraremos sólo en que la indicación sea la correcta o entraremos en otros aspectos como el número de unidades diarias o que la analgesia de base sea la suficiente según FT? Pronto lo veremos.**

- ¿Será capaz el visado de revertir la situación actual?** Sin duda puede ayudar a que no se instauren nuevos tratamientos incorrectos, **¿pero qué hacer con los pacientes a los que hemos convertido en adictos al fentanilo?** Se aceptan propuestas y sugerencias, pero de nosotros depende que no se conviertan en las víctimas olvidadas de este gran error.

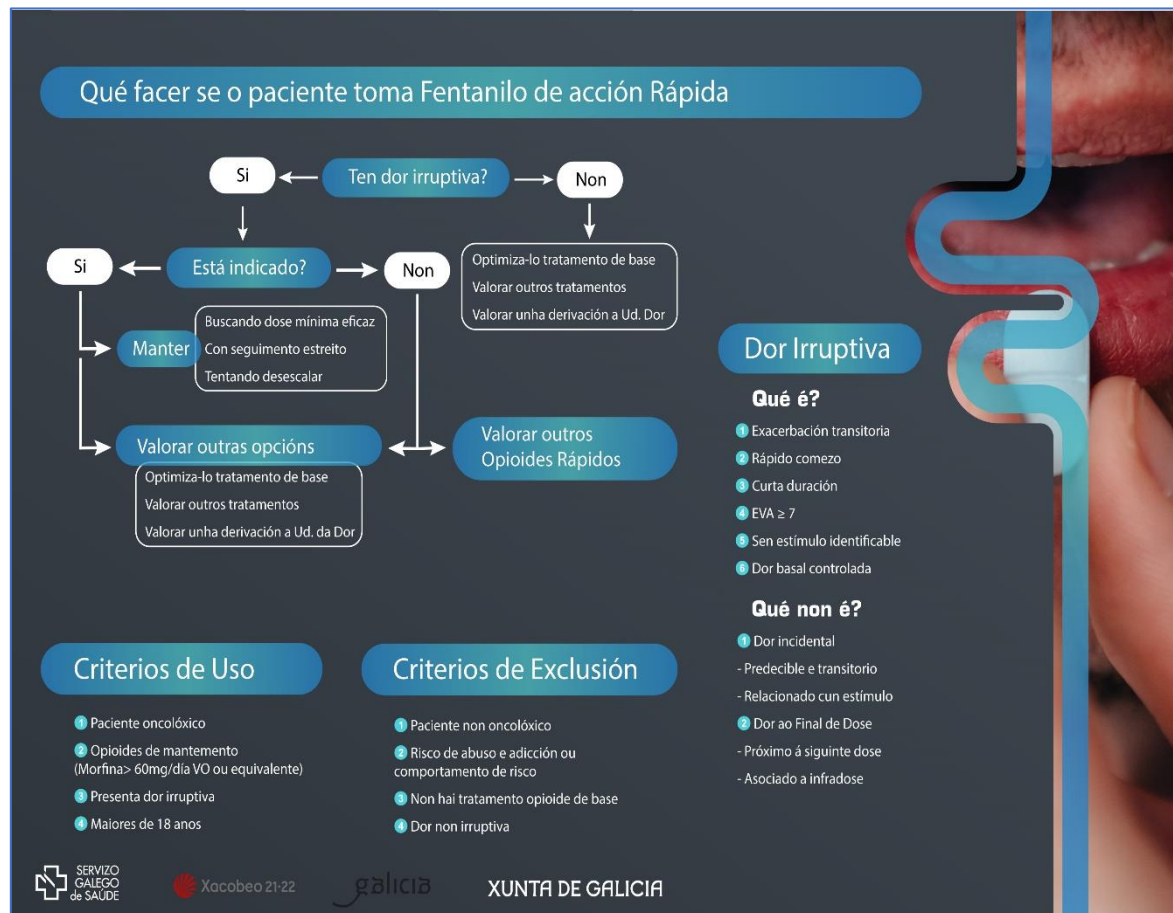
SERGAS:

Estrategia de identificación de pacientes y optimización de tratamiento opioide

- ☑ Para evitar el uso inadecuado y prevenir los problemas de adicción, el grupo de trabajo multidisciplinar ha definido los **criterios de uso y recomendaciones para el fentanilo de liberación rápida**.
- ☑ La **Subdirección Xeral de Farmacia**, junto con este grupo de trabajo ha diseñado una estrategia que se está implementando en todas las áreas de salud con el objetivo de:
 1. Identificar a todos los pacientes en tratamiento con fentanilo de liberación rápida y revisar si cumplen los criterios de uso definidos
 2. Optimizar el tratamiento opioide de estos pacientes.
 3. Abordar los casos de adicción
 4. Promover un uso adecuado de estos fármacos para evitar la aparición de nuevos casos.
 5. Concienciar a todos los profesionales de que estos fármacos **solo deben usarse en dolor oncológico** y del riesgo que conlleva el abuso y el mal uso.

