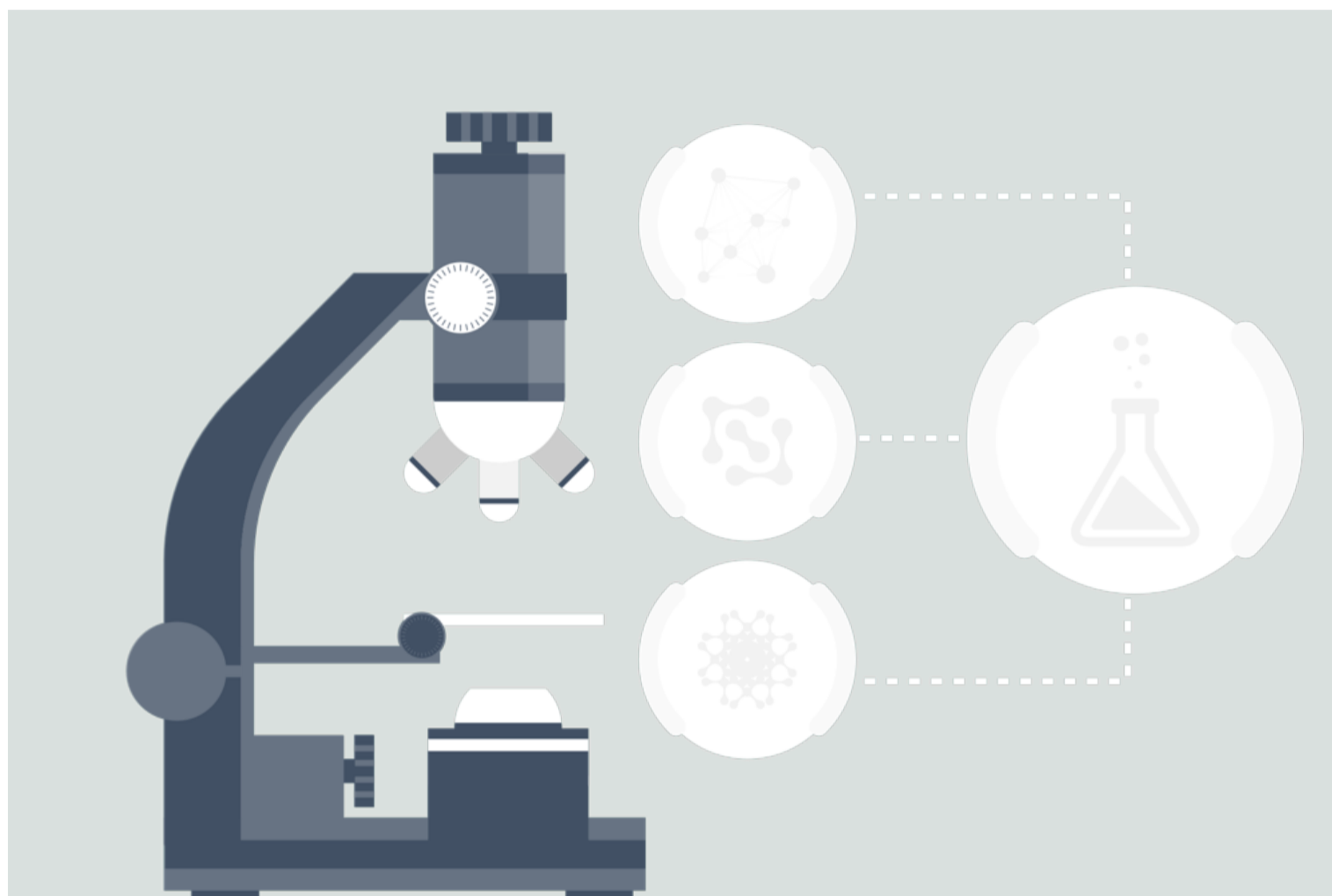


JULKAISTU NUMEROSSA [2/2011](#)  
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

# Fentanyylisitraatti

Tuomo Lapveteläinen



PecFent 100 mikrog/annos ja 400 mikrog/annos, nenäsumute, liuos, Archimedes Development Ltd

PecFent on uusi nenään annosteltava fentanyylivalmiste syövän läpilyöntikivun hoitoon. Sopiva annos haetaan titraamalla oireiden lievittymisen perusteella. Pitkävaikutteisen opioidin annosta säädetään tarvittaessa. Valmiste voi aiheuttaa tavallisten fentanyyliin liittyvien haittavaikutusten lisäksi nenän limakalvon oireita.

