

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	CITRATO DE FENTANILO NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Nombre comercial y presentaciones	<p>▲ INSTANYL[®] (Nycomed Danmark ApS)</p> <p>50 µg/dosis frasco con 10 dosis (102,09 €)</p> <p>50 µg/dosis frasco con 40 dosis (325,01 €)</p> <p>100 µg/dosis frasco con 10 dosis (102,09 €)</p> <p>100 µg/dosis frasco con 40 dosis (325,01 €)</p> <p>200 µg/dosis frasco con 10 dosis (102,09 €)</p> <p>200 µg/dosis frasco con 40 dosis (325,01 €)</p>
Grupo terapéutico	N02AB03: Derivados de fenilpiperidina
Condiciones de dispensación	Con receta médica de estupefacientes
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Junio 2012
Fecha de evaluación	Agosto 2011

INDICACIONES¹

El citrato de fentanilo está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios.

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con opioides son aquellos que reciben durante un mínimo de una semana:

- al menos 60 mg de morfina oral al día o
- al menos 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora o
- al menos 30 mg de oxicodona al día o
- al menos 8 mg de hidromorfona al día o
- una dosis equianalgésica de otro opioide.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ . La acción terapéutica principal es la analgesia.

FARMACOCINÉTICA¹

El fentanilo se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal. Se distribuye rápidamente y la vida media de eliminación en pacientes oncológicos es de 3–4 horas. Se metaboliza en hígado a través del CYP3A4. El 75% se excreta en orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y en una pequeña proporción (10%) como principio activo inalterado. El 9% se recupera en heces.

La administración en dosis únicas de fentanilo nasal, en el intervalo de 50 a 200 microgramos por dosis, en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides produce rápidamente un nivel de $C_{m\acute{a}x}$ de 0,35 a 1,2 mg/ml. El $T_{m\acute{a}x}$ medio correspondiente es de 12-15 minutos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Antes de ajustar la dosis de fentanilo nasal, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

La dosis inicial es de 50 μ g en una fosa nasal. Si no se obtiene la analgesia adecuada, se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos.

La dosis diaria máxima: tratamiento de un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo, administrándose en cada episodio un máximo de dos dosis, con una separación entre ambas de al menos 10 minutos.

Habrá que esperar al menos 4 horas antes de tratar con fentanilo nasal otro episodio de dolor irruptivo. Cada etapa del ajuste de la dosis (concentración de la dosis) se deberá evaluar en varios episodios.

Antes de utilizar fentanilo nasal por primera vez, se deberá preparar el pulverizador hasta que aparezca una vaporización fina; normalmente se necesitan de 3 a 4 pulsaciones del pulverizador nasal. Si el producto no se ha utilizado durante un periodo de más de siete días, se debe pulsar el pulverizador nasal una vez para eliminar el producto sobrante antes de administrar la siguiente dosis.

Debido al posible abuso de fentanilo y a la posible cantidad de solución remanente, las soluciones para pulverización nasal utilizadas y no utilizadas deben ser devueltas sistemáticamente de forma correcta en la caja exterior resistente a niños, de acuerdo con la normativa local, o devolverse a la farmacia.

Ajuste de la dosis

En general, se deberá aumentar la concentración de mantenimiento con fentanilo nasal cuando un paciente requiera más de una dosis por episodio de dolor irruptivo durante varios episodios consecutivos. Puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento de base con opioides si el paciente presenta de forma continuada más de cuatro episodios de dolor irruptivo cada 24 horas.

Si no se toleran las reacciones adversas o son persistentes, se deberá reducir la dosis o bien reemplazar el tratamiento con fentanilo nasal por otros analgésicos.

Interrupción del tratamiento

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con fentanilo nasal si el paciente deja de padecer episodios de dolor irruptivo. El tratamiento para el dolor de base persistente deberá mantenerse según lo prescrito. En caso de que sea necesario interrumpir el tratamiento con opioides, se realizará un estrecho control médico al paciente para evitar los efectos repentinos de la retirada, ya que los opioides requieren una reducción gradual de la dosis.

Se recomienda que el paciente permanezca sentado o de pie en posición erguida cuando se le administre fentanilo nasal. Después de cada utilización es necesario limpiar el extremo del pulverizador nasal.

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de opioides en pacientes oncológicos. El médico debe tener en cuenta el potencial de abuso que tiene fentanilo.

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de opioides en pacientes oncológicos.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia del fentanilo nasal ha sido estudiada en varios ensayos, de los que se han publicado dos, uno de ellos comparado con placebo nasal y el otro con fentanilo oral transmucosa (Actiq[®]).