La revisión y optimización del tratamiento de estos pacientes requiere la implicación y actuación coordinada de todos los ámbitos asistenciales -de primaria y hospitalaria- y el apoyo de todas las gerencias y direcciones médicas.

ALGORÍTMO DE ACTUACIÓN EN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON FENTANILO DE ACCIÓN RÁPIDA



Autor: Pablo López Pais, Anestesiista FEA Unidad del Dolor. Anestesia y Reanimación.
EOXI Santiago de Compostela. 2021.

El uso de opioides de acción UR para el DCNO ACTITUD



1. **Suspensión del tratamiento UR**
2. **Consulta especializada UCA y/o rotación inmediata a buprenorfina**



* Todo paciente con DCNO que esté tomando **diariamente** y de forma **continuada y crónica** FTN UR **sin tratamiento de fondo** con opioides potentes (FTN TD) y/o que hubieran tenido **“intolerancia”** o **“reacciones adversas”** a FTN TD y que estén presentando **“conductas aberrantes”** con el FTN UR, sin presentar una mejoría significativa en su **funcionalidad** y **calidad de vida** ni en el **control del dolor**, hay que sospechar una **ADICCIÓN**, descartar **neurotoxicidad (NIO)** y/o **hiperalgesia (HIO)** por lo que se debe **SUSPENDER** dicho tratamiento y ofrecerle **rotación rápida** a otro opioide (*buprenorfina/nlx*)

* Recomendación del ponente

Alternativa
terapéutica

INDUCCIÓN A BUP-NLX

- Cuando se objetiven signos claros de abstinencia, con el fin de evitar precipitar un SAO

FTN UR	Tipo de opioide	Tiempo tras última dosis
<input type="checkbox"/>	Heroína y otros opioides de acción ultrarrápida	6-12 horas
<input type="checkbox"/>	Opioides de acción corta	12-24 horas
<input type="checkbox"/>	Opioides de acción prolongada	36-48 horas
<input type="checkbox"/>	Opioides parches transdérmicos	48-72 horas

Nielsen S et al. The relationship between primary prescription opioid and buprenorphine-naloxone induction outcomes in a prescription dependent sample. Am J Addict. 2014 Jul-Aug; 23(4):343-8

* <http://analgesicosopioides.org/>

Inducción: resumen

La inducción con Suboxone® debe realizarse cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (ayudarse con la escala COWS)¹



1. Richa Técnica Suboxone. Disponible en www.ema.es/ropa/ev
 2. Doran C, Holmes J, Ludewig D, Ling W. Buprenorphine induction and stabilization in the treatment of opiate dependence. Heron Addict Rel Clin Probl. 2005;7(1):2-18.
 3. Lintzerle N, Clark N, Winstock A et al. National Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Dependence. Australia, 2006.



Suboxone
buprenorfina/naloxona

Punto de encuentro
New culture in Dependence and Addiction

V.2.4.- CONCLUSIONES

1. El consumo de fentanilo de liberación rápida se ha incrementado en los últimos años.
2. El análisis de la prescripción sugiere una utilización inadecuada de un importante número de pacientes debido, sobre todo, al uso en dolor crónico no oncológico (**indicación no autorizada**), empleo de dosis altas de forma continuada y sin opioide de mantenimiento.
3. El uso continuado de formas de liberación rápida es indicativo de una analgesia inadecuadamente controlada y supone un riesgo potencial de abuso para el paciente.
4. La única indicación autorizada de los medicamentos que contienen fentanilo de liberación rápida es el **dolor irruptivo oncológico y con tratamiento opioide de mantenimiento**.
5. Se han identificado casos de adicción y abuso que invitan a la reflexión sobre el **uso inapropiado de estos fármacos**. El tratamiento a largo plazo y a dosis elevadas aumentan el riesgo de sobredosis y adicción.
6. Se deben realizar **revisiones periódicas** a todos los pacientes que tengan prescritos opioides, valorando en todas ellas la conveniencia de continuar o no con dicho tratamiento.
7. Es necesario optimizar el tratamiento de todos los pacientes, así como abordar y prevenir los casos de adicción y abuso asociados.
8. **RESPETAR LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS** para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata.
9. No está indicado ni justificado el **uso fentanilo de acción rápida** para iniciar la analgesia con opioides (ajuste inicial o titulación de dosis opioide).