Syöpäkivun pitkäaikaishoito toteutetaan yleensä pitkävaikutteisilla opioidivalmisteilla, morfiinia tai oksikodonia sisältävillä depottableteilla tai ihon läpi fentanyyliä vapauttavilla depotlaastareilla. Vaikeimmissa tapauksissa turvaudutaan muihin parenteraalisiin antotapoihin.

Läpilyöntikivuksi kutsutaan kaikkia säännöllisestä kipulääkityksestä huolimatta ilmeneviä lyhytkestoisia kivun pahenemisjaksoja. Niiden hoitoon tarvitaan lisälääkkeitä, joiden olisi oltava nopeavaikutteisia, peruslääkityksen lisäystä vähemmän haittavaikutuksia aiheuttavia, vaikutukseltaan lyhytkestoisia sekä ilman pistämistä annettavia.

Fentanyylin nopeasti imeytyvät valmistemuodot täyttävät nämä kriteerit. Markkinoilla ovat muun muassa resoribletti Abstral kielen alle sekä bukkaalitabletti Effentora ikenen ja posken väliin. Aiemmin oli käytössä ”fentanyylitikkari” Actiq, jota potilas imeskeli. PecFent- ja Instanyl-valmisteet otetaan nenäsuihkeina.

## Farmakologia

Fentanyyli on noin 80 kertaa morfiinia tehokkaampi opioidi, joka on ollut kliinisessä käytössä 1960-luvulta alkaen. Fentanyyli on rasvaliukoinen ja sillä on huomattava ensikierron metabolia. Biologinen hyötyosuus vaihtelee niellyn fentanyylin 30 %:sta yli 90 %:iin depotlaastarista. Suun limakalvon läpi imeytyvän fentanyylin hyötyosuus vaihtelee

valmisteesta riippuen 50–70 %:n välillä: mitä suurempi on niellyn ja ensikierron metaboliaan joutuvan fentanyylin määrä, sitä pienempi on hyötyosuus.

Nenään (intranasaalisesti) annettuna fentanyylin hyötyosuus on 90 % tai korkeampi. Suihkeen nestetilavuuden ylittäessä 150 mikrolitraa sitä alkaa valua sekä nieluun että ulos nenästä. Fentanyylisitraatin imeytyminen pelkästä vesiliuoksesta on yksilöllisesti varsin vaihtelevaa ja hoitoalueen yläpuolelle nousevat huippupitoisuudet voivat altistaa haittavaikutuksille. Valmisteiden pysymistä nenän limakalvolla on parannettu kehittämällä kosketuksesta geelityyviä ja nenän limakalvolle tarttuvia suihkeita. PecFent-valmisteen fentanyylisitraatti pektiiniliuoksessa suihkutetaan nenäontelon etuosaan, missä pisaroista syntyy limakalvoon tarttuva geeli. Fentanyyli siirtyy nenän limakalvon läpi verenkiertoon geelistä hitaammin kuin pelkästä vesiliuoksesta. Fentanyylisitraatti sitosaaniliuoksessa (poloksameeri-188:n kanssa tai ilman sitä) toimii samalla tavoin.

Nenän limakalvoja supistavien lääkkeiden samanaikaisen käytön on havaittu heikentävän ja hidastavan intranasaalisen fentanyylin imeytymistä (hyötyosuus puolittuu ja aika huippupitoisuuteen kaksinkertaistuu). Etenkään fentanyylin annostitusvaiheen aikana limakalvoa supistavia lääkkeitä ei pidä käyttää. Akuuttia virusperäistä nuhaa ja kroonista tai allergista nuhaa sairastavia potilaita käsittäneissä tutkimuksissa ei havaittu eroja intranasaalisen fentanyylin imeytymisessä tai siedettävyydessä.