Frente a placebo

Es un estudio² fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo intranasal y cruzado. Consta de 3 fases:

- Fase 1 o de titulación. Se utilizaron dosis de 50, 100 y 200 µg de fentanilo nasal. Duración de 3 semanas.
- Fase 2 o de valoración de eficacia. Los pacientes reciben de forma aleatorizada, doble ciego, la dosis efectiva de la fase de titulación de fentanilo nasal o placebo. Duración de 3 semanas. Se trataron 8 episodios de dolor irruptivo, 6 con fentanilo y 2 con placebo. En esta fase se podía utilizar una segunda dosis de tratamiento nasal para tratar el mismo episodio de dolor irruptivo, con un tiempo entre dosis de 10 minutos. Si el dolor no cesaba, se permitía utilizar medicación de rescate con el fármaco habitual que tomara el paciente como rescate.
- Fase 3 o de valoración de tolerancia: extensión abierta en la que se valora la eficacia y la seguridad a largo plazo. Duración de 10 meses.

Participaron 113 adultos con cáncer, ingresados o no, con una esperanza de vida de al menos 3 meses y que pudieran utilizar fármacos nasales. Los pacientes debían experimentar de ≥ 3 episodios de dolor irruptivo grave/semana a un máximo de 4 episodios/día. Al menos un mes antes del comienzo del estudio, los pacientes debían estar tratados con un opioide potente (morfina oral, oxicodona, hidromorfona o fentanilo en parches). El paciente debía haber experimentado un alivio parcial del dolor irruptivo con un opioide potente de liberación inmediata (morfina oral, oxicodona, hidromorfona o fentanilo oral transmucosa) para poder ser incluido en el estudio.

Se excluyeron pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, con problemas psiquiátricos, insuficiencia hepática grave o respiratoria, los tratados con IMAO, metadona, buprenorfina o con fármacos por vía nasal, los que llevan sonda nasofaríngea y los tratados con radioterapia facial.

Todos los pacientes que participaron en este ensayo ya habían participado en otros ensayos con fentanilo nasal (FT-017 IM), por lo que hay que considerarlos respondedores y tolerantes (en términos de seguridad), lo que sesga los resultados del estudio³.

La variable principal del estudio fue la diferencia en la intensidad del dolor, entre la situación basal y 10 minutos después de la primera administración (PID 10), medida en la escala NRS (*Numeric Rating Scale*) de 11 puntos (0 = sin dolor y 10 = el peor dolor imaginable). Se considera una respuesta clínicamente relevante el valor de PID 10 = 0,5.

La variable secundaria fue la suma normalizada de PID desde la situación basal hasta los 60 minutos después de la administración del fármaco (SPID 0-60) y el valor de la impresión general a los 60 minutos (GI 60) medido con la escala Verbal Rating Scale (VRS) de 5 puntos (0 = bajo y 5 = excelente).

Otros análisis adicionales fueron la tasa de respondedores a través del PID 10 y los respondedores para una reducción del PI > 33% y > 50% para todos los episodios de dolor irruptivo tratados. La tasa de respuesta se definió como un PID 10 > 2.

A la fase de eficacia entraron 111 pacientes. El análisis se hizo por ITT.

Los resultados del PID 10 fueron más favorables a fentanilo nasal que a placebo, en todas las dosis, siendo la diferencia media de 1,26 puntos IC 95% = 1,03-1,48.

La SPID 0-60 fue también significativamente mayor con fentanilo nasal (pool de dosis) que con placebo (3,63 frente a 1,89). La media de GI 60 aumentó al aumentar la dosis de fentanilo nasal. La media de la puntuación de GI fue más alta en el fentanilo nasal (1,88 para el pool de dosis) que con placebo (0,95)

La tasa de respuesta a los 10 minutos fue de 51,4% para fentanilo nasal y de 20,9% para placebo. La mayor parte de los episodios de dolor irruptivo necesitaron una segunda dosis: 64% con fentanilo nasal y 85% en el caso del placebo. Con estos resultados es evidente que para un buen grupo de pacientes la dosis inicial debería haber sido más alta.

El porcentaje de episodios de dolor irruptivo que necesitaron medicación de rescate fue de 14% para todos los grupos de fentanilo nasal y de 45% para el grupo placebo.

Frente a comparadores activos

Es un estudio⁴ abierto, aleatorizado, cruzado con fentanilo oral transmucosa.

Consta de 3 fases

- Fase 1 o de screening. Duración 1 semana.
- Fase 2 o de titulación: duración media de 4 semanas. Se titularon dosis de 50, 100 y 200 microgramos de fentanilo nasal (5 semanas) y 200, 400, 600, 800 1200 y 1600 microgramos de fentanilo oral transmucosa (8 semanas). Se trataron 4 episodios de dolor irruptivo.
- Fase 3 o de eficacia: duración 2 semanas por cada fase/fármaco. Se trataron 6 episodios de dolor irruptivo con la dosis indicada en la fase de titulación.