V.2.5.- RECOMENDACIONES GENERALES

ANALGÉSICOS OPIOIDES: Recomendaciones Generales

19 La existencia de dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO) es controvertida. Solo existen evidencias científicas de este tipo de dolor en pacientes oncológicos

20 Los opioides potentes de liberación ultrarrápida solo están indicados en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, cuando ya existe un tratamiento con un opioide de base

21 El uso de fentanilo ur en el DCNO y en dolor oncológico no terminal debería ser muy limitado, por riesgo elevado de tolerancia, escalada de dosis y abuso o adicción. Nunca pautarlos a demanda

22 Es imprescindible que el paciente firme un consentimiento informado para el uso de opioides potentes de acción ultrarrápida fuera de las indicaciones de su ficha técnica si se decide pautarlos en DCNO

* <http://analgesicosopioides.org/>

ANALGÉSICOS OPIOIDES: Recomendaciones Generales

23 Se debe evitar la prescripción conjunta de opioides y benzodicepinas, siempre que sea posible, sobre todo en ancianos

24 No se recomienda la combinación de dos o más fármacos opioides. Si no se obtiene respuesta con un opioide determinado, lo más aconsejable es una rotación a otro opioide de distinto grupo

25 Se debe buscar una adecuada conciliación de los tratamientos con opioides en las transiciones asistenciales, para asegurar la continuidad y supervisión del tratamiento

26 Ningún paciente es inmune a la adicción. Lo más prudente es asumir que todos los pacientes están en riesgo de desarrollar adicción

* <http://analgesicosopioides.org/>

ANALGÉSICOS OPIOIDES: Recomendaciones Generales

27 El tratamiento asistido con medicación (metadona o buprenorfina-naloxona) es la opción terapéutica más favorable para los pacientes con adicción a opioides de prescripción

28 Los tratamientos con sustitutivos (TSO) se realizarán siempre en servicios especializados en adicciones

29 La buprenorfina-naloxona, por su mayor perfil de seguridad, puede considerarse el tratamiento sustitutivo de elección en los pacientes con adicción a opioides de prescripción

30 Los TSO no son una sustitución de una adicción por otra. Son medicamentos controlados, dentro de un programa integral que permite al paciente un mejor manejo de su enfermedad y una mayor calidad de vida

* <http://analgesicosopioides.org/>

V.2.6.- BIBLIOGRAFIA

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio del uso de medicamentos: Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>
2. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>
3. Fisher B, et al. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Dec;24(12):1334-6.
4. Frieden T, et al. Reducing the Risks of relief-The CDC Opioid –Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 374;16: 1501-1504.
5. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. *Socidrogalcohol. SEMFYC, FAECAP, SECPAL.*2017.
6. Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos. Sociedad Española del Dolor (SED). Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiaceos/?wpdmml=377&masterkey=592eee60c6d49>
7. Calvo Falcon, Rafael & Torres, Luis M. (2017). Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: Recomendaciones para una prescripción segura. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 24. 10.20986/resed.2017.3550/2016.
8. Arbonés,E; Montes,A.: Riesgos asociados al abuso de opioides. *Serv Anest. H del Mar.* Barcelona. *Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.* Vol 14 nº 4 oct-dic.2016. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
9. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician* 2011;14(2):E103-17.
10. Henche Ruiz AI. El auge de la analgesia opioide. Problemas relacionados con su uso alargo plazo. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2016;17(3). Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_3_2016.pdf
11. Questions and Answers: FDA approves a class Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for transmucosal immediate-release fentanyl (TIRF) medicines. 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm284717.htm>

12. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014;160(1):38-47. DOI: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732.

13. Fentanilo de liberación rápida. Criterios de uso. Folleto del Comité técnico asesor del dolor de Castilla y León. Sacyl. 2017. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon/portalmedicamento/es>.

14. Opioides: del poco uso...al abuso. Colabozo, B. *El ojo de Markov* Nº 59. Marzo 2017.

15. Rx Files: Pain Management & Opioids. Addressing Challenges and Introducing Chronic Pain & Opioids Mini-Book. Fall 2017. En: www.RxFiles.ca.

16. Henche Ruiz AI; Paredero Domínguez JM. Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (bitn)*. 2019. Vol27 nº4. www.bit.navarra.es

17. Páez Valle, R: Visado al Fentanilo de liberación rápida: medidas para problemas descontrolados (sefap.org) <https://www.sefap.org/2021/07/01/visado-al-fentanilo-de-liberacion-rapida/>

V.2.7.- ANEXOS

1. BOE Nº 174 de lunes 20 julio 2009 Ministerio Sanidad y Política Social 12002. RD 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE–2009.12002.
2. Fentanilo de liberación inmediata: Importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Información para profesionales sanitarios. Fecha publicación 21 febrero 2018. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Ref: MUH (FV), 5/2018. www.aemps.gob.es

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

12002 *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.*

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, establece en su artículo 24 las garantías de disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales.

