

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

Principio activo	CITRATO DE FENTANILO UN NUEVO SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN
Nombre comercial y presentaciones	<p>▲ PECFENT[®] (Archimedes Development UK)</p> <p>100 µg/pulv 1 frasco (67,31 €) 100 µg/pulv 4 frascos (227,13 €) 400 µg/pulv 1 frasco (67,31 €) 400 µg/pulv 4 frascos (227,13 €)</p> <p>1 frasco contiene 8 pulverizaciones</p>
Excipiente	Pectina
Grupo terapéutico	N02AB03: Derivados de fenilpiperidina
Condiciones de dispensación	Con receta médica de estupefacientes
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Marzo 2011
Fecha de evaluación	Diciembre 2012

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:

- ≥ 60 mg de morfina oral al día o
- ≥ 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora o
- ≥ 30 mg de oxicodona al día o
- ≥ 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 bien a través de la mucosa nasal y más lentamente por vía digestiva. Se une a proteínas plasmáticas en torno a un 80-85%. Se metaboliza en hígado por el citocromo CYP3A4. Más del 90% se elimina como metabolitos inactivos. Se excreta principalmente en orina, mientras que la excreción fecal es menos importante.

PecFent utiliza el sistema PecSys que permite pulverizar el producto en la zona frontal de la cavidad nasal como una vaporización fina de microgotas, que se gelifican al entrar en contacto con los iones de calcio presentes en la mucosa nasal. El fentanilo se difunde desde el gel y se absorbe a través de la mucosa nasal. El sistema PecSys permite una absorción rápida (Tmax corto), controlando la Cmax, evitando el goteo nasal y la deglución del medicamento².

Principales parámetros farmacocinéticos de las nuevas formulaciones de fentanilo³.

	Effentora	Abstral	Actiq	Instanyl	PecFent
Tmax (minutos)	34,8 (20 – 180)	56,7 ± 24,6	20	12-15 (6–90)	15 (10–100)
Cmax (ng/mL)	0,97 ± 0,53	0,91 ± 0,3	1,6 ± 0,5	1,20 ± 0,7	0,78 ± 0,38
T ½ (horas)	11,09 (3,44 – 20,59)	5,4 ± 1,7	6,35 ± 3,52	3 - 4	24,90 ± 12,77

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 DI al día.

La dosis inicial es siempre de 100 µg (una pulverización), incluso en pacientes tratados con otra formulación de fentanilo y a los que se les cambie a fentanilo pectina spray nasal (FPSN). La dosis debe ajustarse a una dosis “eficaz” que proporcione una analgesia adecuada sin causar reacciones adversas excesivas o intolerables, durante dos episodios de dolor irruptivo (DI) tratados consecutivamente. La eficacia de una dosis determinada debe evaluarse durante el siguiente periodo de 30 minutos.

Una dosis de FPSN puede consistir en la administración de una pulverización (dosis 100 µg ó 400 µg) o dos pulverizaciones (dosis 200 µg u 800 µg) de la **misma** concentración de dosis (concentración de 100 µg ó 400 µg). En este último caso, las dos pulverizaciones deberán realizarse en **distinta** fosa nasal.

Dosis requerida	Concentración del producto	Cantidad
100 µg	100 µg	Una pulverización administrada en una fosa nasal
200 µg	100 µg	Una pulverización administrada en cada fosa nasal
400 µg	400 µg	Una pulverización administrada en una fosa nasal
800 µg	400 µg	Una pulverización administrada en cada fosa nasal

Los pacientes no deben tomar más de cuatro dosis al día. Después de una administración, los pacientes deben esperar al menos cuatro horas antes de tratar otro episodio de DI. Se debe aconsejar a los pacientes que no se suenen la nariz inmediatamente después de la administración de FPSN. Se recomienda que el paciente esté sentado durante la administración, principalmente para evitar mareos.

Antes de su utilización, se debe extraer el frasco del recipiente con cierre de seguridad y quitar el tapón protector. Se debe cebar el frasco antes del primer uso: sostener el frasco en posición vertical y oprimir y soltar los agarres digitales en ambos lados de la boquilla, hasta que aparezca una barra verde en la ventana de recuento (debe aparecer después de cuatro pulverizaciones). Para confirmar que se ha administrado una pulverización, se escuchará un clic o bien el número avanza en el contador.

Si pasan cinco días sin que se use el producto, se debe volver a cebar pulverizando una vez. Desechar el frasco 60 días después de la primera apertura.

Ajuste de dosis

- Se debe comenzar con la concentración de 100 µg/pulverización.
- Los pacientes con dosis inicial de 100 µg y que necesiten una dosis más alta, pueden utilizar dos pulverizaciones de 100 µg (una en cada fosa nasal) para el siguiente episodio de DI. Si esta dosis no es eficaz, deberán utilizar la dosis de 400 µg/pulverización para su siguiente episodio de DI. Si esta dosis no es eficaz, el paciente deberá aumentar a dos pulverizaciones de 400 µg (una en cada fosa nasal).
- Desde el inicio del tratamiento, se debe hacer un seguimiento estricto de cada paciente. La dosis debe ajustarse hasta conseguir una dosis eficaz, que debe confirmarse durante dos episodios de DI tratados consecutivamente.

Ajuste de la dosis en pacientes que cambian entre medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata

Pueden existir diferencias sustanciales en el perfil farmacocinético de los medicamentos de fentanilo de liberación inmediata, lo que produce diferencias clínicamente importantes en la velocidad y grado de absorción del fentanilo. Por ello, al cambiar entre medicamentos que contienen fentanilo indicados para el tratamiento del DI, incluidas las formulaciones nasales, es esencial volver a realizar el ajuste de la dosis del medicamento nuevo, y no hacer un cambio de dosis por dosis (µg por µg).

Tratamiento de mantenimiento

Una vez establecida la dosis eficaz, los pacientes deben seguir tomando esa dosis, hasta un máximo de cuatro dosis al día.

Reajuste de la dosis

En general, la dosis de mantenimiento debe aumentarse sólo si no se consigue controlar adecuadamente el DI durante varios episodios consecutivos.

En los pacientes que presenten de manera constante más de cuatro episodios de DI al día, puede ser necesario revisar la dosis de opioides utilizada en el tratamiento de base.

