



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

FENTANILO PECTINA NASAL

Nombre comercial y presentaciones	PECFENT® (Archimedes Development UK) 100 µg/pulverización, 1 pulverizador nasal (67,31 €) 100 µg/pulverización, 4 pulverizadores nasales (227,13 €) 400 µg/pulverización, 1 pulverizador nasal (67,31 €) 400 µg/pulverización, 4 pulverizadores nasales (227,13 €)
	1 frasco contiene 8 pulverizaciones
Excipiente	Pectina
Condiciones de dispensación	Receta médica de estupefacientes
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Marzo 2011
Fecha de evaluación	Diciembre 2012
Grupo terapéutico	N02AB03 (Derivados de fenilpiperidina)

INDICACIONES¹

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 oxycodona al día o
- al menos 8 mg de hidromorfona al día o
- una dosis equianalgésica de otro opioide.

CONTRAINDICACIONES¹

- 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

MECANISMO DE ACCIÓN¹

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

FARMACOCINÉTICA¹

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.

Fentanilo pectina nasal 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. Fentanilo se difunde desde el gel y se absorbe a través de la mucosa nasal. El sistema PecSys® permite una absorción rápida (t_{max} corto), controlando la C_{max} , evitando el goteo nasal y la deglución del medicamento² (ver tabla 1).

Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos de las diferentes formulaciones de fentanilo³.

	t_{max} (min)	C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Comprimidos bucales <i>Effentora®</i>	34,8 (20 - 180)	0,97 ± 0,53	11,09 (3,44 - 20,59)
Comprimidos sublinguales <i>Abstral®</i>	56,7 ± 24,6	0,91 ± 0,3	5,4 ± 1,7
Comprimidos chupar <i>Actiq®</i>	20	1,6 ± 0,5	6,35 ± 3,5
Nasal <i>Instanyl®</i>	12 - 15 (6 - 90)	1,20 ± 0,7	3 - 4
Nasal con pectina <i>PecFent®</i>	15 (10 - 100)	0,78 ± 0,38	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 dolor irruptivo 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 nasal. 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 tratados consecutivamente. La eficacia de una dosis determinada debe evaluarse durante el siguiente periodo de 30 min.

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

Los pacientes no deben tomar más de cuatro dosis al día. Después de una administración, los pacientes deben esperar al menos 4 h antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo. Se debe aconsejar a los pacientes que no se suenen la nariz inmediatamente después de la administración de fentanilo pectina nasal. 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 *clik* o bien el número avanzará 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 dolor irruptivo. Si esta dosis no es eficaz, deberán utilizar la dosis de 400 µg/pulverización para su siguiente episodio. 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 dolor irruptivo 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 dolor irruptivo, 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 dolor irruptivo durante varios episodios consecutivos.

En los pacientes que presenten de manera constante más de cuatro episodios de dolor irruptivo 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 dolor irruptivo. 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

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

EFICACIA CLÍNICA⁴⁻¹²

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 nasal 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 fentanilo pectina nasal 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 dolor irruptivo 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 fentanilo pectina nasal frente a placebo. Se trataron 10 episodios de dolor irruptivo, 7 con la dosis eficaz de fentanilo y 3 con placebo nasal. Los pacientes no debían tratar más de 4 episodios de dolor irruptivo al día y mantener al menos un intervalo de 4 h entre dosis. Cada episodio se trataba con una única dosis y se permitía medicación de rescate a los 30 min. También se debía esperar 4 h entre la medicación de rescate y la siguiente dosis de fentanilo pectina nasal. 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 fentanilo pectina nasal 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=ningún 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 min. La variable principal del estudio fue la suma promedio de la diferencia de la PI a los 30 min de la administración (SPID-30).

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

La variable principal del estudio, SPID-30, fue de 6,57 para fentanilo y de 4,45 para el placebo, con una diferencia entre los tratamientos de $2,12 \pm 3,91$ (IC 95%: 1,21 a 3,03; $p < 0,0001$).

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

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 min, dada la indicación del fármaco. Para valorar el comienzo de acción hubiera sido interesante valorar la PID a los 5 min.