En el apartado 3 de dicho artículo, se posibilita la prescripción y aplicación de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos de situaciones clínicas de pacientes concretos; este acceso a medicamentos en investigación se conoce como uso compasivo. Según lo previsto en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, sería de aplicación en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado. Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario.

El citado Reglamento (CE) n.º 726/2004 establece la conveniencia de un enfoque común en los Estados miembros en materia de criterios y condiciones para el uso compasivo de nuevos medicamentos antes de su autorización, y contempla un procedimiento de consulta al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos estableciendo la posibilidad de elaborar protocolos de utilización con el objetivo de garantizar la equidad en el acceso a estos medicamentos en la Unión Europea. Dichos protocolos, denominados en este real decreto autorizaciones temporales de utilización, posibilitan, además, agilizar los trámites administrativos en estas situaciones clínicas comprometidas, ya que los pacientes que reúnan los requisitos indicados en el mismo podrían acceder al medicamento sin necesidad de una autorización individualizada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El artículo 24, apartado 3, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, señala así mismo que el Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, lo que en cualquier caso tendrá carácter excepcional.

Este precepto tiene su origen en el hecho de que existen algunas circunstancias en las que los datos clínicos que avalan un determinado uso terapéutico para un medicamento ya autorizado, no se encuentran recogidos en la ficha técnica del medicamento. Ello puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento. También existen condiciones de uso establecidas en la práctica clínica, pero no contempladas en la autorización del medicamento, a menudo por ausencia de interés comercial para la realización de los estudios necesarios para obtener la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Estos usos excepcionales de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas caen dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización caso por caso. No obstante, existen ciertas situaciones en las que es recomendable que la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.

Hasta la fecha, el uso en condiciones diferentes de las autorizadas en el ámbito hospitalario, estaba sujeto al régimen establecido para el uso compasivo de medicamentos en investigación, por lo que es necesario establecer un procedimiento diferenciado para estas dos situaciones.

Por otra parte, el artículo 24, en su apartado 4, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, establece la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no autorizados y destinados a su utilización en España, siempre que estén legalmente autorizados en otros países, cuando ello resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta o por situaciones de desabastecimiento.

En todos estos casos de uso de medicamentos en condiciones especiales se debe aplicar escrupulosamente lo establecido por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, que establece el derecho del paciente o usuario a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, entre las opciones clínicas disponibles y establece asimismo las condiciones para obtener el consentimiento del paciente tras proporcionarle la información pertinente.

En el marco del Plan de Reducción de Cargas Administrativas y de Mejora de la Regulación, es necesario simplificar las cargas administrativas para los solicitantes y aprovechar las ventajas que aportan las tecnologías de la información y la comunicación. Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios posibilitará la presentación telemática de las solicitudes contempladas en esta disposición y elaborará las instrucciones que recojan los modelos de solicitud simplificados.

Este real decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución y se adopta en desarrollo del artículo 24, apartados 3 y 4, y disposición final quinta de la Ley 29/2006, de 26 de julio, por lo que, junto con las disposiciones sobre dispensación de medicamentos que regulan los artículos 26 y 40 del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se completa el desarrollo reglamentario del artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, sin perjuicio de la aplicación directa de su apartado 5 en los casos de propagación supuesta o confirmada de agentes patógenos o químicos, toxinas o radiación nuclear.

Finalmente, en el proceso de elaboración de esta norma se ha consultado, entre otros, a las comunidades autónomas, al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y a los sectores afectados.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Política Social, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 19 de junio de 2009.

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. En aplicación de lo dispuesto en los apartados 3 y 4 del artículo 24 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, mediante este real decreto se establecen:

a) Los requisitos para el uso compasivo, en condiciones excepcionales, de medicamentos en fase de investigación clínica en pacientes que no formen parte de un ensayo clínico.

b) Las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.

c) El acceso de medicamentos no autorizados en España siempre que estén legalmente comercializados en otros Estados.

2. Queda excluido del ámbito de aplicación de este real decreto la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación. Dicha práctica deberá considerarse como un ensayo clínico y seguir la normativa al respecto.

Artículo 2. *Definiciones.*

A los efectos de este real decreto se entenderá por:

1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.

2. Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.