Se aleatorizaron 139 pacientes: 71 pacientes a la secuencia fentanilo nasal/fentanilo oral transmucosa y 68 pacientes a la secuencia fentanilo oral transmucosa/fentanilo nasal. En este ensayo, el 68,3% de los pacientes tratados con fentanilo nasal y el 64,7% de los tratados con fentanilo oral transmucosa, consiguieron una dosis eficaz en la fase de titulación. Los datos de eficacia se obtuvieron de 101 pacientes tratados con fentanilo nasal y 100 con fentanilo oral transmucosa⁵.

En las fases de titulación y de eficacia todos los episodios de dolor irruptivo (hasta 4 por día) se trataron con la medicación en estudio. Una vez transcurrida esta primera parte, los pacientes se cruzaban al otro tratamiento y se repetían las fases de titulación y de eficacia. Para un único episodio de dolor irruptivo, si el paciente no conseguía un alivio adecuado del dolor con la primera dosis de fentanilo nasal, se administraba una segunda dosis después de 10 minutos, preferiblemente en el otro orificio nasal. Si esto ocurría con el fentanilo oral transmucosa, se administraba una segunda dosis de este fentanilo 30 minutos después. Si seguía siendo insuficiente para el alivio del dolor se utilizaba la medicación de rescate habitual del paciente, 20 minutos y 60 minutos según estuvieran tratados con fentanilo nasal u oral transmucosa.

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta el comienzo "significativo" de alivio del dolor, definido por el paciente, medido con un cronómetro que se sincronizó con la primera dosis de fentanilo nasal u oral transdérmico. El tiempo medio de comienzo de alivio del dolor fue para fentanilo nasal de 10,6 minutos y de 15,7 minutos para fentanilo oral transmucosa, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Los objetivos secundarios incluyeron diferencia en la intensidad del dolor a los 10 minutos (PID₁₀), a los 30 minutos (PID₃₀), la suma de PID de 0 a 15 minutos (SPID₀₋₁₅) y 60 minutos (SPID₀₋₆₀) y el tiempo para conseguir una reducción del 50% en la medida del PI (donde 0 significa no dolor y 10 el peor dolor posible). Todas las dosis de fentanilo nasal dieron lugar a unas medias de PID 10 más altas (1,64-3,00) que el fentanilo oral transmucosa (0,51-1,46). El resto de resultados fueron también favorables y estadísticamente significativos a fentanilo nasal.

Los episodios de dolor irruptivo que necesitaron una segunda dosis fueron el 58% con fentanilo nasal y el 30% con fentanilo oral transmucosa. La proporción de episodios que necesitaron medicación de rescate fue del 7,8% para todas las dosis de fentanilo nasal y de 4,9% para todas las dosis de fentanilo oral transmucosa.

El fentanilo nasal no se ha comparado con otros opiodes utilizados en el dolor irruptivo, ni con otras formas galénicas de fentanilo.

La EMA³ señaló algunos problemas sobre del diseño del estudio debido a que a los pacientes se les administraban dosis fijas, lo que contradice el principio de titulación individual y, por tanto, no refleja las recomendaciones dadas en la ficha técnica del producto. Este diseño inevitablemente conduce a una sobre o infradosificación de los pacientes, lo que da lugar a problemas en la interpretación de los resultados tanto de eficacia como de seguridad. Comenta también que los estudios presentados muestran grandes deficiencias metodológicas y dejan cuestiones esenciales sin contestar, en relación a la búsqueda de dosis y la conveniencia de aplicar el régimen de dosificación.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

El fentanilo nasal presenta las reacciones adversas típicas de los opiodes. Las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión y shock.

Los ensayos clínicos con fentanilo nasal se diseñaron para evaluar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo. Todos los pacientes estaban recibiendo opiodes al mismo tiempo, como morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico para el dolor persistente. Por lo tanto, no es posible aislar los efectos debidos únicamente a fentanilo nasal.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/10$ a $< 1/10$): somnolencia, mareos, cefalea, vértigo, rubor, sofoco, irritación de garganta, náuseas, vómitos e hiperhidrosis.

Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): dependencia, insomnio, sedación, parestesia, disgeusia, hipotensión, cinetosis, depresión respiratoria, epistaxis, úlcera nasal, rinorrea, estreñimiento, estomatitis, boca seca, dolor cutáneo, prurito, pirexia.

En el ensayo con comparador activo, los pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos fue similar en ambos grupos: 8,2% con fentanilo nasal y 6,8% con fentanilo oral transmucosa.

