



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**FENTANILO NASAL**

Nombre comercial y presentaciones	<b>INSTANYL® (Nycomed Danmark ApS)</b> 50 µg, 6 pulverizadores unidos (61,26 €) 50 µg/dosis, pulverizador nasal con 10 dosis (102,09 €) 50 µg/dosis, pulverizador nasal con 40 dosis (325,01 €) 100 µg, 6 pulverizadores unidos (61,26 €) 100 µg/dosis, pulverizador nasal con 10 dosis (102,09 €) 100 µg/dosis, pulverizador nasal con 40 dosis (325,01 €) 200 µg, 6 pulverizadores unidos (61,26 €) 200 µg/dosis, pulverizador nasal con 10 dosis (102,09 €) 200 µg/dosis, pulverizador nasal con 40 dosis (325,01 €)
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica de estupefacientes</b>
Procedimiento de autorización	<b>Procedimiento centralizado</b>
Fecha de comercialización	<b>Mayo 2012</b>
Fecha de evaluación	<b>Agosto 2011</b>
Grupo terapéutico	<b>N02AB03 (Derivados de fenilpiperidina)</b>

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

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 µg 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.

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Administración a pacientes sin tratamiento previo con opioides
- Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves
- Radioterapia facial previa
- Episodios recurrentes de epistaxis

Fentanilo nasal nunca debe utilizarse como tratamiento preventivo<sup>2</sup>.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

Fentanilo es un analgésico opioide de elevada afinidad por el receptor opioide  $\mu$  y que actúa como agonista puro. La acción terapéutica principal es la analgesia.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

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 h. 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 µg por dosis, en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides produce rápidamente un nivel de  $C_{max}$  de 0,35 a 1,2 mg/ml. El  $t_{max}$  medio correspondiente es de 12-15 min.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

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.

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 µg 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 min.

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.

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 min.

Habrà que esperar al menos 4 h 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 7 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, tanto las soluciones para pulverización nasal utilizadas como las que no se hayan utilizado 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 h.

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.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-5</sup>

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

### Frente a placebo

Es un estudio<sup>3</sup> fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo nasal 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 min; 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  $\geq 3$  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 inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), metadona, buprenorfina o con fármacos por vía nasal, los que llevaban 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 puede sesgar los resultados del estudio<sup>2</sup>.

La variable principal del estudio fue la diferencia en la intensidad del dolor, entre la situación basal y 10 min 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 min después de la administración del fármaco (SPID 0-60) y el valor de la impresión general a los 60 min (GI 60) medido con la escala VRS (*Verbal Rating Scale*) 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 (IC95%: 1,03 a 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 min 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

Estudio<sup>4</sup> abierto, aleatorizado, cruzado con fentanilo oral transmucosa que 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 µg de fentanilo nasal (5 semanas) y 200, 400, 600, 800 1200 y 1600 µg 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 transmucosa<sup>5</sup>.

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 min, preferiblemente en el otro orificio nasal. Si esto ocurría con el fentanilo oral transmucosa, se administraba una segunda dosis de este fentanilo 30 min después. Si seguía siendo insuficiente para el alivio del dolor, se utilizaba la medicación de rescate habitual del paciente, 20 min y 60 min 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 min y de 15,7 min para fentanilo oral transmucosa, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Los objetivos secundarios incluyeron diferencia en la intensidad del dolor a los 10 minutos (PID 10), a los 30 min (PID30), la suma de PID de 0 a 15 min (SPID 0-15) y 60 min (SPID 0-60) 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.

Fentanilo nasal no se ha comparado con otros opioides utilizados en el dolor irruptivo ni con otras formas galénicas de fentanilo.

La EMA<sup>2</sup> señaló algunos problemas sobre el 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 adversas<sup>1</sup>

Fentanilo nasal presenta las reacciones adversas típicas de los opioides. 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 opioides 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  $< 1/100$ ):** 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, el porcentaje de 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 tras mucosa.

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.

### Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

- **Depresión respiratoria:** igual que otros opioides potentes, fentanilo puede provocar depresión respiratoria clínicamente significativa. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides 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, como 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.

### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **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. 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.
- **Lactancia:** fentanilo se excreta por la leche humana y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Sólo 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.

### Interacciones<sup>1</sup>

- 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 opioides con IMAO.
- 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.
- El uso concomitante de otros **depresores del sistema nervioso central**, incluyendo otros opioides, 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 opioides** (p. ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos fármacos tienen una elevada afinidad por los receptores de los opioides 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 opioides.
- 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  $C_{max}$  se duplicaba. Esto puede disminuir la eficacia de fentanilo nasal. Se recomienda evitar el uso concomitante con descongestionantes nasales.

- 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.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas<sup>1</sup>

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.

### Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento<sup>2</sup>

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 opioides en pacientes con cáncer y tener en cuenta, además, el potencial de abuso.

Otros puntos considerados dentro del plan de riesgos son:

- **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 opioides.
- **Uso ilícito:** puede dar lugar a tolerancia y/o dependencia física y psíquica con el uso repetido. 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

**Fármacos comparadores:** morfina oral de liberación inmediata, oxycodona de acción inmediata y fentanilo administrado por otras vías.

Sólo hay un estudio de eficacia comparada frente a 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 min y de 16 min 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. También se observó una mayor necesidad de una segunda dosis, administrada 10 min después de la primera (58% frente a 30%) y una mayor necesidad de medicación de rescate (7,8% frente a 4,9%).

**Conclusión: marginalmente inferior.**

**Seguridad.** El perfil de reacciones adversas es similar, con una proporción mayor en algunas de ellas. Los pacientes eran tolerantes y respondedores<sup>4</sup>. Ver tabla de seguridad comparada más adelante.

**Conclusión: inferior.**

**Pauta.** Fentanilo nasal puede ofrecer ventajas en pacientes en los que la vía oral/bucal no sea adecuada, por ejemplo, en pacientes con náuseas o vómitos, síndrome de boca seca, mucositis oral y problemas gastrointestinales.

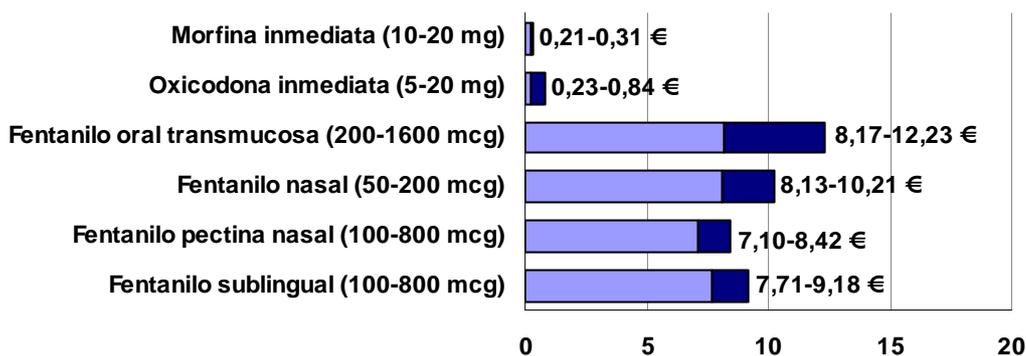
Necesidad de una segunda dosis: 58% fentanilo nasal frente a 30% fentanilo oral transmucosa. Necesidad de rescate: 7,8% fentanilo nasal frente a 4,9% fentanilo oral transmucosa.

**Conclusión: inferior.**

**Coste.**

**Similar** a otros fentanilos y **superior** a morfina y oxycodona.

### COSTE UNIDAD (€)



Bot Plus 2.0, junio 2013

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

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 min con fentanilo nasal frente a 16 min 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 fentanilo nasal se podía repetir después de 10 min y el oral transmucosa sólo después de 30 min. 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.

Fentanilo nasal no se ha comparado con otros opioides utilizados en el dolor irruptivo como morfina oral de liberación inmediata u oxycodona.

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.

