

# Citrat de Fentanil <sup>Pecfent®</sup>

**Indicació avaluada:** tractament del dolor irruptiu en adults que ja reben tractament de manteniment amb opioides per al dolor crònic oncològic.

**COMPARADORS:** morfina oral d'alliberament immediat i fentanil transmucosa

## Punts clau

- Fentanil pectina esprai nasal (FPSN) és la segona presentació disponible de fentanil per administració nasal destinada al tractament del dolor irruptiu (DI) en pacients oncològics.
- FPSN va demostrar ser més eficaç que la morfina d'alliberament immediat en el tractament del DI, en assajos de curta durada i que van incloure un baix nombre de pacients. Les diferències observades no són clínicament rellevants.
- Els pacients en els quals s'ha avaluat l'eficàcia de FPSN van ser seleccionats per presentar una bona resposta i tolerància al fàrmac. Per aquest motiu és possible que els beneficis del tractament en les condicions de pràctica clínica siguin inferiors als observats en els estudis.
- Els efectes adversos de FPSN corresponen al perfil de seguretat prèviament conegut per al fentanil i altres opioides.
- Actualment existeix una àmplia varietat de presentacions de fentanil per al tractament del DI (sublingual, oral, nasal). Aquestes no són intercanviables entre si i cal sempre una fase de titulació de dosi a l'inici del tractament.
- En cas que el pacient necessiti tractar més de 4 episodis al dia, cal reavaluar la pauta analgèsica basal.
- FPSN no s'ha comparat directament, en assajos clínics fase III, enfront d'altres presentacions de fentanil amb la mateixa indicació.

**Paraules clau:** fentanil, administració nasal, dolor irruptiu oncològic.

INFORME  
D'AVALUACIÓ  
COMPARADA I  
DICTAMEN  
PHF-APC\*

N.11/2013

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Pecfent® 100 mcg/polvorització i 400 mcg/polvorització (presentacions d'1 a 4 flascons). Archimedes Development UK

### EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Propilhidroxibenzoat (E-216)

### CODI ATC

N02AB03

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Novembre 2010

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica d'estupefaents.

### DATA D'AVALUACIÓ

Març 2013

\* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

## Lloc en la terapèutica

El dolor irruptiu (DI) es considera com una exacerbació transitòria de dolor, que es manifesta de forma espontània o associada a un desencadenant, en pacients que presenten dolor crònic establitzat i adequadament controlat amb el tractament de base. Mostra gran variabilitat a la seva presentació, però en general es caracteritza per: inici ràpid en forma de pics (3-5 minuts), intensitat de moderada a intensa, durada mitjana de 30 minuts (1 minut - 4 hores) i freqüència d'1 a 4 episodis/dia.

El principal tractament recomanat pel DI, consisteix en l'administració de dosis suplementàries d'opioides, en addició al tractament pautat de base. La medicació de rescat s'utilitza a demanda i de forma protocol·litzada, sempre amb una freqüència màxima predeterminada. Els fàrmacs ideals per tractar el DI han de complir: elevada potència analgèsica, inici d'acció ràpid (10 minuts o menys), curta durada de l'efecte, efectes secundaris mínims, i fàcil administració (còmode, no invasiu i autoadministrable).

El fàrmac més utilitzat en el tractament del DI és la morfina per via oral (dosi recomanada: 1/6 de la dosi total diària). També s'utilitzen altres opiacis com fentanil oral transmucosa i oxicodona d'acció ràpida<sup>1,2</sup>. La guia NICE 2012<sup>3</sup> sobre l'ús d'opioides potents en cures pal·liatives recomana que el tractament d'elecció del DI en pacients ja tractats amb morfina oral sigui morfina oral d'alliberament immediat. Segons les recomanacions del NICE, en aquests pacients no s'hauria d'utilitzar fentanil d'acció ràpida com a tractament de primera elecció.

A la pràctica clínica habitual és freqüent utilitzar l'estratègia de rotació d'opioides (canvi a un altre antagonista opioide o a una altra ruta d'administració) amb la finalitat de mantenir l'efecte analgèsic i reduir la toxicitat.

Fentanil és un analgèsic opioide d'alta potència, amb gran experiència d'ús. El seu perfil d'eficàcia i efectes adversos és ben conegut. Està comercialitzat en diverses formes galèniques: comprimits sublinguals, comprimits bucals, pegats i dos preparats en esprai nasal. La gran varietat de presentacions galèniques afavoreix la individualització dels tractaments però presenta l'inconvenient que, donat que aquestes

presentacions no són intercanviables entre si, poden donar lloc a errors de medicació.