La EMA pidió a la compañía más información sobre seguridad y en especial los referidos a mayores de 75 años, como una medida de seguimiento, ya que se detectó una baja declaración de efectos adversos no graves que integrara todos los datos de seguridad.

La EMA también notificó que existen riesgos potenciales de sobredosificación y peligro para los niños y el entorno familiar de los pacientes, debido al sistema de cerrado del inhalador. Como parte del Plan de riesgos de la EMA, la compañía está desarrollando un dispositivo más seguro.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración a pacientes sin tratamiento previo con opiodes.

Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.

Radioterapia facial previa

Episodios recurrentes de epistaxis

El fentanilo nasal nunca debe utilizarse como tratamiento preventivo³.

Precauciones especiales de uso¹

Depresión respiratoria

Igual que otros opiodes potentes, fentanilo puede provocar depresión respiratoria clínicamente significativa. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opiodes desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria, por lo que en estos pacientes se reduce el riesgo de depresión respiratoria. El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.

Enfermedad pulmonar crónica

En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, fentanilo puede tener reacciones adversas más graves. En estos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

Deterioro de la función hepática o renal

Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal de moderada a grave. No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética de fentanilo nasal. No obstante, cuando se administra por vía intravenosa, el aclaramiento de fentanilo se ve alterado debido a la insuficiencia hepática y renal causada por cambios en el aclaramiento metabólico y proteínas plasmáticas.

Aumento de la presión intracraneal

Debe utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada, trastorno de la consciencia o coma.

Utilizar con precaución en pacientes con tumor cerebral o traumatismo craneal.

Cardiopatías

Puede producir bradicardia, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes que padezcan bradiarritmias. Los opioides pueden causar hipotonía, especialmente en pacientes con hipovolemia. Administrar con precaución en pacientes con hipotonía y/o hipovolemia.

Afecciones nasales

Si el paciente experimenta episodios repetidos de epistaxis o molestias nasales durante el tratamiento, se deberá considerar una vía de administración alternativa para tratar el dolor irruptivo.

Resfriado común

La exposición general a fentanilo en pacientes con resfriado común sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la obtenida en sujetos sanos

Posible abuso y dependencia

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y/o psicológica tras la administración repetida de opioides como fentanilo. Sin embargo, la adicción iatrogénica por el uso terapéutico de opioides es rara en el tratamiento del dolor oncológico.

Síntomas de abstinencia

Los síntomas de abstinencia se pueden desencadenar al administrar sustancias con actividad antagonista de opioides, ej. naloxona, o analgésicos mixtos agonista/antagonista (ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Tratamiento con otros medicamentos administrados por vía nasal

Cuando se inicie el tratamiento con fentanilo nasal, se deberán valorar vías de administración alternativas para los tratamientos simultáneos de otras enfermedades concomitantes que pueden tratarse mediante administración vía nasal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Los analgésicos opioides disminuyen la capacidad mental y/o física necesaria para conducir o utilizar máquinas, por lo que se aconsejará al paciente que no lo haga si padecen somnolencia, mareos o trastornos visuales.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** no existen datos suficientes sobre la utilización de fentanilo en el embarazo, por lo que no deberá utilizarse, a menos que sea claramente necesario.
- **Lactancia:** después de un tratamiento a largo plazo, fentanilo puede producir síndrome de abstinencia en el recién nacido. No se recomienda utilizar fentanilo durante el periodo de dilatación y parto (incluso por cesárea) debido a que atraviesa la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto.
Fentanilo se excreta por la leche humana y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Solo se administrará fentanilo a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios superan los posibles riesgos para la madre y el niño.
- **Insuficiencia renal:** se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.
- **Insuficiencia hepática:** se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
- **Niños:** no se recomienda el uso en menores de 18 años.
- **Ancianos:** se deberá tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados. En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada mostraron tendencia a una titulación de dosis efectiva más baja que los pacientes de 65 años de edad.

Interacciones¹

No se recomienda el uso de fentanilo con IMAO en los 14 días previos al inicio del tratamiento debido a que se ha notificado un aumento grave e impredecible de la potencia analgésica de los opiodes con IMAO.

El fentanilo se metaboliza por el citocromo CYP3A4 por lo que se pueden producir interacciones si se administra concomitantemente con fármacos que afecten este citocromo.

La administración conjunta con inductores del CYP3A4 puede reducir la eficacia de fentanilo. El uso de inhibidores potentes de CYP3A4 (ritonavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nelfinavir) o moderados (amprenavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones adversas graves del fármaco, incluyendo depresión respiratoria mortal.