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

Los pacientes con reducciones de PI \geq 1 punto fueron estadísticamente significativos a partir de los 10 min: fentanilo pectina=56,2% y placebo=38,4%; $p < 0,01$.

Si se hace el análisis según el porcentaje de episodios con reducciones de PI \geq 1 punto, las diferencias fueron estadísticamente significativas desde los 5 min: 33% de los episodios tratados con fentanilo pectina nasal tuvieron una reducción de PI \geq 1 punto a los 5 min ($p < 0,05$), 61% a los 10 min ($p < 0,0001$) y el 73% a los 15 min ($p < 0,0001$).

El alivio clínicamente "importante", definido como una reducción de PI \geq 2 puntos, ocurrió en el 49% de los pacientes tratados con fentanilo pectina nasal a los 15 min, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

En los 60 min de la administración, el 9,4% de los episodios tratados con fentanilo pectina nasal necesitaron medicación de rescate y el 20% de los tratados con placebo. Si se consideran los pacientes, en los 60 min después de la dosis, necesitaron rescate el 35,6% de los pacientes tratados con fentanilo pectina nasal y el 37,0% de los tratados con placebo.

Los pacientes significativamente estuvieron más satisfechos con fentanilo pectina nasal que con placebo a los 30 y 60 min¹⁰.

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 dolor irruptivo (5 con fentanilo pectina nasal 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 dolor irruptivo.

Se utilizaron las mismas escalas que en el ensayo anterior para medir PI (11 puntos) y PR (5 puntos) a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 min. Se registró también la

medicación de rescate. Después de cada episodio de dolor irruptivo 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 fentanilo pectina nasal comparada con la morfina oral. La variable principal fue la diferencia media en la PI a los 15 min de la administración (PID 15), que fue de $3,02 \pm 0,21$ para fentanilo pectina nasal frente a $2,69 \pm 0,18$ para morfina, siendo la diferencia entre tratamientos 0,33 (IC95%: 0,30 a 0,36; $p < 0,05$). El informe de la FDA⁴ señala que esta diferencia a los 15 min, elegida por el investigador, no muestra una relevancia clínica (0,33 puntos) aunque sí sea estadísticamente significativa. Este resultado apoya el efecto analgésico de fentanilo pectina nasal pero no su mejora frente a morfina. La diferencia a los 10 min (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 $\geq 33\%$, 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 fentanilo pectina nasal desde los 5 min en el análisis por episodios. La reducción de PR ≥ 1 punto no fue significativa a los 15 min. Considerando los episodios con una reducción de la PI ≥ 1 punto también hubo diferencias significativas a los 30 min.

Las reducciones del PR ≥ 2 puntos o $\geq 33\%$ fueron estadísticamente significativas y favorables a fentanilo pectina nasal a los 10 y 15 min.

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

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

En el ensayo frente a morfina¹², hubo más efectos adversos en el grupo de fentanilo pectina nasal que en el de morfina y el porcentaje fue mayor con las dosis de 400 y 800 μg de fentanilo. Los efectos adversos registrados más frecuentemente fueron vómitos, somnolencia, deshidratación y náuseas. Sólo 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 fentanilo y 2 en el grupo morfina) en 8 pacientes (6 pacientes del grupo fentanilo 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 fentanilo).

En conjunto, el 97,0% de los episodios tratados con fentanilo 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 fentanilo que con morfina. La mayoría fueron leves a moderadas y típicas de los opioides.

En cuanto a la tolerancia nasal, no hubo cambios clínicos. Al final de la última visita, $\leq 5,7\%$ de los pacientes declararon picor/estornudos, formación de costras/sequedad nasal, mala ventilación/bloqueo nasal, tos, dolor de garganta, quemazón/disconfort, 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 ($\leq 10,7\%$) descendió al final del estudio ($\leq 7,3\%$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre fentanilo pectina nasal y morfina (placebo nasal) en ningún parámetro subjetivo nasal de tolerabilidad.