Fentanil pectina esprai nasal (FPSN) és la segona presentació de fentanil per a administració intranasal. Després de la seva administració, la seva formulació galènica provoca la formació d'un gel a nivell de la mucosa nasal, a partir del qual difon el principi actiu. S'ha comparat amb morfina oral en pacients que prèviament havien mostrat resposta a FPSN. Es van observar diferències en la intensitat del dolor als 15 minuts, si bé la diferència absoluta entre ambdós tractaments es considera d'escassa rellevància clínica. En altres variables d'interès, com la diferència als 10 minuts, no es van trobar diferències respecte a morfina. El perfil de reaccions adverses de fentanil va ser similar al de la resta dels opioides, sent les més freqüents vòmits, somnolència, deshidratació i nàusees<sup>4</sup>. Actualment no hi ha estudis que comparin directament les dues formulacions nasals.

**Fentanil pectina esprai nasal és una altra forma galènica d'administració de fentanil per al DI. No ha mostrat avantatges clínics enfront de l'administració de morfina oral d'alliberament immediat. Requereix titulació de dosi a l'inici del tractament i no és intercanviable de manera directa amb les altres presentacions de fentanil utilitzades per al tractament del DI. Es recomana seguir utilitzant les opcions terapèutiques actualment disponibles.**

# Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

## Indicacions aprovades<sup>5</sup>

El citrat de fentanil està indicat per al tractament del DI, en adults que estan rebent tractament de manteniment amb opioïdes\* per al dolor crònic oncològic. El dolor irruptiu és una exacerbació transitòria del dolor que es produeix sobre un dolor de base persistent controlat per altres mitjans.

## Mecanisme d'acció<sup>5</sup>

Fentanil és un analgèsic opioïde amb afinitat fonamentalment pel receptor  $\mu$  dels opioïdes que actua com agonista pur, i amb baixa afinitat pels receptors d'opioïdes  $\delta$  i  $\kappa$ . L'acció terapèutica principal és l'analgèsia i la sedació.

## Dades farmacocinètiques<sup>5</sup>

Fentanil s'absorbeix molt bé a través de la mucosa nasal i més lentament per via digestiva. S'uneix a proteïnes plasmàtiques al voltant d'un 80-85%. Es metabolitza en fetge pel citocrom CYP3A4. Més del 90% s'elimina com a metabòlits inactius. S'excreta principalment en orina.

Es diferencia de l'altra presentació de fentanil nasal en que el sistema d'administració del fàrmac permet polvoritzar el producte a la zona frontal de la cavitat nasal com una vaporització fina de microgotes, que es gelifiquen al entrar en contacte amb els ions de calci presents a la mucosa nasal. Fentanil es difon des del gel i s'absorbeix a través de la mucosa nasal. Això permet una absorció ràpida (T<sub>màx</sub> curt, 15 minuts), controlant la C<sub>màx</sub>, evitant el degoteig nasal i la deglució del medicament<sup>6,7</sup>.

## Posologia i forma d'administració<sup>5</sup>

Abans d'ajustar la dosi de fentanil nasal, s'ha de confirmar que el dolor de base persistent està controlat mitjançant teràpia crònica amb opioïdes i que el pacient no presenta més de 4 episodis de DI al dia.

S'ha de realitzar la titulació de la dosi a l'inici del tractament, fins i tot en pacients que ja estaven rebent tractament amb fentanil d'alliberament immediat (incloses formulacions nasals), donat que poden existir diferències substancials en el perfil farmacocinètic de les diverses presentacions, la qual cosa produeix diferències clínicament importants en la velocitat i grau d'absorció del fàrmac.

La dosi inicial és sempre de 100 mcg (una polvorització) administrada per via intranasal i s'ha d'ajustar fins a aconseguir una "dosi mínima eficaç". Es considera una dosi eficaç aquella que proporciona una analgèsia adequada sense causar reaccions adverses excessives o intolerables durant 2 episodis de DI tractats consecutivament. L'eficàcia d'una dosi determinada s'ha d'avaluar durant el següent període de 30 minuts.

Una presa de FPSN pot consistir en una o dues polvoritzacions, utilitzant sempre la mateixa concentració (100 mcg o 400 mcg). Les dosis possibles per presa són: 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg o 800 mcg, segons presentació utilitzada i nombre de polvoritzacions. Si es necessiten dos polvoritzacions, aquestes s'hauran de realitzar en diferents fosses nasals. Durant l'administració, es recomana que el pacient estigui assegut, principalment per evitar marejos.