Se deberá monitorizar durante un periodo de tiempo prolongado a los pacientes que reciban fentanilo nasal de forma concomitante con inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4. El incremento de dosis se deberá realizar con precaución.

En un estudio de interacción farmacocinética se ha demostrado que la concentración plasmática máxima de fentanilo administrado por vía nasal se reducía en aproximadamente un 50% con el uso concomitante de oximetazolina, mientras que el tiempo en alcanzar la C_{max} (T_{max}) se duplicaba. Esto puede disminuir la eficacia de fentanilo nasal. Se recomienda evitar el uso concomitante con descongestionantes nasales.

El uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo otros opiodes, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistamínicos sedantes y alcohol pueden potenciar los efectos depresores.

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de opiodes (ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos fármacos tienen una elevada afinidad por los receptores de los opiodes pero con una actividad intrínseca relativamente baja, por lo que antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de opiodes.

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el uso concomitante de fentanilo nasal con otros medicamentos (diferentes a oximetazolina) administrados por vía nasal. Se recomienda valorar formas de administración alternativas para el tratamiento simultáneo de otras enfermedades que puedan tratarse por vía nasal.

Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

La EMA ha señalado la necesidad de que la prescripción debería ser restringida, tanto en el inicio como en el seguimiento, a un médico con experiencia en el tratamiento con opiáceos en pacientes con cáncer) y el tener en cuenta el potencial de abuso.

Además, comenta otros puntos dentro del plan de riesgos:

- **Dispositivo:** posibilidad de un segundo contenedor que sea seguro para niños, colores diferentes según las distintas dosis, desarrollo de un contenedor multidosis seguro con un contador de dosis y un sistema de cerrado seguro.
- **Uso fuera de indicación:** desarrollo de material educativo para que no se utilice en pacientes sin cáncer o sin tratamiento con opiáceos.
- **Uso ilícito:** puede dar lugar a tolerancia y/o dependencia física y psíquica con la utilización repetida. Sin embargo, la adicción iatrogénica es rara cuando se utiliza en pacientes con cáncer.
- **Sobredosis accidental:** colores distintos para las distintas dosis, desarrollo de un spray de fentanilo con una única dosis como ampliación del spray multidosis.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: morfina oral de liberación inmediata, oxicodona de acción inmediata y fentanilo administrado por otras vías.

Solo hay un estudio de eficacia comparada con fentanilo oral transmucosa.

Eficacia: En pacientes considerados respondedores y tolerantes, el tiempo medio de comienzo de alivio del dolor fue para fentanilo nasal de 11 minutos y de 16 minutos para fentanilo oral transmucosa, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Este valor se midió con un cronómetro según el paciente consideraba que conseguía un alivio “significativo” del dolor.

Por tanto, el alivio más rápido del dolor (11 frente a 16 minutos) y una vía de administración beneficiosa en el grupo de pacientes que no puedan utilizar la vía oral. Y como desventajas la mayor necesidad de una segunda dosis, administrada 10 minutos después de la primera (58% frente al 30%) y mayor necesidad de medicación de rescate (7,8% frente a 4,9%).

Conclusión: eficacia marginalmente inferior

Seguridad ⁴:

El perfil de reacciones adversas es similar, con una proporción mayor en algunas de ellas. Los pacientes eran tolerantes y respondedores.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		Fentanilo nasal	Fentanilo oral transmucosa
VALORACIÓN GLOBAL DE EA	EA	46%	35%
	EA graves	10,7%	5,1%
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	8,2%	6,8%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	No	No
	Ancianos (SI/NO)	Precaución	Precaución
	Embarazo (SI/NO)	No	No
	Lactancia (SI/NO)	No	No
	Insuficiencia renal	Precaución	Precaución
	Insuficiencia hepática	Precaución	Precaución
INTERACCIONES	IMAO	No utilizar juntos ni en los 14 días previos	No utilizar juntos ni en los 14 días previos
	Inductores del CYP3A4	Reducción de la eficacia	Reducción de la eficacia
	Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4	Aumento de las concentraciones plasmáticas	Aumento de las concentraciones plasmáticas
	Uso de oximetazolina	Disminuye la eficacia	NO
EFECTO DE CLASE	Nauseas	8,2%	7,6%
	Vómitos	4,9%	3,4%
	Estreñimiento	4,1%	3,4%
	Diarrea	3,3%	2,5%
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		Potencial de abuso Riesgo de error en la dosis	Potencial de abuso
PLAN DE RIESGOS		Plan de la EMA	Sin información

Conclusión: Inferior.