Se realizó un estudio con el objetivo principal de investigar la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la aceptabilidad del fentanilo pectina nasal 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 min de administrar el fármaco no conseguían aliviar el dolor. A los 60 min 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 fentanilo pectina nasal 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 fentanilo. En la semana 12, el 96,9% de los pacientes estaban satisfechos con la facilidad de uso y el 97,9% con la comodidad de fentanilo. En relación a la seguridad nasal, los efectos adversos fueron leves, autolimitados y mejoraban con la utilización del fármaco. Fentanilo pectina nasal no irrita la nariz. Menos del 1% de los pacientes abandonaron los estudios debido a

reacciones adversas nasales. No se detectó asociación entre fentanilo pectina nasal y efectos adversos nasales durante los 4 meses de seguimiento¹⁵.

Reacciones adversas¹

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

- **Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/10$ a $< 1/10$):** desorientación, disgeusia, mareos, somnolencia, cefalea, epistaxis, rinorrea, molestias nasales, vómitos, náuseas, estreñimiento, prurito.
- **Reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):** neumonía, nasofaringitis, faringitis, rinitis, neutropenia, hipersensibilidad, deshidratación, hiperglucemia, disminución del apetito, aumento del apetito, abuso de drogas, delirio, alucinaciones, estado de confusión, depresión, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, ansiedad, humor eufórico, intranquilidad, pérdida de la conciencia, depresión del nivel de conciencia, convulsiones, ageusia, anosmia, trastorno de la memoria, parosmia, trastorno del habla, sedación, letargo, temblores, vértigo, cianosis, insuficiencia cardiovascular, linfedema, hipotensión, sofocos, 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, perforación intestinal, peritonitis, hipoestesia bucal, parestesia bucal, diarrea, arcadas, dolor abdominal, trastorno de la lengua, úlceras en la boca, dispepsia, sequedad de la boca, hiperhidrosis, urticaria, artralgia, espasmos musculares, anuria, disuria, proteinuria, dificultad para iniciar la micción, hemorragia vaginal, dolor torácico no cardíaco, astenia, escalofríos, edema facial, edema periférico, trastorno de la marcha, pirexia, fatiga, malestar, sed, disminución del recuento de plaquetas, aumento del peso, caídas, uso inadecuado e intencionado de fármacos y drogas, error de la medicación.

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 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.
- **Aumento de la presión intracraneal:** debe utilizarse con mucha precaución en pacientes especialmente sensibles a los efectos intracraneales del 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:** fentanilo por vía intravenosa puede producir bradicardia, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes que padezcan bradiarritmias. Debe prestarse atención a los pacientes con hipovolemia o hipotensión.
- **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.
- **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.
- **Excipientes:** fentanilo pectina nasal contiene propilhidroxibenzoato (E216). En algunos pacientes esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente,

broncoespasmo (si el producto no se administra correctamente).

Uso 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 humana 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 h después de la última administración de fentanilo.
- **Insuficiencia renal:** se recomienda precaución durante el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.
- **Insuficiencia hepática:** se recomienda precaución durante el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
- **Niños:** no se recomienda el uso en menores de 18 años.

Interacciones¹

- Fentanilo pectina nasal se metaboliza por el CYP3A4 por lo que se pueden producir interacciones.
Si se administra fentanilo pectina nasal con **inductores del 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 fentanilo pectina nasal simultáneamente con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4. El aumento de la dosis debe realizarse con precaución.

- El uso simultáneo de otros **depresores del SNC**, 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 fentanilo pectina nasal en los pacientes tratados con **inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)** en los 14 días anteriores porque se ha descrito una potenciación intensa e impredecible por IMAO 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 nasal desde el spray con pectina 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 min de la administración de fentanilo pectina nasal¹⁰.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹

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.

Seguridad del envase¹

El envase de fentanilo pectina nasal permite comprobar la dosificación de forma táctil, audible y visual y, además, 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 Medicamento⁴

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

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: morfina oral de liberación inmediata y fentanilo oral transmucosa.

Sólo existe un ensayo de eficacia frente a morfina oral.

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

Los pacientes necesitaron medicación de rescate a los 60 min de la administración en un 3,0% con fentanilo pectina nasal frente a un 3,8% con morfina.

Conclusión: similar.

