



Fentanilo intranasal en dolor irruptivo oncológico

■ Descripción del medicamento

Principio Activo:	Citrato de fentanilo
Nombre comercial (laboratorio):	INSTANYL (Nycomed)
Presentación:	Spray nasal de 50, 100 y 200 microgramos/dosis
Grupo terapéutico:	N02AB03 Derivados de la fenilpiperidina.
Condiciones de dispensación:	Con receta médica /receta de estupefacientes
Fecha de autorización:	Abril 2009
Fecha de evaluación:	Diciembre 2009



No supone un avance terapéutico



No supone un avance: información insuficiente



No supone un avance terapéutico



Aporta en situaciones concretas



Modesta mejora terapéutica



Importante mejora terapéutica

Resumen

- El fentanilo intranasal (INFS) es una nueva formulación de fentanilo indicada en pacientes adultos con dolor crónico oncológico para tratar el dolor irruptivo.
- Los datos publicados hasta el momento muestran que la INFS es más eficaz que el placebo en estos pacientes. El único ensayo con comparador activo es frente a fentanilo transmucosa (OTFC), e INFS obtuvo un alivio significativo del dolor más rápido (del orden de 5 minutos de diferencia). Los resultados a los 60 minutos a pesar de ser estadísticamente significativos no fueron clínicamente relevantes. No existen comparaciones frente a ninguna de las presentaciones de liberación inmediata de morfina.
- El perfil de seguridad de INFS no parece diferir del de otras formulaciones de liberación inmediata de fentanilo, excepto de los efectos adversos locales relacionados con la vía de administración.
- El INFS podría ser una ventaja en aquellos pacientes que no toleren la vía oral o con xerostomía, que podría ser una limitación para las formulaciones orales que deberían reservarse a pacientes con buen nivel de salivación.
- A la espera de su comercialización en nuestro país, y tomando como referencia el precio de otros países de la unión europea, cabe esperar que implicará un coste incremental importante respecto a otros opioides como la morfina aunque no respecto a otras formulaciones orales de fentanilo.
- La eficacia de INFS no se ha evaluado frente a ninguna de las presentaciones de liberación inmediata de morfina, su perfil de seguridad de no parece diferir del de otras formulaciones de liberación inmediata de fentanilo.

Indicaciones aprobadas. (1)

Tratamiento de dolor irruptivo en adultos que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

Mecanismo acción. (1)

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

Posología. (1)

La dosis inicial es de 50 μ g en una fosa nasal. La dosis máxima diaria es el tratamiento de cuatro episodios de dolor irruptivo, administrándose en cada episodio un máximo de dos dosis, con una separación entre ambas de al menos 10 minutos, manteniendo al menos 4 horas entre episodios.

Farmacocinética. (1)

Se absorbe de forma rápida a través de la mucosa nasal. La semivida de eliminación en pacientes oncológicos es de 3-4 horas. Se metaboliza en hígado a través del CYP3A4 dando lugar a un metabolito inactivo. Se elimina en un 75% en orina y en un 9% en heces. Aproximadamente el 10% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

Eficacia clínica. (1-4)

La eficacia de INFS ha sido evaluada únicamente en dos ensayos clínicos, uno frente a placebo y otro frente a fentanilo oral transmucosa (OTFC). **No se han realizado estudios frente a morfina oral.** Ambos estudios son ensayos clínicos abiertos, que incluyeron pacientes con una intensidad del dolor <4 y con respuesta parcial a morfina de acción inmediata. Se trataba pues de pacientes con un dolor irruptivo leve-moderado y muy seleccionados (respuesta previa a mórnicos), lo que no coincide con los pacientes candidatos en la práctica clínica habitual.

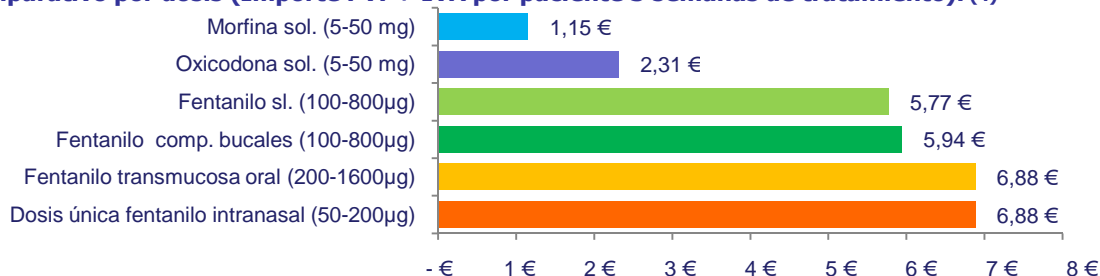
■ INFS demostró superioridad a placebo en la reducción del dolor a los 10 min (PID 10, diferencia de intensidad del dolor desde el inicio hasta los 10 minutos tras la administración del fármaco) y superior a placebo en el mantenimiento del efecto analgésico al cabo de una hora. (diferencia de intensidad del dolor desde el inicio hasta los 60 minutos, SPID0-60). A pesar de que se obtuvo respuesta con todas las dosis de INFS, el estudio no mostró un efecto dosis-respuesta.

