

Rev. Soc. Esp. Dolor
12: 277-282, 2005

Utilización del citrato de fentanilo oral transmucosa como rescate terapéutico en pacientes con altas dosis de opioides

J. Cevals¹, J. L. García-Llano¹, M. Somovilla¹, M. Cortés¹, M. Palomera¹, R. Stolle¹ y B. Bartolomé¹

Cevals J, García Llano JL, Somovilla M, Cortés M, Palomera M, Stolle R, Bartolomé B. Use of oral transmucosal fentanyl citrate for therapeutic rescue in patients receiving high doses of opiates. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 277-282.

SUMMARY

The management of breakthrough pain in cancer patients treated with high doses of opiates raises particular problems, such as the election of the drug to be used, the appropriate dosage and the route of administration. No clear guidelines on this issue are found in the medical literature, so each service decides its own particular way of acting. In this paper we review the cases dealt with over a one-year period in terms of the use of high doses of opiates in cancer patients taken care of in 2003 and treated with opiates.

Objectives:

- To study the group of patients treated with high doses of opiates.
- To use OTFC as rescue drug for breakthrough pain events.
- To analyze side and toxic effects.
- To determine the preferences of the patients.

Material and methods:

A population of 280 patients with advanced cancer, 25 of which were receiving high doses of opiates. In these pa-

tients, breakthrough pain crises were managed with OTFC, starting with 400 micrograms. The satisfaction questionnaire proposed by Kornick was used.

Results:

- Easy adherence to treatment.
- Average effective dose of OTFC: 600 micrograms, median of 627.
- Dose titration on the second day.
- Seventeen patients preferred OTFC, 6 preferred oral morphine and 2 were indifferent.

Conclusions:

Easy use of OTFC for the management of breakthrough pain, requiring low doses compared to the total daily dose of the patient. Patient education is required before its administration. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

Key words: Breakthrough pain. Transmucosal fentanyl citrate. High doses of opiates.

RESUMEN

El control del dolor irruptivo (DI) en pacientes oncológicos que tienen controlado su dolor basal con altas dosis de opioides se presenta como complejo. No existen referencias en la literatura que orienten sobre el fármaco, dosis y vía de administración adecuada para su tratamiento, por lo que este se fundamenta en conductas no estandarizadas, basadas en la práctica clínica. Con el presente estudio queremos dar a conocer nuestra experiencia en el tratamiento de este tipo de dolor en este tipo de pacientes.

Objetivos:

Evaluar la efectividad y seguridad de CFOT en el tratamiento de las crisis de DI en pacientes oncológicos que tienen controlado su dolor de base con dosis elevadas, comparándolo con los tratamientos que recibían previamente.

¹Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos. Fundación Rioja Salud. Hospital de La Rioja. Logroño

Recibido: 08-03-05.
Aceptado: 23-08-05.

Se evaluó, así mismo, el grado de satisfacción del paciente respecto a la medicación evaluada.

Material y métodos:

Sobre un total de 280 pacientes oncológicos visitados en nuestro servicio durante el año 2003, 25 reunían los criterios requeridos. A todos ellos se les instó a tratar sus crisis de DI con CFOT, con dosis iniciales de 400 mcg, que podían incrementar, en función de respuesta y efectos adversos. Para ello, se evaluó respuesta clínica según valoración Escala Analógica Visual, y se recogieron todos los efectos adversos relacionados con la medicación y reportados por los pacientes. Por último, se valoró el grado de satisfacción del paciente mediante el cuestionario propuesto por Kornick.

Resultados:

Las dosis media efectiva con la que se controlaba las crisis de DI fue de 600 mcg, la titulación se consiguió en la mayoría de los casos a los 2 días, los efectos adversos fueron los típicamente observados con el tratamiento opioide. La mayoría de pacientes prefirieron CFOT a sus tratamientos previos. Los pacientes consideraron las pautas de tratamiento como sencillas de cumplir.