Seguridad. Los pacientes eran tolerantes y respondedores. Fentanilo posee una amplia experiencia de uso y sus efectos adversos son ampliamente conocidos. El perfil de reacciones adversas resultó similar a morfina. *Ver tabla 2 de seguridad comparada más adelante.*

Conclusión: similar.

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

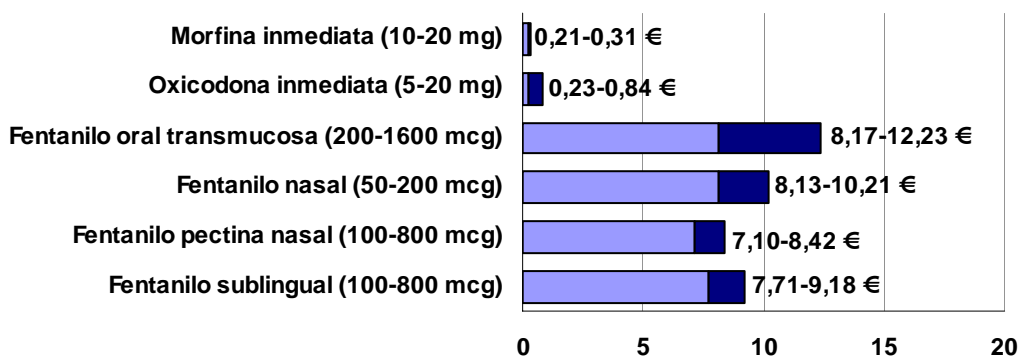
Los pacientes se han mostrado más satisfechos con fentanilo pectina nasal que frente a placebo y a morfina oral. En los ensayos se incluyeron pacientes “relativamente” jóvenes, edad media 50 años. En pacientes más ancianos el manejo de estos dispositivos puede no ser sencillo.

Conclusión: similar.

Coste.

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

COSTE UNIDAD (€)



Bot Plus 2.0, junio 2013

LUGAR EN TERAPÉUTICA

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.

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. El fármaco más utilizado en el tratamiento del dolor irruptivo es la morfina por vía oral, aunque esta práctica no se ha evaluado mediante ensayos clínicos aleatorizados¹⁶. La dosis recomendada es 1/6 de la dosis total diaria. También se utilizan otros opioides 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 opioides potentes en cuidados paliativos recomienda que el tratamiento de elección del dolor irruptivo en pacientes ya tratados con morfina oral sea morfina oral de liberación inmediata y que no se debiera utilizar fentanilo de acción rápida como tratamiento de primera elección en estos pacientes.

Actualmente no hay estudios que comparen directamente las 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.

Fentanilo pectina nasal se ha comparado con morfina oral y mostró una diferencia estadísticamente significativa en la diferencia media en la intensidad del dolor entre la situación basal y los 15 min pero con discreta relevancia clínica. Dada la indicación del fármaco, resulta de mayor interés la

diferencia a los 10 min, registrada como variable secundaria, y que no fue estadísticamente significativa.

Fentanilo pectina 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. 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. La AEMPS¹⁹ informó sobre las diferencias clínicamente relevantes entre FPN y fentanilo nasal pese a contener el mismo principio activo, misma forma farmacéutica y misma indicación, recomendando además extremar las precauciones para que no se produzcan cambios no deseados en la prescripción y dispensación de estos medicamentos.

CONCLUSIONES

Fentanilo pectina nasal es otra forma galénica de fentanilo de acción rápida y está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

Los ensayos se realizaron en pacientes respondedores y tolerantes, para los que se había

encontrado la dosis eficaz sin efectos adversos. Sólo hay un ensayo con comparador activo, frente a morfina oral, en el que la variable principal evaluada, diferencia en la intensidad del dolor a los 15 min de la administración, fue estadísticamente significativa y favorable para fentanilo pectina nasal frente a morfina (3,02 frente a 2,69; diferencia: 0,33 puntos) aunque la relevancia clínica fue discreta.