■ El segundo de los ensayos pivotaes evaluó la eficacia de INFS frente a OTFC. La variable principal (*tiempo hasta alivio significativo del dolor*) se midió por la técnica de "stopwatch", que se ha empleado para valoración del dolor migrañoso y dolor dental postoperatorio, pero no ha sido validado en dolor oncológico. Los resultados obtenidos fueron favorables a INFS en la mejora del dolor inmediato obteniendo un alivio significativo de manera más rápida (del orden de 5 minutos de diferencia) y mayor reducción de la intensidad del dolor (PID10 INFS 2.27 (1.98-2.56) frente a OTFC 1.08 (0.79-1.36)). Los resultados a los 60 minutos, a pesar de ser estadísticamente significativos, no fueron clínicamente relevantes: ni en la impresión global por parte del paciente (GI60) con INFS 2.1 (2.0-2.3) frente a 2.0 (1.9-2.1) con OTFC, ni en el SPID0-60 que fue de 3.52 (3.26-3.79) con INF frente a 2.93 (2.56-3.09). En cuanto a los resultados de eficacia obtenidos con INFS, cabe destacar que la mayoría de ellos se obtuvieron tras la administración de una segunda dosis de INFS (58%) y el porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron INFS (7.8% frente a un 4.9% con OCTF).

Seguridad (Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones). (1-3)

En general, el perfil de seguridad de INFS no parece diferir del de otras formulaciones de liberación inmediata de fentanilo (depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia), excepto de los efectos adversos locales relacionados con la vía de administración (un único paciente presentó úlceras en mucosa nasal que se recuperaron tras la suspensión del tratamiento). Los pacientes incluidos en los ensayos con INFS recibieron tratamiento concomitante con opioides como morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico, por lo que su atribución causal a INFS es compleja. Debe emplearse con **precaución** en pacientes con depresión respiratoria, EPOC, deterioro de función hepática o renal, aumento de presión intracraneal, cardiopatías, afecciones nasales, resfriado común y otros fármacos de administración intranasal. Las principales **interacciones** descritas son con IMAO, medicamentos que se metabolizan por el citocromo P450, descongestionantes nasales, depresores del SNC y agonistas/antagonistas parciales de opioides.

Coste Comparativo por dosis (Importe PVP+ IVA por paciente 3 semanas de tratamiento). (4)



* Fuente: Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment of product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHS Scotland. (a día 29/01/2010: 1 £ = 1.15 €)

Lugar en terapéutica.

INFS ha demostrado superioridad a placebo en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos. No existen datos frente a morfina en ninguna de las presentaciones de liberación inmediata. El único ensayo con comparador activo es frente a OTFC, e INFS obtuvo un alivio significativo del dolor más rápido (del orden de 5 minutos de diferencia). Los resultados en el control del dolor a los 60 minutos no fueron clínicamente relevantes. Su perfil de seguridad no parece diferir del de otras formulaciones de liberación inmediata de fentanilo. Aunque podría ser una ventaja en aquellos pacientes que no toleren la vía oral o con xerostomía, cabe esperar que implique un coste incremental importante respecto a otros opioides como la morfina. Al margen del coste/dosis en el ensayo frente a OTFC, el 58% de los tratados con INFS necesitaron una segunda dosis, por lo que coste/episodio con INFS puede esperarse que sea superior a este. Actualmente, INFS no supone ningún avance terapéutico en el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides.

Bibliografía

1. Instanyl, ficha técnica del producto. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/instanyl/emea-combined-h959es.pdf>. [Consultado el 19 de noviembre de 2009].
2. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, Colberg T, Camba MA. A comparison of intranasal 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 Nov; 25(11):2805-15.
3. Kress HG, Oroska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther.* 2009 jun;31(6):1177-91.
4. Scottish Medicines Consortium (SMC) assessment of product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHS Scotland: Fentanyl 50 µg/dose, 100 µg/dose, 200 µg/dose nasal spray. No. (579/09). Diponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fentanyl%20\(Instanyl\)%20%20FINAL%20Oct%202009.doc%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fentanyl%20(Instanyl)%20%20FINAL%20Oct%202009.doc%20for%20website.pdf).

Autora: Gemma Melero (Farmacéutica de la Dirección General de Farmacia)

Revisores: Ana Isabel Martínez (farmacéutica GESMA) y **Aina Soler** (Farmacóloga Clínica, Servicio de Farmacia SSCC Ib-salut).