Si las reacciones adversas son intolerables o persistentes, habrá que reducir la dosis o sustituir el tratamiento por otro analgésico.

Suspensión definitiva del tratamiento

El tratamiento se debe interrumpir definitivamente y de inmediato si el paciente ya no sufre episodios de DI. El tratamiento del dolor de base persistente debe mantenerse de la manera prescrita.

Si se hace necesaria la suspensión definitiva de todo el tratamiento con opioides, el médico debe hacer un seguimiento estricto del paciente, ya que se precisa una disminución gradual de la dosis de opioides a fin de evitar la posibilidad de efectos de abstinencia.

Vía de administración

FPSN sólo está indicado para la administración por vía intranasal y no se debe administrar por otra vía.

EFICACIA CLÍNICA

El informe de la EMA⁴ cita tres ensayos pivotaes fase III, uno de ellos comparado con placebo nasal, otro con morfina oral y el tercero es un ensayo abierto que evalúa la tolerancia, aceptabilidad y seguridad de fentanilo pectina intranasal a largo plazo y en el que participaron pacientes nuevos y otros que ya habían participado en los dos ensayos anteriores.

Todos los estudios contaron con una fase de titulación de dosis. Sólo los pacientes para los que se conseguía una “dosis eficaz” de FPSN entraban en la fase de eficacia, lo que puede dar lugar a que tanto el efecto del tratamiento como la tasa de respuesta sean mejores que lo que ocurre en la práctica habitual. La dosis eficaz se definía como la dosis necesaria para conseguir el control de 2 episodios consecutivos de DI y sin efectos adversos^{5,6}. Por tanto, los pacientes que pasaban a la fase de eficacia se pueden considerar respondedores y tolerantes.

Frente a placebo

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo intranasal y cruzado, en el que participaron 114 pacientes y con una duración máxima de 8 semanas⁷. Hubo también una publicación adicional⁸.

El objetivo de la fase doble ciego fue demostrar la eficacia de FPSN frente a placebo. Se trataron 10 episodios de DI, 7 con la dosis eficaz de FPSN y 3 con placebo nasal. Los pacientes no debían tratar más de 4 episodios de DI al día y mantener al menos un intervalo de 4 horas entre dosis. Cada episodio se trataba con una única dosis y se permitía medicación de rescate a los 30 minutos. También se debía esperar 4 horas entre la medicación de rescate y la siguiente dosis de FPSN. En esta fase participaron 83 pacientes. Completaron el ensayo 76 pacientes. Tres pacientes no cumplieron los criterios de ITT por lo que la población de análisis por intención de tratar fue de 73 pacientes (mITT).

Al final del estudio, el 87% de los pacientes continuaron con el tratamiento con FPSN en una extensión abierta del estudio (estudio a largo plazo).

La intensidad del dolor (PI) se midió según una escala de 11 puntos (0=sin dolor y 10=el peor dolor posible). El alivio del dolor (PR) se midió según una escala de 5 puntos (0=ningun alivio y 4=alivio completo) Los pacientes anotaban en un diario la PI y el PR a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. La variable principal del estudio fue la suma promedio de la diferencia de la PI a los 30 minutos de la administración (SPID 30).

Los objetivos secundarios fueron, entre otros, el comienzo de acción de FPSN, el tiempo en el que se consigue un alivio del dolor clínicamente “importante” (reducción del PI ≥ 2 puntos), seguridad, tolerabilidad y aceptabilidad. El comienzo de acción, se midió según el porcentaje de pacientes que declaraban una reducción de la PI ≥ 1 punto. Las unidades de análisis son el paciente y los episodios de DI. Todos los resultados, incluyendo la variable principal, consistieron en valoraciones subjetivas de los pacientes.

La diferencia en la SPID entre la situación basal y a los 30 minutos de la administración fue de 6,57 para FPSN y de 4,45 para el placebo.

SPID 30 (FPSN) = $6,57 \pm 4,99$

SPID 30 (Placebo nasal) = $4,45 \pm 5,51$

Diferencia entre tratamientos = $2,12 \pm 3,91$ (IC 95% = 1,21 – 3,03) P <0,0001

El resultado de SPID fue siempre estadísticamente significativo y favorable a FPSN en todos los puntos temporales desde los 10 a los 60 minutos, pero no lo fue a los 5 minutos.

El informe de la EMA⁴ considera que la variable principal es conservadora. Según este informe, la variable adecuada debería haber sido la diferencia en la PI (PID) a los 10 o a los 15 minutos, dada la indicación del fármaco. Para valorar el comienzo de acción, hubiera sido interesante valorar la PID a los 5 minutos.

El informe de la FDA⁹ comenta que otras variables secundarias como la diferencia en la PI y en el PR también confirmaron los resultados obtenidos con la variable principal.

Los pacientes con reducciones de PI ≥ 1 puntos fueron estadísticamente significativos a partir de los 10 minutos: FPSN = 56,2% y placebo = 38,4% P < 0,01.

Si hacemos el análisis según el porcentaje de episodios con reducciones de PI ≥ 1 punto, las diferencias fueron estadísticamente significativas desde los 5 minutos: 33% de los episodios tratados con FPSN tuvieron una reducción de PI ≥ 1 puntos a los 5 minutos (P <0,05), 61% a los 10 minutos (P < 0,0001) y el 73% a los 15 minutos (P < 0,0001).

El alivio clínicamente “importante”, definido como una reducción de PI ≥ 2 puntos, ocurrió en el 49% de los pacientes tratados con FPSN a los 15 minutos, siendo estadísticamente significativa (P < 0,001).

En los 60 minutos de la administración, el 9,4% de los episodios tratados con FPSN necesitaron medicación de rescate y el 20% de los tratados con placebo. Si consideramos los pacientes, en los 60

minutos después de la dosis, necesitaron rescate el 35,6% de los pacientes tratados con FPSN y el 37,0% de los tratados con placebo.

Los pacientes significativamente estuvieron más satisfechos con FPSN que con el placebo a los 30 y 60 minutos¹⁰.

Frente a morfina oral

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego/doble simulación y cruzado. Participaron 110 pacientes con una duración máxima de la fase doble ciego de 21 días^{11,12}. Se trataban hasta 10 episodios de DI (5 con FPSN y placebo oral, 5 con morfina oral y placebo nasal). Los pacientes tomaron el tratamiento oral justo antes del tratamiento nasal. La dosis de morfina oral se determinó para cada paciente como 1/6 de la dosis total diaria de morfina, o equivalente, a la que utilizaba el paciente para su dolor o la identificada previamente por el paciente como dosis eficaz de morfina para el DI.