El perfil de efectos adversos es similar al resto de opioides. El dispositivo de administración es multidosis y, a diferencia del otro fentanilo nasal, permite comprobar la dosificación de forma táctil, audible y visual lo que podría reducir los riesgos potenciales de sobredosificación y el peligro para los niños y entorno familiar.

Cuando no se puede utilizar la vía oral, están comercializados opioides de administración no oral, tanto de morfina como de fentanilo. La variedad de formulaciones disponibles de fentanilo favorece la individualización de los tratamientos pero, al mismo tiempo, es su principal desventaja: la amplia gama de formulaciones existente, no intercambiables entre sí. La AEMPS informó sobre las diferencias clínicamente relevantes entre fentanilo pectina nasal y fentanilo nasal pese a contener el mismo principio activo, misma forma farmacéutica y misma indicación, recomendando precaución para que no se produzcan cambios no deseados en la prescripción y dispensación de ambos medicamentos.

FRASE RESUMEN: “Escasa relevancia clínica en los resultados de eficacia obtenidos frente a morfina oral de liberación inmediata, en el único ensayo comparativo disponible.”

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 PecFent®. Laboratorios Archimedes Development Ltd. Nottingham. Reino Unido.
2. Mystakidou K, Panagiotou I, Gouliamos A. Fentanyl nasal spray for the treatment of cancer pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(10):1653-9.
3. Elsner F, Giovambattista Z, Porta-Sales J, Tagarro I. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin Drug Invest.* 2011;31(9):605-18.
4. EPAR. 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 Nº 663/10.
6. Horsley W. Novel oromucosal (Abstral®, Effentora®) 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, 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):358-66.
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. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag.* 2010; 6(5): 319-28.
14. Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, Gatti A, Lerzo GL, Revnic J, et al. 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 Nº 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.
19. Nota de seguridad de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. MUH, 3/2013. 03/04/2013. Posible confusión en la prescripción y dispensación entre los medicamentos Pecfent® e Instanyl®.

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 209/2013

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 pectina nasal	Morfina oral
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	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 (Sí/No)	NO	No en menores 1 año
	Ancianos (Sí/No)	Precaución	Reducir la dosis
	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	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	Náuseas	2,2%	1,3%
	Vómitos	4,1%	3,8 %
	Estreñimiento	2,2%	1,3%
	Somnolencia	3,3%	1,3%
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Potencial de abuso	Potencial de abuso	
PLAN DE RIESGO	Plan de la EMA	Sin información	

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>Portenoy RK, et al, on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 043 Investigators Group. Pain. 2010;151(3):617-24.</p> <p>NCT00459277</p> <p>Ref. 7</p> <p>Financiado: Archimedes</p>	<p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, cruzado, doble ciego controlado con placebo.</p> <p>Objetivo principal Comparar la eficacia y seguridad de FPN frente a placebo para tratar el dolor irruptivo en pacientes oncológicos.</p> <p>Duración máxima fase doble ciego: 21 días.</p>	<p>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</p> <p>Intensidad media del dolor al inicio: PI FPN = 6,89 PI placebo = 6,96</p> <p>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</p> <p>Criterios de exclusión Pacientes sin pauta estable o 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; 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</p>	<p>FPN: 100-800 µg Placebo nasal</p> <p>No se podían tratar más de 4 episodios de DI al día.</p> <p>Esperar al menos 4 h entre dosis.</p> <p>Se admite medicación de rescate a los 30 min.</p> <p>No se permitía una segunda dosis.</p>	<p>Variable principal: SPID 30</p> <p>Variables secundarias: SPID 10 SPID 15 SPID 45 SPID 60</p> <p>PI 5 PI 10 PI 15 PI 30 PI 45 PI 60</p> <p>PID 5 PID 10 PID 15 PID 30 PID 45 PID 60</p> <p>PR y TOTPAR</p> <p>Comienzo de la analgesia como el tiempo cuando ocurre una reducción ≥1 punto en el PI</p> <p>Alivio del dolor clínicamente "importante" definido como una reducción</p>	<p>FPN = 6,57 ± 4,99 Placebo = 4,45 ± 5,51 Diferencia = 2,12 ± 3,91 IC95% = 1,21-3,03</p> <p>SPID Todas las medidas fueron estadísticamente significativas y más altas para los episodios tratados con FPN desde los 10 hasta los 60 minutos</p> <p>PI Los valores medios fueron mejores y estadísticamente significativos para FPN desde los 5 minutos y se mantuvieron mejores hasta los 60 minutos</p> <p>PID La tendencia media fue estadísticamente significativa y mejor para FPN desde los 10 minutos hasta los 60 minutos. La tendencia favorable a FPN comenzó a los 5 minutos</p> <p>PR y TOTPAR Significativo desde los 10 minutos</p> <p>% pacientes reducción PI ≥1 Significativo desde los 10 minutos: FPN = 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>Comparador: Sí es adecuado porque 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.</p> <p>La variable de medida no es la adecuada. 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 min.</p> <p>Criterios de inclusión y/o exclusión: La población pertenece a la indicación autorizada.</p> <p>Aplicabilidad a la práctica clínica: Limitada puesto que los pacientes que pasan a la fase de eficacia pueden</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 1</p>