Posología:

NECESIDAD DE UNA SEGUNDA	58%	30%
--------------------------	-----	-----

DOSIS		
NECESIDAD DE RESCATE	7,8%	4,9%

Conclusión: Inferior

Coste:

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Coste aplicación(€)
Fentanilo nasal	50 mcg/dosis 40 dosis	325,01	8,13
	200 mcg/dosis 40 dosis	325,01	8,13
	200 mcg/dosis 10 dosis	102,09	10,21
	50 mcg/dosis 10 dosis	102,09	10,21
Fentanilo oral transmucosa	200 mcg 30 comprimidos	245,24	8,17
	200 mcg 15 comprimidos	146,52	9,77
	1600 mcg 15 comprimidos	146,52	9,77
	200 mcg 3 comprimidos	36,69	12,23
	1600 mcg 3 comprimidos	36,69	12,23
Oxicodona inmediata	10 mg 28 comprimidos	11,8	0,42
	20 mg 28 comprimidos	23,39	0,84
	5 mg 28 comprimidos	6,56	0,23
Morfina inmediata	20 mg 12 comprimidos	3,67	0,31
	10 mg 12 comprimidos	2,54	0,21

Fuente: Nomenclátor Alcantara, junio 2011.

Conclusión: Similar al comparador y superior a otras alternativas terapéuticas.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El fentanilo es un opioide muy potente que se ha utilizado en clínica durante décadas, para el que es bien conocido su perfil de eficacia y de efectos adversos. Esta nueva formulación de fentanilo intenta mejorar el tratamiento del dolor irruptivo en adultos por medio de un comienzo de acción más rápido, una duración del efecto que cubra todo el episodio, sin metabolitos activos y con una formulación no invasiva.

Evitar que aparezca el dolor irruptivo es mejor que tratarlo y para ello, es fundamental hacer una adecuada titulación de la analgesia de base. Esta maniobra reduce la frecuencia de dolor incidental, evita el dolor del final de la dosis y facilita el control de los episodios de dolor incidental.

En el único estudio con comparador activo, la diferencia de comienzo “significativo” de alivio del dolor (según el paciente) fue de 11 minutos con fentanilo nasal frente a 16 con fentanilo oral transmucosa. La utilización de un cronómetro para realizar esta medición ha sido cuestionada. La diferencia entre ambos tratamientos fue estadísticamente significativa.

El 58% de los episodios de dolor irruptivo necesitaron una segunda dosis de fentanilo nasal, comparado con el 30% con fentanilo oral transmucosa, a pesar de que el fentanilo nasal se podía repetir después de 10 minutos y el oral transmucosa solo después de 30 minutos. Además, el 7,8% de los casos de dolor irruptivo tratados con fentanilo nasal frente al 4,9% con fentanilo oral transmucosa necesitaron medicación de rescate.

No se ha comparado con otros opioides utilizados en el dolor irruptivo como morfina oral de liberación inmediata o la oxicodona.

La EMA ha pedido a la compañía que diseñe un nuevo dispositivo más seguro para eliminar posibles riesgos de sobredosificación y peligro para niños y el entorno familiar.

El fentanilo nasal puede ofrecer ventajas en pacientes en los que la vía oral/bucal no esté disponible, por ejemplo, en pacientes con náuseas o vómitos, síndrome de boca seca, mucositis oral y problemas gastrointestinales.

La variedad de formulaciones disponibles de fentanilo favorece la individualización de los tratamientos, lo que se convierte, al mismo tiempo, en la principal desventaja: la amplia gama de formulaciones existente, no intercambiables entre sí, podría dar lugar a errores de dosificación debido a cuestiones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

CONCLUSIONES

- El fentanilo nasal representa una nueva vía de administración de un opiode de acción rápida.
- Solo los pacientes que habían participado en la fase de titulación del fármaco y habían respondido, participaron en la fase de eficacia, por lo que se pueden considerar que los estudios se hicieron con pacientes respondedores y tolerantes al fentanilo nasal.
- La EMA ha declarado problemas en algún centro donde se realizaron los ensayos, tanto de eficacia como de seguridad. Con la exclusión de esos datos, la EMA dio por válidos los resultados.
- Solo hay un estudio con comparador activo, fentanilo oral transmucosa:
 - Comienzo de acción favorable al fentanilo nasal: 11 minutos frente a 16 minutos (diferencia significativa).
 - El 58% de los pacientes que utilizaron fentanilo nasal frente al 30% con fentanilo oral transmucosa necesitaron una segunda dosis. Por tanto, el fentanilo nasal fue eficaz en menos de la mitad de los pacientes (42%) que tomaron una única dosis.
 - El 7,8% de los pacientes en el grupo de fentanilo nasal frente al 4,9% del grupo de fentanilo oral transmucosa necesitaron medicación de rescate.
- No existen ensayos comparados con otros opiodes utilizados en el dolor irruptivo.
- Comparte los mismos efectos adversos que el resto de opiodes.
- Debido a su dispositivo de administración, se identifican riesgos potenciales de sobredosificación y peligro para los niños y el entorno familiar.
- Fentanilo nasal podría considerarse una alternativa para aquellos pacientes que no puedan utilizar morfina u otro opiode potente de acción rápida, con resultados modestos frente al único con el que se ha comparado (fentanilo oral transmucosa).