Se utilizaron las mismas escalas que en el ensayo anterior para medir PI (11 puntos) y el PR (5 puntos) a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Se registró también la medicación de rescate. Después de cada episodio de DI en la fase de doble ciego, se les preguntó a los pacientes por la satisfacción, la facilidad de uso y la conveniencia del spray. Participaron 84 pacientes en la fase de eficacia y 79 completaron el estudio (población por intención de tratar).

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de FPSN comparada con la morfina oral. La variable principal fue la diferencia media en la PI a los 15 minutos de la administración (PID 15), que fue de 3,02 para FPSN frente a 2,69 para morfina.

PID 15 (FPSN) = 3,02 ± 0,21

PID 15 (morfina oral) = 2,69 ± 0,18

Diferencia = 0,33 (IC 95% = 0,302 – 0,358) P < 0,05

El informe de la FDA⁹ señala que esta diferencia a los 15 minutos, elegida por el investigador, no muestra una relevancia clínica (0,33 puntos), aunque sí estadísticamente significativa. Este resultado apoya el efecto analgésico de FPSN pero no su mejora frente a morfina.

La diferencia a los 10 minutos (variable secundaria) no fue estadísticamente significativa.

Para evaluar el comienzo de acción se registró la reducción de la PI ≥ 1 punto o del PR ≥ 1 punto en cada uno de los tiempos considerados. También se evaluó el tiempo en el que se produjo una reducción del PR ≥ 2 puntos o ≥ 33%, considerado como alivio del dolor clínicamente "importante". Las unidades de análisis fueron pacientes y episodios.

Reducción de la PI ≥ 1 punto o del PR ≥ 1 punto. Hubo diferencias significativas favorables a FPSN desde los 5 minutos en el análisis por episodios. La reducción de PR ≥ 1 punto no fue significativa a los 15 minutos. Considerando los episodios con una reducción de la PI ≥ 1 punto también hubo diferencias significativas a los 30 minutos.

Las reducciones del PR ≥ 2 puntos o ≥ 33% fueron estadísticamente significativas y favorables a FPSN a los 10 y 15 minutos.

Utilizando una escala de 4 puntos, los pacientes declararon estar más satisfechos con FPSN que con morfina. Puntuación media de satisfacción con FPSN = 2,92 y 3,01 y para morfina = 2,62 y 2,72 a los 30 minutos y 60 minutos respectivamente.

El ensayo tiene limitaciones como son un seguimiento corto de 6 – 8 semanas y que a los pacientes del grupo morfina se les administró 1/6 de la dosis basal, sin ajuste de dosis, lo que podría influir negativamente en la eficacia del grupo control.

SEGURIDAD

En el ensayo frente a placebo⁷, las pérdidas fueron del 33,3%. El 6% de los pacientes abandonaron por efectos adversos y el 7% por falta de eficacia. Los efectos adversos fueron debidos a los efectos

farmacológicos del fentanilo siendo en general de intensidad leve a moderada. Los más frecuentes fueron vómitos, náuseas, mareos.

En el ensayo frente a morfina¹², hubo más efectos adversos en el grupo de FPSN que en el de morfina y el porcentaje fue mayor con las dosis de 400 y 800µg de FPSN. Los efectos adversos registrados más frecuentemente fueron vómitos, somnolencia, deshidratación y náuseas. Solo el 4,7% de los pacientes de los pacientes abandonaron la fase de titulación por efectos adversos.

Se declararon 14 efectos adversos graves (12 en el grupo de FPSN y 2 en el grupo morfina) en 8 pacientes (6 pacientes del grupo FPSN y 2 del grupo morfina). Ocurrieron 6 muertes durante el estudio. La mayoría de los efectos adversos graves y muertes se consideraron no relacionadas con el fármaco. Sólo una muerte se clasificó como posiblemente relacionada con el fármaco (insuficiencia circulatoria, hipotensión, anuria después del último tratamiento con FPSN).

En conjunto, el 97,0% de los episodios tratados con FPSN y el 96,2% de los tratados con morfina oral no necesitaron medicación de rescate. Las pérdidas fueron del 24% y los abandonos por efectos adversos fueron del 6% y por falta de eficacia del 5%. Más pacientes experimentaron reacciones adversas con FPSN que con morfina. La mayoría fueron leves a moderadas y típicas de los opioides.

Se realizó un estudio con el objetivo principal de investigar la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la aceptabilidad del FPSN a las 16 semanas de tratamiento^{13,14}. Se reclutaron 403 pacientes para evaluar la seguridad (42.227 episodios); 356 entraron en la fase de tratamiento y 110 completaron el estudio. Los pacientes habían completado el estudio con placebo (18,5%), el estudio frente a morfina (15,7%), o eran nuevos (65,7%). Para los pacientes nuevos se realizó la fase de titulación. Se permitía medicación de rescate si a los 30 minutos de administrar el fármaco, no conseguían aliviar el dolor. A los 60 minutos de la administración del fármaco, los pacientes anotaban en un diario la satisfacción global y la satisfacción con el comienzo/velocidad del alivio del dolor, utilizando una escala de 4 puntos (1=no satisfecho, 4=muy satisfecho). Los pacientes también registraban la facilidad de uso, la conveniencia y la fiabilidad del spray nasal (escala 4 puntos). También se registraron los efectos adversos (1= leve, 3= grave). Los efectos adversos nasales se evaluaron por médicos y pacientes.

De los 403 pacientes, el 24,6% declararon efectos adversos relacionados con el medicamento, de leves a moderados y típicos de los opioides. La mayor incidencia de efectos adversos ocurrió con la dosis de 800 µg. 20 pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas (9 relacionadas con el medicamento) El 94% de los episodios tratados con FPSN no necesitaron medicación de rescate. Más del 90% de los pacientes no necesitaron aumentar la dosis durante el estudio. Los pacientes estaban satisfechos en un 90,1% de los episodios tratados con FPSN. En la semana 12, el 96,9% de los pacientes estaban satisfechos con la facilidad de uso y el 97,9% con la comodidad del FPSN. En relación a la seguridad nasal, los efectos adversos fueron leves, autolimitados y mejoraban con la utilización del fármaco. El FPSN no irrita la nariz. Menos del 1% de los pacientes abandonaron los estudios debido a reacciones adversas nasales. No se detectó asociación entre FPSN y efectos adversos nasales durante los 4 meses de seguimiento¹⁵.