		enfermedad o medicación que altere la mucosa nasal.		de PI ≥ 2 puntos % episodios de DI que necesitaron rescate durante 60 minutos Análisis por ITT	5 minutos FPN = 33% P < 0,05 Medicación de rescate en los 60 min FPN = 9,4% Placebo = 20% P < 0,001 Total de EA FPN = 58 (51,3%) Placebo = 4 (5,1%) EA graves = 14 en 9 pacientes FPN = 8 placebo = 6 Sólo 1 EA grave con FPN se consideró relacionado con el fármaco Muertes = 8 Ninguna de las muertes se relacionó con el fármaco Abandonos por EA = 9 pacientes FPN = 8 Placebo = 1 Pérdidas = 33,3%	considerarse respondedores y tolerantes. Otros sesgos o limitaciones encontrados: 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.	
Fallon M et al, on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 044 Investigators Group. J Support Oncol 2011;9:224-231 NCT00589823 Ref. 12 Financiado: Archimedes	Estudio, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego/doble simulación, cruzado que compara FPN con morfina oral de liberación inmediata Objetivo principal Comparar la eficacia y seguridad de FPN frente morfina oral para tratar el DI en pacientes tratados con opioides Duración máxima fase doble ciego: 21 días	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 mITT = 79 Intensidad media del dolor al inicio: PI FPN = 7,76 PI morfina = 7,56 Criterios de inclusión Pacientes <input type="checkbox"/> 18 años con cáncer, tratados con al	79 pacientes FPN y placebo oral/morfina oral y placebo nasal Diseño estudio cruzado y doble simulación en el que se trataban 10 episodios de DI, 5 con FPN y otros 5 con morfina Total episodios DI tratados = 740 FPN = 372 Morfina = 368 FPN: 100-800 <input type="checkbox"/> g.	Variable principal: PID 15 Variables secundarias: PI, PID, SPID, PR, TOTPAR medido a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos Uso de medicación de rescate Análisis por ITT	PID 15 FPN = 3,02 \pm 0,21 Morfina = 2,69 \pm 0,18 Diferencia = 0,33 IC95% = 0,302 – 0,358 p<0,05 Todas las medidas desde los 15 a los 60 min resultaron estadísticamente significativas a favor de FPN PI Fue menor y estadísticamente significativo con FPN que con morfina a los 30 y 60 min PR	Total: 4 puntos Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Enmascaramiento: 1	