Conclusiones:

CFOT puede considerarse como una opción segura y efectiva en el tratamiento de las crisis de DI en pacientes oncológicos que tienen controlado su dolor basal con dosis altas de opioides. Las dosis de CFOT pueden considerarse como bajas en relación a las utilizadas para su dolor basal. Su administración y titulación es sencilla, aunque el paciente requiere de una educación previa a su uso. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S. L.

Palabras clave: Dolor irruptivo. Citrato de fentanilo transmucosa. Altas dosis de opioides.

INTRODUCCIÓN

Se estima que unos 37 millones de personas padecen cáncer en todo el mundo y unos 7 millones de muertes anuales son debidas a esta enfermedad. Más del 40% de los pacientes con cáncer sufren dolor durante la evolución de su enfermedad y más del 80% experimentan dolor moderado o severo durante las fases avanzadas. La mayoría de las veces el dolor de los pacientes con cáncer es crónico y provocado por

el tumor, pero en un 65% de los casos se observan aumentos transitorios de su intensidad (1,2). Estas crisis son conocidas como episodios de dolor irruptivo (DI), el cual puede ser incidental (cuando es desencadenado por un acontecimiento conocido) o idiopático (cuando se desconoce su causa). En ambos casos su incidencia es elevada, estableciéndose entre un 50 y un 80% de pacientes oncológicos con dolor, según estudios. El DI se caracteriza por ser de aparición brusca, breve duración (20 a 30 minutos) e intensidad elevada (superior a 7 en EVA). Se suelen presentar con una frecuencia no superior a 4 crisis al día, siempre que el dolor basal esté controlado. Estudios recientes han demostrado que su impacto socioeconómico es muy importante, puesto que disminuye la calidad de vida de los pacientes y de familiares, aumenta los costos del tratamiento al incrementar el número de consultas a urgencias y el de hospitalizaciones, y predice un peor pronóstico (3,5,6).

Por todo ello, el correcto control del dolor deviene un objetivo fundamental (7-9).

El citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) es el primer producto específicamente diseñado para este tipo de dolor. Es un producto comercializado como una matriz sólida de sacarosa y glucosa, concebido para disolverse lentamente en la boca, facilitando su absorción a través de la mucosa oral. El opioide va incorporado en una matriz de color blanco, sabor ligeramente agrídulce, unida a un soporte plástico. La captación directa vascular de este fármaco en la mucosa oral elimina la degradación gástrica e impide el metabolismo hepático de primer paso, lo que produce un aumento de la biodisponibilidad. El fentanilo es un agonista opioide puro, que interactúa con los receptores mu cerebrales, medula espinal y músculo liso. La dosis a la que se desarrolla tolerancia varía de unos individuos a otros, estando indicado su uso para el manejo del dolor irruptivo en pacientes que ya están recibiendo opioides o que presentan tolerancia a dicho tratamiento, considerando tolerantes los que toman 60 mg día de morfina oral o 50 µg cada 72 horas de fentanilo en parche desde hace una semana o más (4,10-14).

Por otra parte tras haber seguido un proceso racional en la indicación del uso de los opioides, utilizando tanto la vía oral como la transdérmica, una parte poco numerosa de nuestros pacientes, pero de gran importancia clínica, llega a precisar el uso de altas dosis de opioides, planteando el problema de su administración crónica, así como el de los rescates terapéuticos. Las formulaciones comerciales de sulfato de morfina de liberación rápida quedan como insuficientes y se debe recurrir a las formulaciones ma-

gistrales o, como en este caso, a nuevos medicamentos como el CFOT (10,15,16).