Tolerancia nasal. No hubo cambios clínicos. Al final de la última visita, ≤ 5,7% de los pacientes declararon picor/estornudos, formación de costras/sequedad nasal, mala ventilación/bloqueo nasal, tos, dolor de garganta, quemazón/discomfort, sangrado nasal o goteo nasal anterior de intensidad leve. Un paciente declaró, en la última visita, problemas graves con el sabor. El porcentaje de pacientes que declararon alguno de estos efectos de intensidad leve a moderada antes del inicio del uso del fármaco en estudio (≤ 10,7%) descendió al final del estudio (≤ 7,3%) No hubo diferencias estadísticamente significativas entre FPSN y morfina (placebo nasal) en ningún parámetro subjetivo nasal de tolerabilidad.

Reacciones adversas¹

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

Las reacciones adversas consideradas por lo menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, en los estudios de fases II y III, fueron las siguientes¹:

	Frecuentes	Poco frecuentes
--	------------	-----------------

	≥1/10 a <1/10	≥1/1000 a <1/100
Infecciones e infestaciones		Neumonía Nasofaringitis Faringitis Rinitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación Hiperglucemia Disminución del apetito Aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Desorientación	Abuso de drogas Delirio Alucinaciones Estado de confusión Depresión Trastorno por déficit de atención / hiperactividad Ansiedad Humor eufórico Intranquilidad
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Mareos Somnolencia Cefalea	Pérdida de la conciencia Depresión del nivel de conciencia Convulsiones Ageusia Anosmia Trastorno de la memoria Parosmia Trastorno del habla Sedación Letargo Temblores
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo
Trastornos cardiacos		Cianosis
Trastornos vasculares		Insuficiencia cardiovascular Linfedema Hipotensión Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Rinorrea Molestias nasales	Obstrucción de las vías respiratorias altas Dolor faringolaríngeo Rinalgia Trastorno de la mucosa nasal Tos Disnea Estornudos Congestión de las vías respiratorias altas Congestión nasal Hipoestesia intranasal Irritación de la garganta Goteo posnasal Sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas Estreñimiento	Perforación intestinal Peritonitis Hipoestesia bucal Parestesia bucal

		Diarrea Arcadas Dolor abdominal Trastorno de la lengua Úlceras en la boca Dispepsia Sequedad de la boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Hiperhidrosis Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios		Anuria Disuria Proteinuria Dificultad para iniciar la micción
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico no cardíaco Astenia Escalofríos Edema facial Edema periférico Trastorno de la marcha Pirexia Fatiga Malestar Sed
Exploraciones complementarias		Disminución del recuento de plaquetas Aumento del peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Uso inadecuado e intencionado de fármacos y drogas Error de la medicación

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso en pacientes que no han recibido tratamiento con opioides anteriormente.

Depresión respiratoria grave o trastornos pulmonares obstructivos graves.

Precauciones especiales de uso¹

Depresión respiratoria

Igual que otros opioides potentes, el uso de fentanilo tiene riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides pueden presentar una tolerancia a la depresión respiratoria y, por tanto, el riesgo de depresión respiratoria en estos pacientes es reducido. El uso simultáneo de depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria.

Enfermedad pulmonar crónica

En los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, el fentanilo puede causar reacciones adversas más graves. En estos pacientes, los opioides pueden reducir la movilidad respiratoria y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

Aumento de la presión intracraneal

FPSN debe administrarse con mucha precaución a los pacientes que pueden ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, por ejemplo, los que tienen indicios de aumento de la presión intracraneal o alteración de la conciencia. Los opioides pueden enmascarar la evolución clínica de pacientes con una lesión craneal y sólo deben emplearse si está clínicamente justificado.

Cardiopatías

El fentanilo por vía intravenosa puede producir bradicardia. Por lo tanto, el FPSN debe administrarse con precaución a los pacientes con bradiarritmias preexistentes.

Potencial de abuso y tolerancia

La administración repetida de opioides puede producir tolerancia y dependencia física o psicológica. Sin embargo, la adicción yatrógena después del uso terapéutico de los opioides es rara.

Enfermedades nasales

Si el paciente sufre episodios recurrentes de epistaxis o molestias nasales mientras utiliza FPSN, debe plantearse otra forma de administración para el tratamiento del DI.

Excipientes de FPSN

FPSN contiene propilhidroxibenzoato (E216). En algunos pacientes esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo (si el producto no se administra correctamente)

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción¹

FPSN se metaboliza por el CYP3A4 por lo que se pueden producir interacciones.

Si se administra FPSN con fármacos que inducen el CYP3A4 puede disminuir su eficacia.

Si se administra con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo y verapamilo) se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones farmacológicas adversas graves, incluso depresión respiratoria mortal. Se debe vigilar estrictamente, durante un tiempo prolongado, a los pacientes que reciben FPSN simultáneamente con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4. El aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

El uso simultáneo de otros depresores del sistema nervioso central, incluidos otros opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes del músculo esquelético, antihistamínicos sedantes y alcohol puede producir efectos depresores aditivos.

No se recomienda el uso de FPSN en los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) en los 14 días anteriores, porque se ha descrito una potenciación intensa e impredecible por los inhibidores de la MAO con los analgésicos opioides.

No se recomienda el uso simultáneo de agonistas o antagonistas parciales de los opioides (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Tienen una gran afinidad por los receptores de los opioides, con una actividad intrínseca relativamente baja y, por lo tanto, antagonizan parcialmente el efecto analgésico del fentanilo y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de los opioides.

La absorción del fentanilo desde el FPSN no se vio afectada por rinitis no tratada, pero disminuyó con oximetazolina, por lo que no se recomienda su uso en la fase de titulación. El uso concomitante de otros productos nasales debe evitarse en los 15 minutos de la administración de FPSN¹⁰.

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.

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 materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. Las mujeres que amamantan no deben usar fentanilo y la lactancia materna no se debe reiniciar por lo menos hasta 48 horas después de la última administración de fentanilo.