Huippupitoisuus intranasaalisia formulaatioita käyttäen saadaan noin 15 minuutissa (vaihteluväli 10–50 minuuttia) ja bukkaalitableteista sekä resoribleteista 30–50 minuutissa (vaihteluväli 20–240 minuuttia). Tehokas kivun lievitys alkaa yleensä jo ennen huippupitoisuuden saavuttamista. PecFentin farmakokinetiikan on osoitettu olevan lineaarista annosalueella 100–800 mikrogramman kerta-annoksin.

## **Teho**

Nopeasti imeytyvien fentanyylivalmisteiden käyttö aloitetaan titrausvaiheella. Potilas jatkaa pitkävaikutteisen opioidin käyttämistä normaalisti. Ensimmäiseen läpilyöntikipuun PecFentiä otetaan 100 mikrogramman annos. Jos se ei tehoa, seuraavalla kerralla otetaan kaksi 100 mikrogramman annosta. Ellei edelleenkään saada riittävää tehoa, vaihdetaan seuraavaan kertaan 400 mikrogramman annos ja edelleen seuraavaan kertaan tarvittaessa kaksi 400 mikrogramman annosta. Se annos, joka tehoaa kahteen peräkkäiseen läpilyöntikipuun, jätetään käyttöön. Annoksia saa ottaa korkeintaan neljä kertaa vuorokaudessa eikä tiheämmin kuin neljän tunnin välein. Jos läpilyöntikipuja ilmenee tätä useammin, peruskipulääkitystä on tehostettava.

Jos vaihdetaan yhdestä nopeasti fentanyyliä vapauttavasta valmisteesta toisentyyppiseen, titrausvaihe on käytävä läpi kokonaisuudessaan, eikä pidä vaihtaa suoraan näennäisesti saman mikrogrammamäärän vapauttavaan valmisteeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa PecFentin teho syövän läpilyöntikivussa osoitettiin lumeeseen vertaillen. Annostitruuksen jälkeen kymmenen peräkkäistä kipujaksoa hoidettiin kolmella lumeannoksella ja seitsemällä fentanyyliannoksella sallien varakipulääkkeen käyttö tarvittaessa. Toisessa koejärjestelyltään avoimessa tutkimuksessa selvitettiin PecFentin tehoa ja siedettävyyttä 16 hoitoviikkoon saakka.

## **Haittavaikutukset**

PecFentin paikallinen siedettävyyden oli melko hyvä. Yleisinä haittavaikutuksina raportoitiin nenäverenvuotojen (3,8 %), nuhan (3,3 %) ja muiden vähäisempien nenäoireiden lisääntymistä. Muut haittavaikutukset eivät poikenneet fentanyylin yleisistä opioidihaitoista. PecFent sisältää propyylihydroksibentsoaattia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **Pohdinta**

Riittävän kivunlievityksen tarjoaminen syöpäpotilaille ei ole enää keinoista kiinni. Intranasaalinen fentanyyli lienee nopein tapa helpottaa läpilyöntikipua ilman pistoksia. Nopeasti imeytyvien eri fentanyylivalmisteiden annostusohjeet, annostitus ja käyttötavat poikkeavat huomattavasti toisistaan. Osa potilaista oppinee käyttämään sorminäppäryyttä ja tarkkojen käyttöohjeiden noudattamista vaativia nenäinhalaattoreita lapsiturvallisine pakkauksineen. Toisille sopinevat paremmin helpommin käytettävät suusta imeytyvät valmisteet.



### Tuomo Lapveteläinen

LT

Ylilääkäri, Fimea

#### HYVÄ TIETÄÄ

PecFent-lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR)

Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä "Assessment history" ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä "Product information".

#### KIRJALLISUUTTA

Fisher A, ym. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan, and chitosan-poloxamer 188 Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48: 138–45.

Portenoy RK, ym. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. Pain 2010, 151: 617–24.

Pöyhä R. Syöpäpotilaan läpilyöntikipu. Suom Lääkäril 2004, 59: 629–32.