En este trabajo se pretende analizar el uso de altas dosis de opioides en pacientes con dolor crónico oncológico y la posibilidad de rescate de los episodios de DI mediante la aplicación de CFOT, evaluando su efectividad, seguridad y comodidad de titulación, así como el grado de satisfacción del paciente y preferencias con respecto a la medicación previamente utilizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes oncológicos atendidos en nuestra unidad durante el periodo comprendido entre enero a diciembre de 2003 que hubieran seguido tratamiento con dosis elevadas de opioides para el control de su dolor de base. Estas dosis se establecieron como aquellas superiores a 500 mg.día⁻¹ de morfina oral o 300 µg.72 h⁻¹ de fentanilo transdérmico, por encima de las tradicionalmente establecidas de 300 mg.d⁻¹ de morfina oral o 150 µg.72 h⁻¹, ya discutidas por algunos autores. Ello vino motivado por las características del área en las que se llevó a cabo el estudio, puesto que al no disponer de Unidad de Dolor intervencionista se debieron asumir dosis más altas en pacientes que posiblemente hubieran sido candidatos a este tipo de terapia (6,9,17,18).

Estos pacientes, además, debían presentar un buen control de su dolor basal (intensidad menor de 3 según EVA) y presentar no más de 4 episodios diarios de crisis de DI, con una intensidad mayor a 7 según EVA, y que precisasen rescate terapéutico (6). Previamente a iniciar el tratamiento del dolor irruptivo se realizó en dos ocasiones la medición de la intensidad del dolor basal, para asegurarnos un valor de 3 o inferior en la EVA y la presencia de no más de 4 episodios de crisis de DI con con EVA de intensidad mayor de 5.

Los rescates se iniciaron con CFOT a dosis de 400 µg, con posibilidad de incrementar dosis hasta lograr el control del DI en un tiempo de 5 a 10 minutos (EVA < 3) (17,19-21). La efectividad del fármaco a estudio se valoró según el número de crisis que respondieron al fármaco.

Se recogieron los efectos tóxicos referidos con las altas dosis de opioides así como los relacionados con CFOT. Por último, se valoraron las preferencias del paciente respecto a su medicación previa (sulfato de morfina o formulación magistral de clorhidrato de morfina), mediante un test basado en un estudio rea-

lizado por Kornink sobre uso de CFOT en una amplia muestra de pacientes oncológicos (22-25).

El estudio fue valorado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de La Rioja, y previo a la inclusión del paciente, se solicitó su consentimiento informado.

RESULTADOS

Dentro del periodo de enero a diciembre de 2003, fueron atendidos en nuestra unidad un total de 280 pacientes que precisaron opioides potentes para el tratamiento de su dolor oncológico. De estos 280 pacientes, un total de 175 fueron tratados con morfina oral, 96 con fentanilo transdérmico y 9 con buprenorfina transdérmica en su llegada de otras unidades. De todos ellos, 25 reunieron los requisitos para ser incluidos en este estudio. Estos pacientes eran 19 hombres y 6 mujeres, presentaban una edad media de 67,3 años (48-83) y un peso medio de 72 kg (49-93).

Los tumores origen se hallan recogidos en la Tabla I. El tipo y dosis de opioide basal se detalla en Tabla II.

TABLA I. LISTADO DE TUMORES ORIGEN

Pulmón	7
Próstata	5
Colon	7
Melanoma	2
Linfoma óseo	1
Mama	3

TABLA II. OPIOIDES BASALES

Morfina <i>retard</i>	12
Morfina forma magistral	6
Fentanilo transdérmico	7

Las dosis empleadas de opioides eran en el caso de la morfina:

—de 500 a 1000 mg.día ⁻¹	8 pacientes
—de 1.000 a 1.500 mg.día ⁻¹	6 pacientes
—de 1.500 a 2.000 mg.día ⁻¹	4 pacientes

Para el fentanilo transdérmico las dosis eran:

—de 300 a 400 µg	5 pacientes
—de 400 a 500 µg	2 pacientes

En cuanto al tratamiento previo de las crisis de DI, todos ellos seguían tratamiento con morfina de liberación inmediata a una dosis que suponía el 20% de la proporción que tomaban para su dolor basal (o equivalente). De ellos, 20 pacientes lo tomaban en forma de formulación magistral de clorhidrato de morfina y 5 en forma de sulfato de morfina.