Insuficiencia hepática o renal: FPSN debe administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática o renal, y en caso de intensidad de moderada o grave, debe tenerse un cuidado especial durante el proceso de ajuste de la dosis.

Debe prestarse una atención especial a los pacientes con hipovolemia o hipotensión.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Los opioides disminuyen la capacidad mental y/o física necesaria para conducir o utilizar máquinas. Se recomienda no conducir ni utilizar máquinas si el paciente sufre somnolencia, mareos, trastornos visuales u otros efectos adversos que puedan disminuir la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Seguridad del envase¹

El envase de FPSN permita comprobar la dosificación de forma táctil, audible y visual. También tiene un mecanismo que indica que ya se ha llegado a las 8 dosificaciones y hay que desechar el envase.

Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁴

La EMA ha señalado la necesidad de material educativo para médicos, farmacéuticos y pacientes informando sobre el uso correcto y seguro del producto.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		Fentanilo pectina nasal	Morfina oral
VALORACIÓN GLOBAL DE EA	EA	25,2%	16,3%
	EA graves	12	2
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	2,2% (6 pacientes)	2,5% (2 pacientes)
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	NO	No en menores 1 año
	Ancianos (SI/NO)	Precaución	Reducir la dosis
	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	NO interacción
	Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4	Aumento de las concentraciones plasmáticas	No interacción
	Uso de oximetazolina	Disminuye la eficacia	No interacción
EFECTO DE CLASE	Vómitos	4,1%	3,8 %
	Somnolencia	3,3%	1,3%
	Estreñimiento	2,2%	1,3%
	Nauseas	2,2%	1,3%
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		Potencial de abuso	Potencial de abuso
PLAN DE RIESGOS		Plan de la EMA	Sin información

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: morfina oral de liberación inmediata y fentanilo oral transmucosa. Solo existe un ensayo de eficacia frente a morfina oral. El ensayo tiene limitaciones como son un seguimiento corto de 6 – 8 semanas y que a los pacientes del grupo morfina se les administró 1/6 de la dosis basal, sin ajuste de dosis, lo que podría influir negativamente en la eficacia del grupo control.

Eficacia: Similar

En pacientes considerados respondedores y tolerantes, la diferencia en la intensidad del dolor a los 15 minutos de la administración fue estadísticamente significativa y más favorable para FPSN que para morfina (3,02 frente a 2,69), pero la relevancia clínica de este resultado fue discreta (diferencia de 0,33 puntos). La escala de medida era de 11 puntos. Una respuesta clínicamente relevante se considera una diferencia de ≥ 2 puntos. Dada la indicación del fármaco, la diferencia en la PI debería haberse registrado también a los 5 y 10 minutos.

Los pacientes necesitaron medicación de rescate a los 60 minutos de la administración en un 3,0% con FPSN frente a un 3,8% con morfina.

Seguridad: Similar

Los pacientes eran tolerantes y respondedores.

El fentanilo posee una amplia experiencia de uso y sus efectos adversos son ampliamente conocidos.

El perfil de reacciones adversas resultó similar a morfina.

Posología: Similar

Para calcular la dosis eficaz de fentanilo nasal hay que titular.

Los pacientes se han mostrado más satisfechos con FNPS que frente a placebo y a morfina oral. En los ensayos se incluyeron pacientes “relativamente” jóvenes, edad media 50 años. En pacientes más ancianos el manejo de estos dispositivos puede no ser sencillo.

Coste: Similar a fentanilo nasal y oral transmucosa y más caro que morfina y oxicodona

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Coste aplicación(€)
Fentanilo pectina spray nasal	100 µg/pulv 1 frasco 8 pulv	67,31	8,42
	100 µg/pulv 4 frascos 32 pulv	227,13	7,10
	400 µg/pulv 1 frasco 8 pulv	67,31	8,42
	400 µg/pulv 4 frascos 32 pulv	227,13	7,10
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 oral	20 mg 100 ml	37,79	0,38
	20 mg 20 ml	7,93	0,40
	20 mg 30 viales unidosis	23,04	0,77
	2 mg 100 ml	3,79	0,04
	2 mg 250 ml	9,49	0,04
	2 mg 30 viales unidosis	23,04	0,77
	6 mg 30 viales unidosis	23,04	0,77

Fuente: Nomenclátor Alcantara, octubre 2012.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El fentanilo es un analgésico opioide de alta potencia, utilizado en clínica durante décadas. Su perfil de eficacia y efectos adversos es bien conocido. Está comercializado en diversas formas galénicas: comprimidos sublinguales, para chupar, parches y dos preparados en spray nasal. Actualmente no hay estudios que comparen directamente estas dos formulaciones nasales. Además, las comparaciones indirectas no permiten sacar conclusiones acerca de la eficacia y seguridad comparadas, ya que los estudios utilizan diseños y poblaciones diferentes.

El FPSN se ha comparado con morfina oral y mostró una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal, diferencia media en la intensidad del dolor entre la situación basal y a los 15 minutos. Los resultados fueron de 3,02 puntos para la morfina oral y de 2,69 con FPSN, medida en una escala de 11 puntos. La diferencia absoluta entre los dos tratamientos (0,33 puntos) se considera de relevancia clínica discreta. Dada la indicación del fármaco, resulta de mayor interés la diferencia a los 10 minutos, registrada como variable secundaria, y que dio un resultado sin significación estadística.

El perfil de reacciones adversas de fentanilo y morfina fue similar al del resto de los opioides, siendo las más frecuentes vómitos, somnolencia, deshidratación y náuseas.

El fármaco más utilizado en el tratamiento del DI es la morfina por vía oral, aunque esta práctica no se ha evaluado mediante ECA¹⁶. La dosis recomendada es 1/6 de la dosis total diaria. También se utilizan otros opiáceos como fentanilo oral transmucosa y oxicodona de acción rápida^{16,17}. Fentanilo oral transmucosa muestra un alivio más rápido del dolor en comparación con morfina oral, pero con los inconvenientes de la necesidad de ajuste de las dosis y de su mayor coste.

La guía NICE 2012¹⁸ sobre el uso de opiáceos potentes en cuidados paliativos, recomienda que el tratamiento de elección del DI en pacientes ya tratados con morfina oral, es morfina oral de liberación inmediata y que no se debería utilizar fentanilo de acción rápida como tratamiento de primera elección en estos pacientes.