		<p>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; Las mujeres no debían estar embarazadas ni podían quedarse embarazadas.</p> <p>Criterios de exclusión Intolerancia a los opioides o al fentanilo; dolor incontrolado o que aumento rápido, 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>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>Pérdidas: 24%</p>		<p>Fue mayor y estadísticamente significativa después de administrar FPN que después de morfina a los 30 y 60 min</p> <p>TOTPAR Fue significativo desde los 15 min y hasta los 60 min</p> <p>% episodios con alivio del dolor clínicamente "importante" PI ≥ 2 puntos</p> <p>10 min FPN = 52,4% Morfina = 45,4% p < 0,05</p> <p>15 min FPN = 75,5% Morfina = 69,3% p < 0,05</p> <p>30 min FPN = 86,8% Morfina = 82,9% NS</p> <p>% episodios con PR ≥ 2</p> <p>10 min FPN = 39,4% Morfina = 34,8% NS</p> <p>15 min FPN = 60,2% Morfina = 53,4% p < 0,05</p> <p>30 min FPN = 82,4% Morfina = 71,4% p < 0,0001</p> <p>TOTPAR máximo ≥ 33%</p> <p>10 min FPN = 38,0% Morfina = 32,6% NS</p> <p>15 min FPN = 52,3% Morfina = 43,5%</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>p < 0,01</p> <p>30 min FPN = 59,8% Morfina = 51,0% p < 0,01</p> <p>45 min FPN = 76,2% Morfina = 64,3% p < 0,001</p> <p>60 min FPN = 83,4% Morfina = 74,9% p < 0,01</p> <p>Medicación de rescate A los 60 min FPN = 3,0% Morfina = 3,8% P = 0,57</p> <p>Total de EA FPN = 25,2% Morfina = 16,3%</p> <p>EA graves = 14 FPN = 12 Morfina = 2 La mayoría no relacionadas con el medicamento</p> <p>Muertes en todo el estudio= 6 Solo 1 se relacionó posiblemente con FPN</p> <p>Abandonos por EA FPN = 2,2% Morfina = 2,5%</p> <p>Pérdidas = 24%</p>		
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-	<p>Estudio multicéntrico, abierto con FPN en pacientes tratados de forma regular con opioides.</p> <p>Objetivos Seguridad, tolerabilidad y</p>	<p>356 pacientes entraron en la fase abierta:</p> <p>nuevos = 234 ensayo CP043 = 66 ensayo CP044 = 56</p> <p>Edad media =53,8 ± 12,23</p>	<p>Estudio abierto con 356 pacientes</p> <p>Se permitía medicación de rescate a los 30 min</p> <p>Se trataron 42.227 episodios de DI:</p>	<p>Población de seguridad y para el análisis por ITT (los que al menos han recibidos una dosis de FPN) = 403 pacientes</p> <p>Análisis de</p>	<p>Completaron el estudio 110 pacientes</p> <p>Episodios tratados con FPN = 42.227</p> <p>Necesitaron medicación de rescate a los 60 min = 6%</p>		

<p>73. Ref. 14 Financiado: Archimedes</p>	<p>aceptabilidad de FPN</p> <p>Seguridad Todos los pacientes que habían recibido al menos 1 dosis</p> <p>Tolerabilidad Número de abandonos debidos a efectos adversos (incluidos efectos nasales)</p> <p>Aceptabilidad Población por intención de tratar. Pacientes que reciben al menos 1 dosis de FPN</p>	<p>Hombres = 53,1% Caucásicos = 53,1%</p> <p>Duración máxima = 16 semanas</p> <p>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.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con dolor basal no controlado o 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>FPN 100µg = 5.338 (12,6%) FPN 200µg = 6.711 (15,9%) FPN 400µg = 13.897(32,9%) FPN 800µg = 16.281(38,6%)</p>	<p>aceptabilidad = 104 pacientes que tienen datos de aceptabilidad y han completado 12 semanas</p>	<p>Abandonos = 69% Entre las causas más frecuentes: cierre estudio = 26,7% muertes = 16,6%</p> <p>Satisfacción con FPN Global satisfechos (68,4%) muy satisfechos (21,7%)</p> <p>Comienzo de la acción: satisfechos (67,2%) muy satisfechos (22,8%)</p> <p>Tolerabilidad Pacientes con ≥ 1 EA FPN 800 µg = 20,1% FPN 400 µg = 13,4% FPN 200 µg = 9,5% FPN 100 µg = 11,2%</p> <p>Total de EA = 24,6% pacientes En general, EA leves a moderados y característicos de opioides: 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)</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

					Dolor de garganta (1 paciente), cambios en el sabor (1 paciente)		
--	--	--	--	--	--	--	--

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

(#) Aplicabilidad de los estudios

FPN = Fentanilo pectina 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.