Tras iniciar el tratamiento de rescate en los 25 casos, no se observó especial dificultad en el cumplimiento de las órdenes médicas. La dosis promedio para conseguir la titulación fue de 600 µg, expresado de forma mediana en 627 µg, con límites de 400 a 1.600 µg. Se logró la titulación de las crisis en el segundo día de uso. En todos los pacientes se consiguió el control de las crisis de dolor irruptivo (disminución de la intensidad de dolor de > 5 a < 3 tras el tratamiento con CFOT).

El promedio de seguimiento del control del dolor irruptivo para este estudio fue de 2 meses.

Los efectos secundarios reportados fueron similares a los que reportados previamente, y los típicos de los opioides (Tablas III y IV).

TABLA III. EFECTOS TÓXICOS PRETRATAMIENTO

Estreñimiento	25 pacientes
Somnolencia	22 pacientes
Náuseas, vómitos	6 pacientes
Alucinaciones táctiles	5 pacientes
Mioclonías	2 pacientes
Depresión respiratoria	0 pacientes

TABLA IV. EFECTOS TÓXICOS POSTRATAMIENTO

Somnolencia	25 pacientes
Estreñimiento	25 pacientes
Náuseas, vómitos	6 pacientes
Alucinaciones táctiles	5 pacientes
Mioclonías	2 pacientes
Depresión respiratoria	0 pacientes

En relación a la titulación, destacar que los pacientes controlados con morfina *retard* y fentanilo transdérmico respondieron más tarde, obteniéndose la titulación entre el segundo y tercer día, mientras que los tratados con morfina en formulación magistral se titularon todos en el segundo día. La dosis promedio de CFOT en el grupo de morfina en formulación *retard* fue de 715 µg, 610 µg en el de la morfi-

na en formulación magistral y de 615 µg en el grupo de fentanilo transdérmico.

Tras completar los primeros 15 días de tratamiento con CFOT, se realizó una sencilla encuesta sobre la forma de utilización del producto y la facilidad de administración, y se valoró la preferencia del paciente respecto a la medicación de rescate utilizada (previa o CFOT). De forma unánime los 25 pacientes prefirieron el método de administración como sencillo y útil. De todos ellos, 17 prefirieron CFOT a la medicación previa, 2 prefirieron la formulación magistral de morfina y los 6 restantes no mostraron ningún tipo de preferencia. En cambio, todos los pacientes definieron el tratamiento con sulfato de morfina de liberación rápida como incómodo, seguramente por las dosis necesarias y por sus formas de presentación comercial (26,27).

DISCUSIÓN

La utilización de altas dosis de opioides en pacientes oncológicos no es un hecho infrecuente, aunque escasamente recogido en la literatura médica. Así, no se dispone de suficiente información sobre los efectos secundarios relacionados a estas elevadas dosis, si estos aumentan o si bien la tolerancia hace que no se modifiquen de una manera importante con las dosis intermedias o altas. Tampoco se conoce la frecuencia de la utilización de estas dosis de opioides, la cual se va a ver influida por la disponibilidad o no de una Unidad del Dolor que trate los casos rebeldes al uso de opioides con una actitud más intervencionista en cuanto a técnicas anestésicas, que impida el que se tengan que utilizar dosis no convencionales de opioides. En este caso, el no disponer de una unidad intervencionista en el año 2003, permitió recoger la causística elevada que se presenta (11).

La administración de medicación eficaz en las crisis de dolor irruptivo en este tipo de pacientes representa un problema añadido, dado que las formulaciones comerciales de sulfato de morfina no permiten un uso cómodo de este producto y es necesario, con gran frecuencia, el recurrir a soluciones magistrales de clorhidrato de morfina a diferentes concentraciones para solventar el problema.