La administración parenteral de opiáceos podría ser de utilidad en la mayoría de episodios de DI cuando la vía oral no se pueda utilizar, si bien no siempre está disponible o resulta una opción no deseada por el paciente, especialmente en atención ambulatoria.

Las diversas presentaciones galénicas de fentanilo favorecen la individualización de los tratamientos, lo que se convierte, al mismo tiempo, en la principal desventaja: la amplia gama de formulaciones existentes, no intercambiables entre sí, pueden dar lugar a errores de dosificación.

CONCLUSIONES

- El fentanilo pectina spray nasal es otra forma galénica de fentanilo de acción rápida.
- Los ensayos se realizaron en pacientes respondedores y tolerantes, para los que se había encontrado la dosis eficaz sin efectos adversos.
- Solo hay un ensayo con comparador activo, morfina oral. El ensayo tiene limitaciones como son un seguimiento corto de 6 – 8 semanas y que a los pacientes del grupo morfina se les administró 1/6 de la dosis basal, sin ajuste de dosis, lo que podría influir negativamente en la eficacia del grupo control.
- La diferencia en la intensidad del dolor a los 15 minutos de la administración fue estadísticamente significativa y más favorable para FPSN que para morfina (3,02 frente a 2,69). La relevancia clínica de este resultado fue discreta (diferencia de 0,33 puntos). La escala de medida era de 11 puntos. Los abandonos fueron similares en los dos grupos (3,0% con FPSN y 3,8% con morfina).
- El perfil de efectos adversos es similar al resto de opioides.
- El dispositivo del FPSN es multidosis e incorpora ventajas frente al dispositivo de fentanilo citrato nasal: permite comprobar la dosificación de forma táctil, audible y visual. Esta ventaja da lugar a menores riesgos potenciales de sobredosificación y peligro para los niños y entorno familiar.
- Cuando no se puede utilizar la vía oral, están comercializados opiáceos de administración no oral, tanto de morfina como de fentanilo.
- 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.

FRASE RESUMEN: Seguir utilizando como primera elección la morfina oral. Cuando no sea posible utilizar esta vía, el fentanilo de administración no oral puede ser una alternativa.

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 Autónomo de Farmacovigilancia.



-
- ¹ Ficha técnica PecFent[®]. Laboratorios Archimedes Development Ltd. Nottingham. Reino Unido
- ² Mystakidou K, Panagiotou I and Gouliamos A. Fentanyl nasal spray for the treatment of cancer pain. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2011;12(10):1653-9
- ³ Elsner F, Giovambattista Z, Porta-Sales J and Tagarro I. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clinical Drug Investigation* 2011;31(9):605-18
- ⁴ Informe EMA. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for PecFent[®].
- ⁵ Fentanyl 100 microgram/dose and 400 microgram/dose nasal spray solution (PecFent[®]). Scottish Medicines Consortium N^o 663/10
- ⁶ Horsley W. Novel oromucosal (Abstral, Effentoa) and nasal (Instanyl) fentanyl for breakthrough pain associated with cancer: updated appraisal including nasal fentanyl (PecFent[®]) North East Treatment Advisory Group. NHS 2011
- ⁷ Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D, on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 043 Investigators Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3):617-24
- ⁸ Taylor D, Galan V, Weinstein SM, Reyes E, Pup.Araya AR, Rauck R, Fentanyl pectin nasal spray 043 Study Group. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. *J Support Oncol* 2010;8(4):184-90
- ⁹ Informe FDA Center for drug evaluation and research. Application number: 022569Orig1s000. Medical Review
- ¹⁰ Lyseng-Williamson KA. Fentanyl pectin nasal spray. In breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *CNS Drugs* 2011;25(6):511-22
- ¹¹ Davies, A, Sitte, T, Elsner, F, Reale, C, Espinosa, J, Brooks, D. Consistency of Efficacy, Patient Acceptability, and Nasal Tolerability of Fentanyl Pectin Nasal Spray Compared with immediate-Release Morphine Sulfate in Breakthrough Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 41(2):358-366
- ¹² Fallon M, Reale C, Davies A, Lux A E, Kumar K, Stachowiak A and Galvez R, on behalf of the Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-simulación multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011;9(6):224-31
- ¹³ Portenoy R, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, DEka AC, Herrera IG, Wallace MS on behalf of the fentanyl nasal spray study 045 Investigators Group. *Journal of Opioid Management* 2010;sept ember-october 6(5): 319-28
- ¹⁴ Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, Gatti A, Lerzo GL, Revnic J and Taylor D. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2012;20:565-73
- ¹⁵ AWMSG Secretariat Assesment Report – Advice no. 0911 Fentanyl (PecFent) for the management of breakthrough pain in adults who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain. June 2011
- ¹⁶ Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N^o 2006/08.
- ¹⁷ Tratamiento del dolor irruptivo. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2011,27(4)1-4
- ¹⁸ NICE 2012 Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end- point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Portenoy RK et al, on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 043 Investigators Group. Pain 2010;151(3):617-24 NCT00459277 Ref. 7 Financiado: Archimides	Estudio aleatorizado, multicéntrico, cruzado, doble ciego controlado con placebo Objetivo principal Comparar la eficacia y seguridad de FPSN frente a placebo para tratar el dolor irruptivo en pacientes oncológicos. Duración máxima fase doble ciego: 21 días	114 pacientes entraron en la fase abierta de titulación, 83 pacientes se aleatorizaron, 76 pacientes completaron el estudio, de los que 3 no cumplieron los criterios de intención de tratar mITT = 73 pacientes Intensidad media del dolor al inicio: PI FPSN = 6,89 PI placebo = 6,96 Criterios de inclusión 73 pacientes ≥ 18 años con cáncer, tratados con al menos 60 mg de morfina o equivalente al día para el dolor del cáncer, y tienen una media de 1-4 episodios al día de DI moderado o grave en un mismo lugar. Si tiene dolor en más de una localización, solo se considerará un lugar Criterios de exclusión Pacientes sin pauta estable o no relacionado	FPSN: 100-800 µg Placebo nasal No se podían tratar más de 4 episodios de DI al día. Esperar al menos 4 horas entre dosis. Se admite medicación de rescate a los 30 minutos. No se permitía una segunda dosis.	Variable principal: SPID 30 Variables secundarias: SPID 10 SPID 15 SPID 45 SPID 60 PI 5 PI 10 PI 15 PI 30 PI 45 PI 60 PID 5 PID 10 PID 15 PID 30 PID 45 PID 60 PR y TOTPAR Comienzo de la analgesia como el tiempo cuando ocurre una reducción ≥1 punto en el PI	FPSN = 6,57 ± 4,99 placebo = 4,45 ± 5,51 Diferencia = 2,12 ± 3,91 IC 95% = 1,21-3,03 SPID Todas las medidas fueron estadísticamente significativas y más altas para los episodios tratados con FPSN desde los 10 hasta los 60 minutos PI Los valores medios fueron mejores y estadísticamente significativos para FPSN desde los 5 minutos y se mantuvieron mejores hasta los 60 minutos PID La tendencia media fue estadísticamente significativa y mejor para FPSN desde los 10 minutos hasta los 60 minutos. La tendencia favorable a FPSN comenzó a los 5 minutos PR y TOTPAR Significativo desde los 10 minutos	Total: 5 puntos Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 1