3. Acceso a medicamentos no autorizados en España: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

Artículo 3. *Garantías de transparencia.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante la Agencia) asegurará el acceso a sus decisiones y recomendaciones contempladas en este real decreto a los centros sanitarios, a las autoridades competentes de las comunidades autónomas, al titular de la autorización de comercialización del medicamento o su representante, al solicitante de la autorización de comercialización o al promotor del medicamento en investigación, preservando, en todo caso, el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Artículo 4. *Cobertura de responsabilidad.*

La cobertura de la responsabilidad por los daños derivados de los supuestos previstos en este real decreto se regirá por lo dispuesto en el artículo 46 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

Artículo 5. *Importaciones.*

Cuando los medicamentos destinados a los usos regulados en este real decreto, requieran ser importados, tal circunstancia deberá constar en las solicitudes previstas en los capítulos II y IV.

Artículo 6. *Presentación telemática de las solicitudes.*

Las solicitudes contempladas en este real decreto, salvo en casos excepcionales y debidamente justificados, se presentarán por vía o medios telemáticos a la Agencia conforme a lo previsto en el artículo 27.6 de la Ley 11/2007, de 22 de junio, de acceso electrónico de los ciudadanos a los Servicios Públicos.

Asimismo, las solicitudes deberán preservar el cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

CAPÍTULO II

Uso compasivo de medicamentos en investigación

Artículo 7. *Acceso al uso compasivo de medicamentos en investigación.*

1. De acuerdo con los requisitos establecidos en este capítulo, la Agencia podrá autorizar el uso compasivo de medicamentos en investigación, cuando se verifiquen los supuestos recogidos en la definición dada a este término en el artículo 2.1.

Con carácter previo, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización deberán manifestar su disposición a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo, así como cualquier otra información relevante al respecto.

2. El acceso al uso de medicamentos en investigación podrá efectuarse mediante uno de los siguientes procedimientos:

- a) Autorización de acceso individualizado.
- b) Autorizaciones temporales de utilización.

Artículo 8. *Procedimiento para la autorización de acceso individualizado.*

1. El centro hospitalario solicitará el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada a la Agencia, previo visto bueno de la Dirección del centro. La solicitud se acompañará de la siguiente documentación:

a) El informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente. El informe deberá adjuntar la documentación que apoye la necesidad de administrar el medicamento al paciente (motivo por el que no puede tratarse de forma satisfactoria con las alternativas terapéuticas autorizadas, datos que apoyan el uso del medicamento para el paciente y razones por las cuales el paciente no puede ser incluido en un ensayo clínico). Deberá indicarse la duración prevista del tratamiento.

b) La conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.

c) El número de envases requeridos.

2. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.

3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud.

4. Cuando la Agencia considere que no puede autorizarse el acceso individualizado, deberá ponerlo en conocimiento del solicitante, a fin de que en un plazo de 10 días pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que estime oportuna.

Artículo 9. *Autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico.*

1. La Agencia podrá dictar una resolución de autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico, en los casos de medicamentos que estén en una fase avanzada de la investigación clínica encaminada a sustentar una autorización de comercialización, o para los que se haya solicitado la autorización de comercialización, y siempre que se prevea su utilización para un grupo significativo de pacientes.

2. La autorización temporal de utilización incluirá los requisitos y las condiciones en las cuales puede utilizarse el medicamento en investigación fuera del marco de un ensayo clínico sin necesidad de solicitar una autorización de acceso individualizado para cada paciente, y se pondrá a disposición de los interesados.

3. El promotor de los ensayos clínicos o el solicitante de la autorización de comercialización colaborará con la Agencia para establecer las condiciones de utilización, sobre la base de los resultados procedentes de la investigación clínica en marcha.

4. La dirección del centro hospitalario donde se administre el tratamiento garantizará, previo visto bueno a la aplicación de la autorización temporal de utilización en su centro, que el paciente para el que se propone la utilización del medicamento cumple las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización, y se asegurará de que se obtiene su consentimiento informado por escrito antes de la administración del medicamento conforme lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. Deberá asimismo, y a efectos informativos, comunicar a la Agencia cada uno de los pacientes que se acogen a la autorización temporal de utilización.

Artículo 10. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia, en el acceso a medicamentos en investigación fuera del marco de un ensayo clínico, será responsable de:

- a) Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos en investigación.
- b) Elaborar y otorgar las autorizaciones temporales de utilización, para cuya elaboración podrá contar con su red de expertos, y tendrá en cuenta los dictámenes de la Agencia Europea de Medicamentos.
- c) Modificar, suspender o revocar las autorizaciones temporales de utilización cuando nuevos datos científicos así lo aconsejen para garantizar la seguridad del paciente y la adecuada utilización del medicamento.
- d) Notificar las autorizaciones temporales de utilización a la Agencia Europea de Medicamentos, según lo previsto en el artículo 83 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.
- e) Comunicar a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización de comercialización, las autorizaciones temporales de utilización y los problemas de seguridad que aparezcan con los usos contemplados en este capítulo.
- f) Fomentar y facilitar la inclusión de pacientes para los cuales se ha solicitado la utilización de un medicamento en investigación por uso compasivo, en los ensayos clínicos promovidos en relación con el mismo.
- g) Autorizar la importación del medicamento, en su caso.
- h) Establecer un sistema de información que posibilite el acceso de las autoridades competentes de las comunidades autónomas a las autorizaciones individuales.
- i) Comunicar al promotor de los ensayos clínicos o al solicitante de la autorización de comercialización las sospechas de reacciones adversas graves en un plazo de 15 días desde su recepción.