Fentanilo nasal puede ofrecer ventajas en pacientes en los que la vía oral/bucal no sea adecuada, 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

Fentanilo nasal está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

La eficacia del fentanilo nasal ha sido estudiada en varios ensayos, de los que se han publicado dos, uno de ellos comparado con placebo y el otro con fentanilo oral transmucosa. En el ensayo frente a fentanilo oral transmucosa, se observó un comienzo de acción favorable de fentanilo nasal (11 min vs. 16 min; diferencia significativa - valor medido por el

propio paciente con un cronómetro); una mayor necesidad de una segunda dosis, administrada 10 min después de la primera (58% frente a 30%) y una mayor necesidad de medicación de rescate (7,8% frente a 4,9%).

Fentanilo nasal comparte los efectos adversos del resto de opioides. Debido al 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 opioide potente de acción rápida, con resultados modestos frente a fentanilo oral transmucosa, único fármaco con el que se ha comparado.

**FRASE RESUMEN: “Frente a fentanilo oral transmucosa, comienzo de acción favorable pero con mayor necesidad de segunda dosis y mayor necesidad de medicación de rescate.”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Instanyl®. Laboratorios Takeda.
2. 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)
3. Kress HG, Oroska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg 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.
4. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. 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.

*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 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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI INFORME DE EVALUACIÓN Nº 208/2013

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

ISSN 2171-8954

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Tabla. Valoración de la seguridad comparada.

		Fentanilo nasal	Fentanilo oral transmucosa
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	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 (Sí/No)	No	No
	Ancianos (Sí/No)	Precaución	Precaución
	Embarazo (Sí/No)	No	No
	Lactancia (Sí/No)	No	No
	Comorbilidad: •Insuficiencia hepática (IH) •Insuficiencia renal (IR) •Otros	IH: precaución IR: precaución	IH: precaución IR: 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	Náuseas	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 RIESGO		Sí	No