		<p>con el cáncer; intolerancia a fentanilo u otros opioides; historia de alcoholismo o abuso de sustancias; tratamiento con IMAO o con radioterapia o con algún fármaco en investigación en los 30 días previos; el uso combinado con fármacos o intervenciones que puedan actuar sobre el dolor debe suspenderse en la fase de doble ciego excepto si se consigue una dosis estable durante 2-3 semanas antes del estudio. Pacientes con alguna enfermedad o medicación que altere la mucosa nasal.</p>		<p>Alivio del dolor clínicamente "importante" definido como una reducción de PI ≥ 2 puntos</p> <p>% episodios de DI que necesitaron rescate durante 60 minutos</p> <p>Análisis por ITT</p>	<p>% pacientes reducción PI ≥ 1 Significativo desde los 10 minutos:</p> <p>FPSN = 56,2% Placebo = 38,4% P < 0,01</p> <p>Análisis por episodio, alivio ≥ 1 punto Diferencias significativas a los 5, 10 y 15 minutos</p> <p>5 minutos FPSN = 33% P < 0,05</p> <p>Medicación de rescate en los 60 minutos FPSN = 9,4% Placebo = 20% P < 0,001</p> <p>Total de EA FPSN = 58 (51,3%) Placebo = 4 (5,1%)</p> <p>EA graves = 14 en 9 pacientes FPSN = 8 placebo = 6</p> <p>Solo 1 EA grave con FPSN se consideró relacionado con el fármaco</p> <p>Muertes = 8 Ninguna de las muertes se relacionó con el fármaco</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>Abandonos por EA = 9 pacientes FPSN = 8 Placebo = 1</p> <p>Pérdidas = 33,3%</p>	
<p>Fallon M et al, on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 044 Investigators Group. J Support Oncol 2011;9:224-231</p> <p>NCT00589823</p> <p>Ref. 12</p> <p>Financiado: Archimides</p>	<p>Estudio, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego/doble simulación, cruzado que compara FPSN con morfina oral de liberación inmediata</p> <p>Objetivo principal Comparar la eficacia y seguridad de FPSN frente morfina oral para tratar el DI en pacientes tratados con opiáceos</p> <p>Duración máxima fase doble ciego: 21 días</p>	<p>110 pacientes entraron en la fase abierta de titulación, 84 pacientes se aleatorizaron, 79 pacientes completaron el estudio y todos cumplieron los criterios de intención de tratar</p> <p>mITT = 79</p> <p>Intensidad media del dolor al inicio: PI FPSN = 7,76 PI morfina = 7,56</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes ≥ 18 años con cáncer, tratados con al menos 60 mg/d de morfina o equivalente, que experimentan una media de 1-4 episodios de DI/d, controlado con medicación de rescate; capaces (o a través de su cuidador) de evaluar el PR, los efectos adversos, utilización del fármaco en estudio o de la medicación de rescate;</p>	<p>79 pacientes FPSN y placebo oral/morfina oral y placebo nasal</p> <p>Diseño estudio cruzado y doble simulación en el que se trataban 10 episodios de DI, 5 con FPSN y otros 5 con morfina</p> <p>Total episodios DI tratados = 740 FPSN = 372 Morfina = 368</p> <p>FPSN: 100-800 µg. Morfina = 1/6 de la dosis total de morfina oral</p> <p>Se admite medicación de rescate a los 30 minutos.</p> <p>No se permitía una segunda dosis.</p>	<p>Variable principal: PID 15</p> <p>Variables secundarias: PI, PID, SPID, PR, TOTPAR medido a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos</p> <p>Uso de medicación de rescate</p> <p>Análisis por ITT</p>	<p>PID 15 FPSN = 3,02 ± 0,21 Morfina = 2,69 ± 0,18</p> <p>Diferencia = 0,33 IC 95% = 0,302 – 0,358 P < 0,05</p> <p>Todas las medidas desde los 15 a los 60 minutos resultaron estadísticamente significativas a favor de FPSN</p> <p>PI Fue menor y estadísticamente significativo con FPSN que con morfina a los 30 y 60 minutos</p> <p>PR Fue mayor y estadísticamente significativa después de administrar FPSN que después de morfina a los 30 y 60 minutos</p> <p>TOTPAR Fue significativo desde los 15 minutos y hasta los 60 minutos</p> <p>% episodios con alivio del dolor clínicamente "importante"</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Enmascaramiento: 1</p> <p>Pérdidas: 24%</p>

		<p>Las mujeres no debían estar embarazadas ni podían quedarse embarazadas.</p> <p>Criterios de exclusión Intolerancia a los opiáceos o al fentanilo; dolor incontrolado o que aumentó rápidamente, dolor no relacionado con el cáncer. Pacientes con trastornos de la mucosa nasal o en tratamiento con algún fármaco que pudiera alterar el funcionamiento normal de la mucosa nasal.</p>			<p>PI ≥ 2 puntos</p> <p>10 minutos FPSN = 52,4% Morfina = 45,4% p < 0,05</p> <p>15 minutos FPSN = 75,5% Morfina = 69,3% p < 0,05</p> <p>30 minutos FPSN = 86,8% Morfina = 82,9% NS</p> <p>% episodios con PR ≥ 2</p> <p>10 minutos FPSN = 39,4% Morfina = 34,8% NS</p> <p>15 minutos FPSN = 60,2% Morfina = 53,4% p < 0,05</p> <p>30 minutos FPSN = 82,4% Morfina = 71,4% p < 0,0001</p> <p>TOTPAR máximo ≥ 33%</p> <p>10 minutos FPSN = 38,0% Morfina = 32,6% NS</p>	
--	--	---	--	--	--	--