Artículo 11. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento y de la dirección del centro hospitalario.*

1. El médico que solicite el acceso a un medicamento en investigación para pacientes no incluidos en un ensayo clínico será responsable de:

- a) Elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, incluyendo posología y duración prevista. En el informe deberá quedar claramente justificado el motivo por el que no se considera adecuada la administración de medicamentos autorizados para el tratamiento de dicha condición médica y la falta de alternativas terapéuticas.
- b) Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito o, en su caso, el de su representante, conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- c) Notificar de forma inmediata las sospechas de reacciones adversas graves a la Agencia.

d) Cumplimentar los formularios específicos de recogida de datos de seguimiento cuando así se establezca en la autorización individual o en la autorización temporal de utilización.

e) Proporcionar a la Agencia cualquier información que solicite relativa a los resultados del tratamiento.

2. La solicitud para el acceso individualizado y el uso del medicamento en las condiciones establecidas en la autorización temporal de utilización deberá contar con el visto bueno de la dirección del centro hospitalario. En el caso de las autorizaciones temporales de utilización, el centro deberá comprobar que el paciente cumple con las condiciones establecidas en la misma; en caso de solicitudes individuales, deberá obtener la conformidad expresa del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización cuando así se requiera.

El centro sanitario se asegurará de que en todos los casos se recaba el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante antes de la administración del medicamento.

Artículo 12. *Obligaciones del promotor de los ensayos clínicos o solicitante de la autorización de comercialización.*

El promotor de los ensayos clínicos o solicitante de la autorización de comercialización del medicamento en investigación, en el acceso a medicamentos en investigación por parte de pacientes no incluidos en un ensayo clínico, será responsable de:

a) Colaborar con la Agencia en definir las condiciones de las autorizaciones temporales de utilización, en base a los resultados disponibles de eficacia y seguridad.

b) Notificar a la Agencia de forma inmediata cualquier dato relativo a la seguridad del medicamento que pudiera tener impacto a efectos de las autorizaciones de uso compasivo.

c) Comunicar a la Agencia los casos en los que se requiere su conformidad expresa previa al suministro del medicamento.

d) Confirmar a la Agencia la disponibilidad del medicamento para los pacientes que cumplan las condiciones de la autorización temporal de utilización hasta el momento de la comercialización del medicamento o el fin de la autorización temporal de utilización, y garantizar el suministro.

CAPÍTULO III

Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas

Artículo 13. *Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España.*

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2. La Agencia podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11

de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, siguiendo las recomendaciones de uso emitidas por la Agencia, responderá en todo caso a los requisitos establecidos en el apartado anterior.

3. Las recomendaciones que emita la Agencia se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

Artículo 14. *Actuaciones de la Agencia.*

La Agencia, en el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, será responsable de:

a) Elaborar recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13. Dichas recomendaciones se basarán en los datos de eficacia y seguridad disponibles, revisándose asimismo los resultados de los ensayos clínicos de los que tenga conocimiento y el plan de gestión de riesgos del medicamento. Para su elaboración, la Agencia podrá contar con su red de expertos y recabar información del titular de la autorización de comercialización.

b) Establecer un sistema de intercambio de información con las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

c) Revisar las recomendaciones cuando los nuevos datos así lo aconsejen.

d) Informar al titular de la autorización de comercialización sobre las recomendaciones de uso.

e) Notificar las sospechas de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Artículo 15. *Obligaciones del médico responsable del tratamiento.*

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

a) Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.

c) Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Artículo 16. *Obligaciones del titular de la autorización de comercialización del medicamento.*

El titular de la autorización de comercialización del medicamento estará obligado a:

a) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tenga conocimiento de acuerdo con el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.

b) No realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular su uso.

c) Proporcionar a la Agencia cualquier información relativa al medicamento que pudiera tener un impacto a efectos de las recomendaciones de uso.

CAPÍTULO IV

Medicamentos no autorizados en España

Artículo 17. *Requisitos para solicitar la autorización del uso de medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países.*

La Agencia podrá autorizar con carácter excepcional, el acceso a medicamentos no autorizados en España y destinados a su utilización en España cuando se den las siguientes condiciones:

- a) Que no se encuentre el medicamento autorizado en España con igual composición o que esté en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente.
- b) Que no exista en España medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.

