



NUEVA FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Nasal

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Instanyl® (Nycomed Danmark ApS); Pecfent® (Archimedes Development Ltd)

GRUPO TERAPÉUTICO

N02AB - Derivados de fenilpiperidina

RESUMEN

- El fentanilo es un opioide autorizado en dos formulaciones nasales de acción rápida (citrato de fentanilo y citrato de fentanilo pectina) para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que reciben tratamiento opioide de mantenimiento para el dolor oncológico crónico.
- Las dos formulaciones presentan distintos dispositivos y sistemas de pulverización, con diferencias farmacocinéticas especialmente en su absorción. No son intercambiables entre sí ni con otras formulaciones de fentanilo de acción rápida y cada una requiere ajuste individualizado de dosis.
- El tiempo hasta el alivio del dolor fue más corto con citrato de fentanilo nasal que con fentanilo oral transmucosa (no se especifica la significación estadística), pero más episodios tratados con fentanilo nasal necesitaron una segunda dosis y medicación de rescate. El citrato de fentanilo pectina nasal obtuvo mejores resultados que morfina oral de liberación inmediata en el alivio del dolor a los 15 min de su administración ($p < 0,05$), pero la diferencia no fue clínicamente relevante y no hubo diferencias en la necesidad de medicación de rescate. El perfil de seguridad de fentanilo nasal es comparable al de otros opioides utilizados en el dolor irruptivo.
- Los estudios de fentanilo nasal presentan limitaciones metodológicas que reducen su aplicabilidad a la práctica clínica. No se dispone de información suficiente sobre su eficacia y seguridad a largo plazo y las evidencias son insuficientes para realizar un análisis comparativo entre las dos formulaciones disponibles.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- El fentanilo nasal no supone un avance terapéutico frente a otros opioides de acción rápida utilizados en el dolor irruptivo; si bien, podría ser de utilidad en pacientes que no puedan utilizar la vía oral.

Esta ficha revisa la evaluación de fentanilo nasal en dolor irruptivo. Para más información [ver informes](#).

¿QUÉ ES FENTANILO NASAL?

El fentanilo es un opioide autorizado en dos formulaciones nasales de acción rápida -citrato de fentanilo y citrato de fentanilo pectina en el tratamiento del dolor irruptivo (DI) en adultos que reciben opioides de mantenimiento para el dolor oncológico crónico (1,2). Presentan distintos sistemas de pulverización que les confieren diferencias farmacocinéticas, especialmente en su absorción (1-3). No son intercambiables entre sí a dosis equivalentes, siendo necesario un ajuste individualizado de dosis con cada una (3). En principio, el dispositivo de citrato de fentanilo pectina reduciría el riesgo de sobredosis y peligro para los niños asociados al de citrato de fentanilo, pero su manejo puede no resultar fácil a personas de mayor edad (4,5).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

El fentanilo de acción rápida se recomienda en el DI como alternativa a la morfina oral de liberación inmediata en pacientes con dificultad de deglución (6-8). A diferencia de morfina, las formulaciones de fentanilo de acción rápida requieren ajustes individualizados de la dosis al no ser intercambiables entre sí (6,7). Previamente al fentanilo nasal, éste se encontraba disponible en formulaciones orales de acción rápida para el tratamiento del DI: transmucosa, sublingual y bucal.

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

No se dispone de estudios comparativos entre las dos formulaciones de fentanilo nasal. Cada una se ha comparado en ECA frente a placebo y frente a comparadores diferentes: citrato de fentanilo frente a fentanilo oral transmucosa (9) y citrato de fentanilo pectina frente a morfina oral de liberación inmediata (10,11). También se dispone de un ensayo no comparativo de citrato de fentanilo pectina a largo plazo (12,13). En los ECA, sólo los pacientes que consiguieron una dosis eficaz y segura en una fase previa de titulación de dosis, pasaron a la fase de evaluación de la eficacia. Un ECA (abierto, cruzado, 2 semanas) evaluó la eficacia de citrato de fentanilo nasal frente a fentanilo oral transmucosa en 139 pacientes. La variable principal fue el tiempo hasta el alivio "significativo" del dolor (valorado por los pacientes con cronómetro) (9). Otro ECA (cruzado, doble-cego/simulación, 3 semanas) publicado en dos artículos (10,11), evaluó la eficacia, tolerabilidad nasal y aceptación de citrato de fentanilo pectina nasal frente a morfina oral de liberación inmediata, en 110 pacientes. La variable principal fue la reducción de la intensidad del dolor a los 15 min de la administración y se consideró "clínicamente relevante" una reducción ≥ 2 puntos o $>33\%$. Un estudio no comparativo de citrato de fentanilo pectina nasal a largo plazo (16 semanas), publicado también en dos artículos (12,13), incluyó 403 pacientes algunos de los cuales habían completado los ECA