El CFOT representa una alternativa válida para el control de las crisis de dolor incidental e irruptivo, cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada en numerosos estudios, como el presentado por Payne y cols. (27) en el que se exponen los resultados positivos obtenidos en 155 pacientes, tras 91 días de se-

guimiento como media y en el que fueron tratados un total de 38.595 episodios de dolor irruptivo. CFOT ha sido probado además en diversas situaciones clínicas en las que en teoría su uso parece como controvertido, como la mucositis por radioterapia, con resultados positivos. Quizás la forma de administración y el no conllevar un paso hepático conlleven una supuesta mayor efectividad en el tratamiento de las crisis de DI (26,28). Cabe remarcar que en todos estos estudios no se ha demostrado una correlación entre las dosis de opioides requeridas para el control del dolor basal y las necesarias para el control de las crisis de DI, siendo estas, por lo general inferiores. Es necesario, pues, un proceso de titulación previo para alcanzar la dosis óptima, lo cual hace necesario el proporcionar una información clara al paciente sobre su uso y titulación (29).

En la presente serie, siguiendo las recomendaciones expuestas por la casa comercial (CEPHALON) y las tablas teóricas de equivalencia en cuanto a la potencia analgésica, se inició la titulación en 400 µg, con posibilidad de incrementos de 200 µg en cada crisis hasta lograr la dosis efectiva.

Es importante, según nuestra experiencia y lo recogido en la literatura, el realizar una educación previa de los pacientes sobre el producto que van a utilizar y la forma de administración, siendo muy útiles las muestras sin producto para una demostración *in situ*. No nos parece aconsejable su uso en pacientes de edad avanzada, sin cuidador adecuado, por la posibilidad de que su uso inadecuado conlleve a una sobredosificación o somnolencia extrema.

En cuanto a la seguridad, la somnolencia es el efecto adverso más frecuentemente referido. Seguramente el ser pacientes que previamente ya recibían altas dosis de opioides haya hecho que síntomas como estreñimiento, náuseas o vómitos, ya conocidos, hayan quedado infravalorados en su incidencia y gradación (30-33).

Por último cabe destacar que tras los primeros 15 días de tratamiento, la totalidad de pacientes valoró el tratamiento como de fácil administración, seguramente por la labor previa de educación e información que recibieron sobre el producto, labor que se ha de considerar como indispensable. Además, una mayoría de pacientes prefirió el tratar sus crisis con CFOT que con el tratamiento utilizado hasta entonces.

CONCLUSIONES

1. La utilización de altas dosis de opioides no es tan infrecuente como parece y debemos prestarle una

mayor atención a este tipo de pacientes y situaciones, realizando una valoración continuada para evitar efectos indeseados.

2. El tratamiento de las crisis de dolor irruptivo puede hacerse de forma satisfactoria con productos como el CFOT, con dosis aparentemente más bajas de las teóricamente necesarias.

3. Los efectos secundarios de estos rescates no son importantes en este tipo de pacientes, destacando la somnolencia sobre el resto de ellos.

4. Es muy importante realizar previamente una labor de educación a cada paciente y familia sobre el uso del producto para evitar problemas innecesarios.

CORRESPONDENCIA:

J. Cevas
Unidad de Oncología y Cuidados Paliativos
Fundación Rioja Salud
Hospital de La Rioja
Avda. de Viana, 1
26003 Logroño
Tel.: 941 297 310
Fax: 941 249 445
e-mail: fcevas@riojasalud.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *NEJM* 1994; 330: 592-6.
2. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982; 50: 191-8.
3. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Management of cancer pain: clinical practice guideline nº 9. AHCPR Publication Nº 94-0592. Rockville; MD, Agency for health care policy and research deapartment of health and human services. US Public Health Service, 1994.
4. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *NEJM* 1996; 335: 1124-32.
5. Portenoy RK. Cancer pain: epidemiology and syndromes. *Cancer* 1989; 63: 2298-307.
6. Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manag* 1998; 16: 179-83.
7. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv* 1988; 7: 195-208.
8. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes and clinical controversies. *J Pain Symptom Management* 1997; 14: 99-117.
9. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafrida V. The WHO cancer pain and palliative care program: past, present and future. *J Pain Symptom Management* 1996; 12: 65-72.