Asimismo podrá autorizar el acceso a medicamentos que estando autorizados en España no se encuentren comercializados, siguiendo los procedimientos que se establecen en este capítulo.

Artículo 18. *Procedimiento para el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.*

1. La solicitud de acceso individualizado a un medicamento no autorizado en España se presentará a la Agencia a través de las Consejerías de Sanidad o centros designados por estas o de la dirección del centro hospitalario, y deberá acompañarse de la siguiente documentación:

- a) Prescripción facultativa del medicamento acompañada de un informe clínico que motive la necesidad del tratamiento para el paciente y especifique la duración estimada de tratamiento.
- b) El número de envases requeridos.
- c) Documentación científica que sustente el uso del medicamento para la indicación terapéutica solicitada, en los casos excepcionales en que esta difiera de la recogida en la ficha técnica del país de origen, junto con la conformidad del laboratorio titular si así se requiere.

Cuando resulte necesaria la obtención de un medicamento no autorizado en España por causa de desabastecimiento de la alternativa autorizada en España, la Agencia podrá autorizar la importación del mismo sin necesidad de que la solicitud se acompañe de la documentación contemplada en el presente apartado.

2. El consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia.

3. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante para que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se le tendrá por desistido de su solicitud.

4. Cuando la Agencia considere que no puede autorizarse el acceso individualizado, deberá ponerlo en conocimiento del solicitante, a fin de que en un plazo de 10 días pueda efectuar las alegaciones y aportar la documentación que estime oportuna.

Artículo 19. *Procedimiento para el acceso a medicamentos no autorizados en España a través de un protocolo de utilización.*

1. La Agencia podrá elaborar protocolos que establezcan las condiciones para la utilización de un medicamento no autorizado en España cuando se prevea su necesidad para una subpoblación significativa de pacientes. Dichos protocolos de utilización podrán realizarse a propuesta de las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

2. Las consejerías de sanidad o centros designados por éstas o la dirección del centro hospitalario solicitarán a la Agencia la cantidad de medicamento necesaria, indicando que el paciente se ajusta al protocolo de utilización establecido. En estos casos no será necesaria una autorización individual por parte de la Agencia.

Artículo 20. Actuaciones de la Agencia.

La Agencia será responsable de:

- a) Autorizar o denegar el acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España.
- b) Elaborar el protocolo de utilización para el acceso al medicamento no autorizado en España, y modificarlo cuando los datos científicos o las autorizaciones de nuevos medicamentos así lo requieran, informando al titular de la autorización de comercialización (o la figura legal que corresponda).
- c) Autorizar la importación del medicamento.
- d) Poner a disposición de las autoridades competentes de las comunidades autónomas los protocolos de utilización para su conocimiento y difusión a los centros sanitarios establecidos en su territorio, así como información sobre las autorizaciones individuales de uso.

Artículo 21. Obligaciones del médico.

1. El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- a) Prescribir y elaborar el informe clínico justificativo de la necesidad del tratamiento, que incluirá los motivos por los que no se considera adecuado para el paciente la administración de medicamentos autorizados, la pauta posológica y la duración prevista de tratamiento. En los casos excepcionales en los que las condiciones del paciente difieran de las recogidas en la ficha técnica del país de origen, se aportará además documentación científica que apoye el uso del medicamento para las condiciones solicitadas.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas conforme a lo establecido en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en lo que respecta al procedimiento de notificación de las sospechas de reacciones adversas.
- c) Informar al paciente en términos comprensibles acerca de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- d) Garantizar, en su caso, que los pacientes tratados cumplen con las condiciones del protocolo de utilización autorizado, y cumplimentar los formularios de recogida de datos de seguimiento cuando así se requiera.

Artículo 22. Obligaciones del titular de la autorización de comercialización.

El titular de la autorización de comercialización en el país de origen (o la figura legal que corresponda) estará obligado a:

- a) Aportar la documentación que le requiera la Agencia.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tuviera conocimiento según lo establecido en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, en lo que respecta al procedimiento de notificación de las sospechas de reacciones adversas.
- c) Confirmar a la Agencia la disponibilidad del medicamento para el que se solicita el acceso individual o a través de protocolo, y garantizar el suministro.
- d) No realizar promoción del uso del medicamento.
- e) Garantizar que el medicamento vaya destinado exclusivamente a los centros solicitantes.

Disposición adicional única. *Elaboración de instrucciones para la solicitud de medicamentos.*

La Agencia elaborará instrucciones donde se recojan los modelos de solicitud de acceso a los tipos de medicamentos previstos en este real decreto.