frente a placebo o frente a morfina. Su principal objetivo fue evaluar la seguridad y aceptabilidad del tratamiento.

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

En el ECA frente a fentanilo oral transmucosa (9), el tiempo hasta el alivio del dolor fue más corto con citrato de fentanilo nasal (10,6 frente a 15,7 min); si bien no se especifica la significación estadística de la diferencia. La proporción de pacientes con alivio más rápido del dolor fue mayor con citrato de fentanilo nasal (65,7%) que con fentanilo oral transmucosa (dato no recogido en el ECA) ($p < 0,001$). Sin embargo, hubo mayor proporción de episodios tratados con citrato de fentanilo nasal que necesitaron segunda dosis (58% frente a 30%) y medicación de rescate (7,8% frente a 4,9%). En el ECA frente a morfina oral de liberación inmediata (10,11), la reducción de la intensidad del dolor a los 15 minutos de la administración fue mayor con citrato de fentanilo nasal (3,02 frente a 2,69 puntos), aunque la diferencia fue de escasa relevancia clínica (0,33; IC95%: 0,30 a 0,36; $p < 0,05$). Pasados 60 min de la administración, necesitaron medicación de rescate 3,0% de los pacientes con fentanilo frente a un 3,8% con morfina ($p = 0,57$). En el estudio de fentanilo pectina nasal a largo plazo, los pacientes se mostraron satisfechos (>90% de los episodios) con los resultados del tratamiento, la facilidad de uso y la comodidad. Más del 90% de los episodios tratados no necesitaron medicación de rescate ni aumento de la dosis (12,13).

¿Y SU SEGURIDAD?

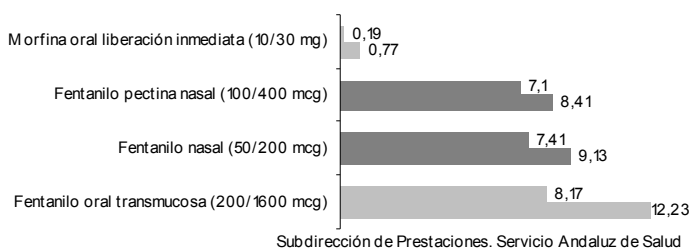
El perfil de seguridad del fentanilo nasal no difiere prácticamente de otros opiodes, siendo las reacciones adversas más graves: depresión respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión y shock (4,5).

El citrato de fentanilo nasal y el fentanilo oral transmucosa, mostraron un porcentaje de abandonos por efectos adversos (8,2% frente a 6,8%) y un perfil de efectos adversos similares. La proporción de efectos adversos fue 46% y 35% y los efectos adversos graves 10,7% y 5,1% respectivamente (9). En el ECA de fentanilo pectina nasal frente a morfina (10,11), el porcentaje de efectos adversos fue 25,2% frente a 16,3% y los abandonos por éstos 2,2% frente a 2,5%. El perfil de efectos adversos fue similar y no se observaron diferencias significativas en los parámetros subjetivos de tolerabilidad nasal.

En el estudio de fentanilo pectina nasal a largo plazo (12,13), el 24,6% de los pacientes declararon efectos adversos relacionados con el medicamento; y 9 abandonaron por esta razón. Los efectos nasales fueron leves, autolimitados y mejoraron con la utilización del fármaco.