10. Cleary JF. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of breakthrough pain. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 16): 13-9.
11. Di Palma M, Poulain P, Pichard E. What's new in the treatment of cancer pain? *Bull Cancer* 2004; 91 (1): 95-8.
12. Fine PG. Fentanyl in the treatment of cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24 (Supl. 16): 20-7.
13. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P. Oral transdermal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-12.
14. Sanz Ortíz J. Tratamiento del dolor irruptivo con fentanilo oral. *Revisiones en Cáncer* 2000 (Supl. 5) 14: 31-3.
15. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991; 75: 223-9.
16. Chandler S. Oral transmucosal fentanyl citrate: a new treatment for breakthrough pain. *Am J Hospice Palliative Care* 1999; 16 (2): 489-91.
17. Lichtor JL, Sevarino FB, Joshi GP, et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anest Analg* 1999; 89: 732-8.
18. Lawrie I, Lloyd Williams M, Waterhouse E. Breakthrough strong opioid analgesia prescription in patients using transdermal fentanyl admitted to a hospice. *Am J Hosp Palliat Care* 2003; 20 (3): 229-30.
19. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-81.
20. Farrar JT, Clealy J. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomised, double-blinded placebo controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 611-6.
21. Coluzzi P, Schwartzberg, Courdy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomised trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate and morphine sulfate immediate release. *Pain* 2001; 91: 123-30.
22. Christie JM, Simmonds M, Palt R. Dose titration multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *JCO* 1998; 16: 3238-45.
23. Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, Busch MA, OTCF Multicentre Group. OTCF in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose titration and long-term use study. *Palliative Medicine* 2004; 18 (8): 698-704.
24. Tennant F, Hermann L. Use of transmucosal fentanyl in non malignant chronic pain. *Pain Med* 2001; 2 (3): 252-3.
25. Shaiova L, Wallenstein D. Outpatient management of sickle cell pain with chronic opioid pharmacotherapy. *Natl Med Assoc* 2004; 96 (7): 984-6.
26. Muriel C, García Castaño M, Yusta G. Citrato de fentanilo transmucosa oral. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 319-26.
27. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, et al. Long term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Symptom Manage* 2001; 22 (1): 575-83.
28. Lennernas B, Hedner T, Holmberg M, Bredenberg S, Nystrom C, Lennernas H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapid dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59 (2): 249-53.
29. Kornick CA, Kesselman DR, Santiago-Palma J, et al. (215) experience with oral transmucosal fentanyl citrate opioid tolerant patients at a large cancer institution. *Pain Med* 2001; 2 (3): 244-5.
30. Burton AW, Driver LC, Mendoza TR, Syed G. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient management of severe cancer pain crises: a retrospective series. *Clin J Pain* 2004; 20 (3): 195-7.
31. Shaiova L, Lapin J, Manco LS, et al. Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl citrate in patients with radiation induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2004; 12 (4): 268-73.
32. Tennant F, Hermann L. Self treatment with oral transmucosal fentanyl citrate to prevent emergency room visits for pain crises: patient self reports of efficacy and utility. *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2002; 16 (3): 37-44.
33. Maureen L, Steven E Kern, Kisicki J, Talmage D. A pharmacokinetic study to compare two simultaneous 400 doses with a single 800 dose of oral transmucosal fentanyl citrate. *J Pain Symptom Manag* 2003; 26 (2): 743-7.