Disposición transitoria única. *Presentación de solicitudes por medios telemáticos.*

La presentación de las solicitudes previstas en este real decreto podrá efectuarse durante el plazo de 1 año desde la entrada en vigor del mismo por cualquiera de los medios previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. Transcurrido dicho plazo las solicitudes se presentarán en la forma prevista en el artículo 6.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. *Desarrollo normativo.*

Se autoriza al titular del Ministerio de Sanidad y Política Social para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para la aplicación y desarrollo de este real decreto.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en la Embajada de España en Singapur, el 19 de junio de 2009.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Política Social,
TRINIDAD JIMÉNEZ GARCÍA-HERRERA



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA: IMPORTANCIA DE RESPETAR LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 21 de febrero de 2018

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 5 /2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata.

El fentanilo es un analgésico opioide, que interacciona predominantemente con el receptor opioide- μ . Los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata están indicados para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico en adultos que ya están recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opioides.

Las formas de administración de fentanilo de liberación inmediata son sistemas de administración oral o nasal que permiten la acción inmediata de principio activo (comprimidos sublinguales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal, spray nasal).

Los medicamentos actualmente disponibles en España de este tipo son los siguientes:

Forma farmacéutica	Nombre comercial
Comprimidos sublinguales	Abstral [®] , Avaric [®]
Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Abfentiq [®] , Actiq [®]
Película bucal soluble	Breakyl [®]
Comprimidos bucales	Effentora [®]
Solución para pulverización nasal	Instanyl [®] , Pecfent [®]



La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha detectado un aumento del uso de estos medicamentos que, junto a la preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes, ha motivado una revisión de la información disponible una vez consultado el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y diversas sociedades científicas*. La información revisada incluye la evolución del consumo de estos medicamentos, su uso en indicaciones no contempladas en la ficha técnica y los casos notificados de abuso y dependencia en pacientes expuestos. Para ello se han consultado los datos suministrados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización en los informes periódicos de seguridad, los datos de consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud, y las bases de datos BIFAP y FEDRA de la AEMPS.

La información analizada muestra que el consumo global de fentanilo en España se ha incrementado en los últimos años ([informe del observatorio del uso de medicamentos de la AEMPS](#)). Dentro del ámbito del Sistema Nacional de Salud ha habido un aumento progresivo del uso de los preparados con fentanilo de liberación inmediata, habiéndose duplicado el consumo en el año 2016 con respecto al año 2010, un uso superior al de otros países de nuestro entorno.

Además, hay que llamar la atención sobre que una proporción significativa de los casos notificados de abuso y/o dependencia a nivel mundial se refieren a pacientes en los que se utilizaron los medicamentos fuera de la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico. El uso de fentanilo de liberación inmediata en dolor no oncológico supuso más de un 40% de los pacientes con una primera prescripción de fentanilo en atención primaria en 2016, aunque no se puede determinar el ámbito en el que se ha iniciado el tratamiento.

Por otro lado, aunque no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata, casi el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante periodos prolongados.

En resumen, se ha constatado un aumento del uso de las presentaciones de fentanilo de liberación inmediata y que un elevado porcentaje de estos

* Sociedad Española del Dolor (SED), Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina General (SEMERGEN)



tratamientos no cumplen con las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, con el consiguiente riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

Diferentes autoridades sanitarias^{2,3} y organismos internacionales⁴ se han hecho eco del problema que supone el excesivo y creciente uso de opiáceos en los últimos años, especialmente aquellas formulaciones de liberación rápida sin indicación aprobada para su uso en dolor crónico no oncológico. En nuestro país, diversas sociedades científicas han elaborado recomendaciones de buen uso de opiáceos⁵ y algunas Comunidades Autónomas han desarrollado instrucciones o han analizado los problemas relacionados con el incremento en el uso de estos preparados de liberación inmediata.

Teniendo en cuenta la información expuesta y considerando el riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso, **la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **Respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base.**
- **Valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico.** En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello^{5,6} y deben ser informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.

La AEMPS continuará evaluando el uso de los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata y sus riesgos asociados, y en base a ello valorará la introducción de nuevas medidas para minimizar o prevenir estos riesgos.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.



Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio del uso de medicamentos: Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>
2. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>
3. Fisher B, et al. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Dec;24(12):1334-6.
4. Frieden T, et al. Reducing the Risks of relief-The CDC Opioid –Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 374;16: 1501-1504.
5. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. *Socidrogalcohol. SEMFyC, FAECAP, SECPAL.*2017.
6. Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos. Sociedad Española del Dolor (SED). Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiáceos/?wpdmdl=377&masterkey=592eee60c6d49>