					<p>15 minutos FPSN = 52,3% Morfina = 43,5% p < 0,01</p> <p>30 minutos FPSN = 59,8% Morfina = 51,0% p < 0,01</p> <p>45 minutos FPSN = 76,2% Morfina = 64,3% p < 0,001</p> <p>60 minutos FPSN = 83,4% Morfina = 74,9% p < 0,01</p> <p>Medicación de rescate A los 60 minutos FPSN = 3,0% Morfina = 3,8% P = 0,57</p> <p>Total de EA FPSN = 25,2% Morfina = 16,3%</p> <p>EA graves = 14 FPSN = 12 Morfina = 2 La mayoría no relacionadas con el medicamento</p> <p>Muertes en todo el estudio= 6 Solo 1 se relacionó posiblemente con FPSN</p>	
--	--	--	--	--	---	--

					Abandonos por EA FPSN = 2,2% Morfina = 2,5% Pérdidas = 24%	
Radbruch L et al. Long term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. Support Care Cancer 2012;20:565-73 Ref. 14 Financiado: Archimides	Estudio multicéntrico, abierto con FPSN en pacientes tratados de forma regular con opiáceos. Objetivos Seguridad, tolerabilidad y aceptabilidad de FPSN Seguridad Todos los pacientes que habían recibido al menos 1 dosis Tolerabilidad Número de abandonos debidos a efectos adversos (incluidos efectos nasales) Aceptabilidad Población por intención de tratar. Pacientes que reciben al menos 1 dosis de FPSN	356 pacientes entraron en la fase abierta: nuevos = 234 ensayo CP043 = 66 ensayo CP044 = 56 Edad media =53,8 ± 12,23 Hombres = 53,1% Caucásicos = 53,1% Duración máxima = 16 semanas Criterios de inclusión Pacientes > 18 años con cáncer, tratados con al menos 60 mg de morfina al día o equivalente, para el dolor del cáncer, y tienen una media de 1-4 episodios al día de DI moderado o grave. Si tiene dolor en más de una localización, solo se considerará una localización. Criterios de exclusión: Pacientes con dolor basal no controlado o	Estudio abierto con 356 pacientes Se permitía medicación de rescate a los 30 minutos Se trataron 42.227 episodios de DI: FPSN 100µg = 5.338 (12,6%) FPSN 200µg = 6.711 (15,9%) FPSN 400µg = 13.897(32,9%) FPSN 800µg = 16.281(38,6%)	Población de seguridad y para el análisis por ITT (los que al menos han recibidos una dosis de FPSN) = 403 pacientes Análisis de aceptabilidad = 104 pacientes que tienen datos de aceptabilidad y han completado 12 semanas	Completaron el estudio 110 pacientes Episodios tratados con FPSN = 42.227 Necesitaron medicación de rescate a los 60 minutos = 6% Abandonos = 69% Entre las causas más frecuentes: cierre estudio = 26,7% muertes = 16,6% Satisfacción con FPSN Global satisfechos (68,4%) muy satisfechos (21,7%) Comienzo de la acción: satisfechos (67,2%) muy satisfechos (22,8%) Tolerabilidad Pacientes con ≥ 1 EA FPSN 800 µg = 20,1% FPSN 400 µg = 13,4% FPSN 200 µg = 9,5% FPSN 100 µg = 11,2% Total de EA = 24,6% pacientes	

		<p>que progresa rápidamente. Dolor no relacionado con el cáncer; intolerancia a fentanilo u otros opioides; historia de alcoholismo o abuso de sustancias, tratamiento con IMAO o con radioterapia o con algún fármaco en investigación en los 30 días previos al comienzo del estudio. Pacientes con algún problema o tratamiento farmacológico que pueda afectar de forma negativa al normal funcionamiento de la mucosa nasal</p>			<p>En general, EA leves a moderados y característicos de opiáceos: Mareos (5,2%) Vómitos (3,7%) Estreñimiento (3,5%) Somnolencia (3,5%)</p> <p>Abandonos Por EA = 5% (20 pacientes) Debidos al fármaco = 45%</p> <p>Tolerabilidad nasal</p> <p>Variables médicas No se produjeron problemas de obstrucción nasal, inflamación, cambios en la mucosa nasal, incluso después de un tratamiento de 4 meses.</p> <p>Variables pacientes Un número pequeño de pacientes tuvieron problemas nasales de leves a moderados.</p> <p>Problemas graves al final del estudio: Congestión nasal (1 paciente) Moqueo (2 pacientes) Dolor de garganta (1 paciente), cambios en el sabor (1 paciente)</p>	
--	--	--	--	--	---	--

FPSN = Fentanilo pectina spray nasal

DI = dolor irruptivo

PI X = Intensidad del dolor a los X minutos

PR X = Alivio del dolor a los X minutos

PID X = Diferencia en la intensidad del dolor desde el inicio hasta X minutos

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

Estudio con comparador activo (referencia 7): Fallon M, Reale C, Davies A, Lux A E, Kumar K, Stachowiak A and Galvez R, on behalf of the Fentanyl Nasal Spray Study 044 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-simulación multiple-crossover study. J Support Oncol 2011;9(6):224-31

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?	SI	Se comparan dosis de morfina oral correspondiente a 1/6 de la dosis de morfina oral utilizada por el paciente para su dolor oncológico. Habría que hacer comparaciones con otros tratamientos.
¿Considera adecuada la variable de medida?	NO	Las medidas de intensidad del dolor y de alivio del dolor se recogían de forma subjetiva por el paciente sin que se comentara si hubo o no consejo por parte del profesional sanitario. La variable de eficacia más adecuada podría ser cuándo se produce el alivio del dolor y no la diferencia en la intensidad del dolor a los 15 minutos
¿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:		Seguimiento corto y dosis de morfina 1/6 de la dosis basal. No hubo ajuste de dosis de morfina, lo que podría influir negativamente en la eficacia del grupo control
---------------------	--	---