FRASE RESUMEN: “Una nueva vía de administración para el fentanilo, sin ventajas en eficacia, en seguridad ni en posología”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPEUTICO”.

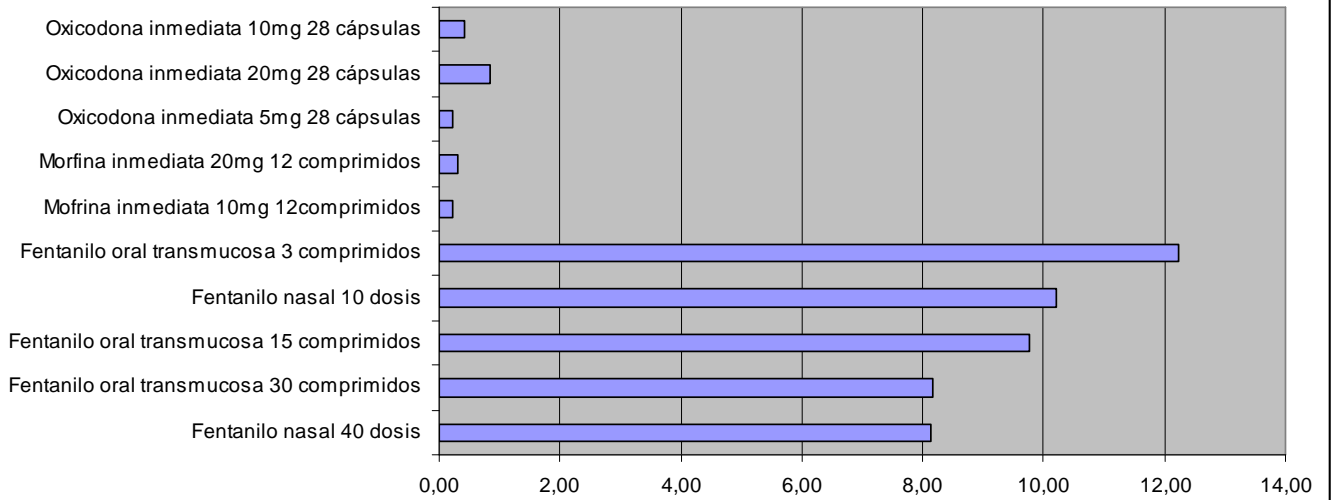
La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COSTE TRATAMIENTO UNIDAD



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Mercadante S, et al Current Medical Research & Opinion 2009;25(11): 2805-15 (NCT 00496392) Ref. 4 Financiado por Nycomed, Denmark	Estudio aleatorizado, abierto, cruzado que compara la eficacia y tolerancia de fentanilo nasal transmucosa (Actiq®) para tratar el dolor irruptivo en pacientes oncológicos Durante el ensayo estaba permitida una segunda dosis y medicación de rescate Objetivo principal Tiempo de alivio significativo del dolor medido desde la administración de la dosis. Este alivio significativo se medía según del paciente (stopwatch) Objetivos secundarios Intensidad del dolor (PID) medido a los 0, 5 10, 15, 20, 30 y 60 minutos (PID). Suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medida en los intervalos de 0-15 minutos y 0-60 minutos. Impresión general (GI) a los 60 minutos de inicio de	139 pacientes \geq 18 años con cáncer, ingresados o ambulatorios, con una esperanza de vida \geq 3 meses y que experimentaban \geq 3 episodios de dolor irruptivo por semana, pero \leq 4 episodios de dolor irruptivo al día. Todos los pacientes estaban tratados con opiodes para el dolor a una dosis equivalente a 60-500mg/día de morfina oral al menos \geq 1 mes antes del comienzo del estudio. los pacientes debían tener el dolor oncológico controlado en nivel nada o leve (\leq 4 puntos en una escala validada de 11 puntos) Criterios de exclusión: Tratamientos recientes que pudieran reducir la necesidad de opiodes o la frecuencia de episodios de dolor irruptivo menos de los criterios de inclusión,	71 pacientes fentanilo intranal/oral transmucosa 68 pacientes fentanilo oral transmucosa/nasal La fase de eficacia \leq 2 semanas por fase/fármaco F nasal: 50-200 μ g se permitía una segunda dosis a los 10 minutos y también medicación de rescate a los 10 minutos de la segunda dosis F oral transmucosa: 200-1600 μ g se permitía una segunda dosis a los 30 minutos y medicación de rescate 45 minutos después	Variable principal: tiempo de alivio significativo del dolor Variables secundarias: PID 10 PID 30 SPID 0-15 SPID 0-60 GI 60 uso de medicación de rescate Análisis por ITT	INFS =11 minutos OTFC = 16 minutos INFS = 2,27 (1,98-2,56) OTFC = 1,08 (0,79-1,36) P <0,001 INFS = 4,15 (3,82-4,48) OTFC = 3,39 (3,06-3,72) P <0,001 INFS =1,66 (1,46-1,87) OTFC = 0,85 (0,64-1,05) P <0,001 INFS = 3,52 (3,26-3,79) OTFC = 2,83 (2,56-3,09) P <0,001 INFS = 2,1 (2,0-2,3) OTFC = 2,0 (1,9-2,1) P <0,001 INFS = 7,8% OTFC = 4,9%	Total: 2 puntos Aleatorizado: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Enmascaramiento: 0 Pérdidas: 38%