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

Coste unidad-dosificación en dolor irruptivo (€).
Febrero 2014



¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

El fentanilo de acción rápida se recomienda en el tratamiento del DI como alternativa a morfina oral de acción inmediata en pacientes con dificultad de deglución. Las dos formulaciones de fentanilo nasal de acción rápida autorizadas tienen distintos

dispositivos y sistemas de pulverización, con diferencias farmacocinéticas especialmente en la absorción. No son intercambiables entre sí ni con otras formulaciones de acción rápida y cada una requiere dosificación individualizada.

No hay estudios comparativos entre ellas y sólo se dispone de dos ECA comparativos: citrato de fentanilo frente fentanilo oral transmucosa y citrato de fentanilo pectina frente a morfina oral de liberación inmediata; y de un ensayo abierto que evaluó la seguridad y aceptabilidad de fentanilo pectina nasal a largo plazo. El tiempo hasta el alivio del dolor fue más corto con citrato de fentanilo nasal que con fentanilo oral transmucosa (no se especifica la significación estadística de la diferencia); pero mayor proporción de episodios tratados con citrato de fentanilo nasal requirieron segunda dosis y medicación de rescate. El citrato de fentanilo pectina nasal obtuvo mejores resultados que morfina oral de liberación inmediata en el alivio del dolor a los 15 min de su administración (0,33; IC95%: 0,30 a 0,36; $p < 0,05$), si bien la diferencia fue de escasa relevancia clínica. No hubo diferencias en los requerimientos de medicación de rescate. El perfil de efectos adversos de fentanilo nasal fue comparable a otros opiodes utilizados en el DI; y el porcentaje de abandonos por efectos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento. No se ha descrito toxicidad nasal relevante. Resulta difícil concluir respecto a la seguridad, debido principalmente a que los pacientes utilizaban en los estudios otros opiodes para el dolor crónico.

Las limitaciones metodológicas de los estudios comparativos reducen su aplicabilidad a la práctica clínica, destacando su corta duración y que sólo los pacientes "respondedores y tolerantes" pasaran a la fase de eficacia. No se dispone de información suficiente sobre la eficacia y seguridad de fentanilo nasal a largo plazo, ni para analizar comparativamente ambas formulaciones; y no hay evidencias que demuestren ventajas de un dispositivo frente a otro en la práctica clínica.

Puede concluirse que el fentanilo nasal **no supone un avance terapéutico** frente a otros opiodes de acción rápida utilizados en el tratamiento del DI; si bien, podría ser de utilidad en pacientes que no puedan utilizar la vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha Técnica de Instanyl®. Lab. Nycomed Danmark ApS.
- 2.- Ficha Técnica de Pecfent®. Lab. Archimedes Development Ltd.
- 3.- Posible confusión en la prescripción y dispensación entre los medicamentos Pecfent® e Instanyl®. Nota Informativa MUH, 3/2013. AEMPS. <http://www.aemps.gob.es/>
- 4.- Assessment Report for Instanyl. INN: fentanyl. EMA/H/C/959. EMA. <http://www.ema.europa.eu/>
- 5.- Assessment Report for Pecfent. INN: fentanyl. EMA/H/C/001164. EMA. <http://www.ema.europa.eu/>
- 6.- Tratamiento del dolor irruptivo. Bol Ter Andal 2011; 27(4): 13-16. <http://www.cadime.es/>
- 7.- Guerra de Hoyos JA, et al. Uso seguro de opiodes en pacientes en situación terminal: guía de práctica clínica. Consejería de Salud; 2010. <http://www.csalud.junta-andalucia.es/>
- 8.- Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. NICE clinical guideline 140; may 2012. NHS. <http://guidance.nice.org.uk/>
- 9.- Mercadante S et al. A comparison of nasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009;25 (11):2805-15.
- 10.- Davies A et al. 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.
- 11.- Fallon M et al. 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.
- 12.- Portenoy R et al. 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.
- 13.- 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.

Este documento puede citarse como:

Fentanilo, citrato (nasal). Ficha Eval Medicam. [Internet] 2014 [Consultado fecha]; (2): [2p.] <http://dx.doi.org/10.11119/FEM2014-02> Disponible en: <http://www.cadime.es>