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)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Mercadante S, et al. Curr Med Res Opin. 2009;25(11): 2805-15.</p> <p>(NCT 00496392)</p> <p><b>Ref. 4</b></p> <p>Financiado por Nycomed, Denmark.</p>	<p>Estudio aleatorizado, abierto, cruzado que compara la eficacia y tolerancia de fentanilo nasal con fentanilo oral transmucosa (Actiq®) para tratar el dolor irruptivo en pacientes oncológicos.</p> <p>Durante el ensayo estaba permitida una segunda dosis y medicación de rescate.</p> <p><b>Objetivo principal</b> Tiempo de alivio significativo del dolor medido desde la administración de la dosis. Este alivio significativo se medía según el paciente (<i>stopwatch</i>).</p> <p><b>Objetivos secundarios</b> Intensidad del dolor (PID) medido a los 0, 5, 10, 15, 20, 30 y 60 min (PID). Suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medida en los intervalos de 0-15 min y 0-60 min. Impresión general (GI) a los 60 min de inicio de dosis. % respondedores a reducir un 33% y un 50% el dolor, preferencias de tratamiento y necesidad de medicación de rescate.</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> 139 pacientes ≥ 18 años con cáncer, ingresados o ambulatorios, con una esperanza de vida ≥ 3 meses y que experimentaban ≥ 3 episodios de dolor irruptivo por semana pero ≤ 4 episodios de dolor irruptivo al día. Todos los pacientes estaban tratados con opioides para el dolor a una dosis equivalente a 60-500 mg/día de morfina oral al menos ≥ 1 mes antes del comienzo del estudio. Los pacientes debían tener el dolor oncológico controlado en nivel nada o leve (≤ 4 puntos en una escala validada de 11 puntos).</p> <p><b>Criterios de exclusión (principales):</b> tratamientos recientes que pudieran reducir la necesidad de opioides o la frecuencia de episodios de dolor irruptivo menos de los criterios de inclusión, radioterapia en las últimas 3 semanas o en las próximas 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</p>	<p>71 pacientes fentanilo nasal/oral transmucosa</p> <p>68 pacientes fentanilo oral transmucosa/nasal</p> <p>La fase de eficacia ≤ 2 semanas por fase/fármaco</p> <p><b>F nasal:</b> 50-200 µg se permitía una segunda dosis a los 10 min y también medicación de rescate a los 10 min de la segunda dosis.</p> <p><b>F oral transmucosa:</b> 200-1600 µg se permitía una segunda dosis a los 30 min y medicación de rescate 45 min después.</p> <p><b>Pérdidas: 38%</b></p>	<p><b>Variable principal:</b> tiempo de alivio significativo del dolor.</p> <p><b>Variables secundarias:</b> PID 10</p> <p>PID 30</p> <p>SPID 0-15</p> <p>SPID 0-60</p> <p>GI 60</p> <p>Uso de medicación de rescate</p> <p><b>Seguridad fase eficacia</b> Efectos adversos F nasal (n=122) F oral trans. (n=118)</p>	<p><b>Eficacia:</b> Análisis por ITT F nasal: 11 min. F oral trans.: 16 min.</p> <p>F nasal = 2,27 (1,98-2,56) F oral trans. = 1,08 (0,79-1,36) P &lt;0,001</p> <p>F nasal = 4,15 (3,82-4,48) F oral trans. = 3,39 (3,06-3,72) P &lt;0,001</p> <p>F nasal = 1,66 (1,46-1,87) F oral trans. = 0,85 (0,64-1,05) P &lt;0,001</p> <p>F nasal = 3,52 (3,26-3,79) F oral trans. = 2,83 (2,56-3,09) P &lt;0,001</p> <p>F nasal = 2,1 (2,0-2,3) F oral trans. = 2,0 (1,9-2,1) P &lt;0,001</p> <p>F nasal = 7,8% F oral trans. = 4,9%</p> <p><b>Total de EA</b> F nasal = 56 (45,9%) F oral trans. = 41 (34,7%)</p> <p><b>EA graves</b> F nasal = 13 (10,77%) F oral trans. = 6 (5,1%) Ninguno relacionado con el tratamiento</p> <p><b>Muertes</b> F nasal = 5 (4,1%) F oral trans. = 0 (0%) Ninguna relacionada con el</p>	<p><b>Comparador:</b> Sí es adecuado porque se comparan dosis de 200-1600 µg de fentanilo oral transmucosa, dosis recomendadas en la ficha técnica. Habría que hacer comparaciones con otros tratamientos.</p> <p><b>La variable de medida no es la adecuada.</b> 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".</p> <p><b>Criterios de inclusión y/o exclusión:</b> La población pertenece a la indicación autorizada.</p> <p><b>Aplicabilidad a la práctica clínica:</b> Limitada puesto que los pacientes que pasan a la fase de eficacia pueden considerarse respondedores y tolerantes.</p> <p><b>Otros sesgos o limitaciones encontrados:</b> Dificultad para encontrar la dosis</p>	<p><b>Total: 2 puntos</b></p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Enmascaramiento: 0</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI**  
**INFORME DE EVALUACIÓN Nº 208/2013**

		otros opioides, tratamiento con IMAO en los 14 días previos, metadona en los últimos 32 días o buprenorfina en los últimos 16 días.		Abandonos	tratamiento  <b>Abandonos por EA</b> F nasal = 10 (8,2%) F oral trans.= 8 (6,8%)	adecuada, ya que el 58% de los pacientes tratados con fentanilo intranasal necesitaron una segunda dosis.	
--	--	---	--	-----------	--	---	--

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

(#) Aplicabilidad de los estudios

**INFS:** fentanilo nasal; **OTFC:** fentanilo oral transmucosa; **PID 10:** intensidad del dolor desde el inicio hasta 10 min; **PID 30:** intensidad del dolor desde el inicio hasta 30 min; **SPID 0-15:** suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medida en el intervalo de 0-15 min; **SPID 0-60:** suma de las diferencias de intensidades del dolor (SPID) medida en el intervalo de 0-60 min; **GI 60:** impresión general (GI) a los 60 min de inicio de la dosis.