	<p>dosis. % respondedores a reducir un 33% y un 50% el dolor, preferencias de tratamiento y necesidad de medicación de rescate</p>	<p>radioterapia en las últimas 3 semanas o en los próximos 8 semanas, cirugía oral o nasal o radioterapia facial, patología nasal o de la cavidad oral que contraindiquen la administración de fentanilo nasal u oral transmucosa, utilización de fármacos nasales o uso de sonda nasogástrica, situaciones que aumenten el riesgo de presión intracraneal o pérdida de conciencia, alteraciones de la función respiratoria que puedan incrementar el riesgo de depresión respiratoria, hipersensibilidad al fentanilo u otros opiodes, tratamiento con IMAO en los 14 días previos, metadona en los últimos 32 días o buprenorfina en los últimos 16 días.</p>	<p>si no se había dado una segunda dosis o 60 minutos después de la comenzar la administración si se había utilizado una segunda dosis de fentanilo</p>	<p>Seguridad fase eficacia Efectos adversos INFS n=122 OTFC n=118</p> <p>Abandonos</p>	<p>Total de EA INFS = 56 (45,9%) OTFC = 41 (34,7%)</p> <p>EA graves INFS = 13 (10,77%) OTFC = 6 (5,1%) Ninguno relacionado con el tratamiento</p> <p>Muertes INFS = 5 (4,1%) OTFC = 0 (0%) Ninguna relacionada con el tratamiento</p> <p>Abandonos por EA INFS = 10 (8,2%) OTFC = 8 (6,8%)</p>	
--	--	---	---	---	--	--

INFS Fentanilo nasal

OTFC Fentanilo oral transmucosa

PID 10 = Intensidad del dolor desde el inicio hasta 10 minutos

PID 30 = Intensidad del dolor desde el inicio hasta 30 minutos

SPID 0-15 = Suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medida en el intervalo de 0-15 minutos

SPID 0-60 = Suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medida en el intervalo de 0-60 minutos

GI 60 = Impresión general (GI) a los 60 minutos de inicio de la dosis

Estudio con comparador activo (referencia 3): Mercadante S, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Current medical Research & Opinion 2009;25(11):2805-15

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?	SI	Se comparan dosis de 200-1600 µg de fentanilo oral transmucosa, dosis recomendadas en la ficha técnica. Habría que hacer comparaciones con otros tratamientos.
¿Considera adecuada la variable de medida?	NO	El tiempo hasta alivio “significativo” del dolor, medido con un cronómetro por el paciente. No se daba ningún consejo por parte del profesional sanitario sobre qué significaba este alivio “significativo”.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	La población pertenece a la indicación autorizada
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Los pacientes que pasan a la fase de eficacia pueden considerarse respondedores y tolerantes
Comentarios:		Dificultad para encontrar la dosis adecuada, ya que el 58% de los pacientes tratados con fentanilo intranasal necesitaron una segunda dosis.

¹ Ficha técnica de Inaspryl®. Laboratorios Nycomed

² Kress HG, Oroska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. Clin Ther 2009; 31:1177-91

³ Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Instanyl®. DCI: fentanilo citrate . EMEA H/C/ 959; 2009. Doc. Ref.: EMEA/290364/2009 Disponible en URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public_assessment_report/human/000959/WC500033144.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000959/WC500033144.pdf)

⁴ Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, Colberg T and Camba MA. A comparison of nasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009;25(11):2805-15

⁵ All Wales Medicine Strategy Group Final Appraisal Report. Fentanyl (Instanyl®). Advice N°: 0710 - April 2010