Han de passar almenys 4 hores entre cada administració i els pacients no han de prendre més de 4 preses al dia. En els pacients que presentin de manera constant més de 4 episodis de DI al dia, pot ser necessari revisar la dosi d'opioïdes utilitzada en el tractament de base.

El dispositiu s'ha d'encebar abans del primer ús; si passen més de cinc dies s'ha de tornar a encebar polvoritzant una vegada. Cal rebutjar l'envàs als 60 dies de la seva obertura.

\*Es consideren pacients en tractament de manteniment amb opioïdes aquells que reben:  $\geq 60$ mg /dia morfina oral;  $\geq 25$ mcg/h fentanil transdèrmic;  $\geq 30$ mg/dia oxicodona;  $\geq 8$ mg/dia hidromorfona; o una dosi equianalgèsica d'un altre opioïde, durant una setmana o més.

## Dades d'eficàcia

En l'informe de l'EMA<sup>8</sup> es recullen 3 assajos principals: 2 assajos doble cec<sup>4,9</sup> i un tercer assaig obert<sup>10</sup>. (Taula 1 i Annex 1).

Taula 1. Característiques dels assajos principals d'eficàcia

	Disseny	Grup control	Durada	Objectiu fase doble cec	Població
Ref. 9	ACA, fase III, multicèntric, doble cec, i de disseny creuat.	Placebo.	8 setmanes.	Tractament de 10 episodis de DI per pacient: 7 amb la dosi eficaç de FPSN i 3 amb placebo.	Pacients adults amb càncer, en tractament crònic amb opioides amb una pauta equivalent o superior a 60 mg/dia de morfina oral, que presentessin entre 1 i 4 episodis de DI moderat o greu. Es van excloure pacients amb dolor basal no controlat o en escalada.
Ref. 4	ACA, fase III, multicèntric, doble cec, i de disseny creuat.	Morfina d'alliberament immediat*.	8 setmanes.	Tractament de 10 episodis de DI per pacient: 5 amb la dosi eficaç de FPSN i 5 amb morfina.	

DI: dolor irruptiu; ACA: assaig clínic aleatoritzat; FPSN: fentanil pectina esprai nasal.

\* Dosi: 1/6 de la dosi total diària de morfina (o equivalent) o aquella identificada prèviament pel pacient com a dosi eficaç.

En l'assaig obert es van incloure pacients nous i procedents dels assajos doble cec amb l'objectiu d'avaluar la tolerància, acceptabilitat i seguretat de FPSN a llarg termini.

La intensitat del dolor (PI) es va mesurar segons una escala d'11 punts (0= sense dolor i 10= el pitjor dolor possible) i l'alleujament del dolor (PR) es va mesurar segons una escala de 5 punts (0= cap alleujament i 4= alleujament complet). Els pacients anotaven en un diari la PI i el PR als 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minuts. Totes les anàlisis es van basar en les valoracions subjectives dels pacients.

Els dos estudis de fase III van comptar amb una fase oberta de titulació de dosi. Només els pacients en els quals s'aconseguia una "dosi eficaç" de FPSN (entre 100 mcg i 800 mcg per episodi) entraven a la fase doble cec. La dosi eficaç es va definir com la dosi necessària per aconseguir el control de 2 episodis consecutius de DI sense efectes adversos. Per tant, els pacients que passaven a la fase d'eficàcia es poden considerar responedors i amb bona tolerància al tractament amb fentanil. Això pot donar lloc al fet que tant l'efecte del tractament com la taxa de resposta siguin millors que el que succeeix a la pràctica habitual.

### Eficàcia de fentanil intranasal enfront de placebo<sup>9</sup>

Es va realitzar un estudi comparatiu enfront de placebo, en el qual van participar 114 pacients, dels quals només 83 van entrar a la fase doble cec d'eficàcia i 76 van completar l'assaig.

La variable principal d'eficàcia va ser la suma mitjana de la diferència de la PI als 30 minuts de l'administració (SPID 30). Els objectius secundaris van ser, entre d'altres, l'inici d'acció de FPSN (definit com el temps en el qual

s'aconseguia un reducció de la PI  $\geq 1$  punt) i el temps fins a l'obtenció d'un alleujament del dolor clínicament rellevant (reducció de la PI  $\geq 2$  punts). D'acord amb els revisors de l'European Medicines Agency (EMA) la variable principal és conservadora i, considerant la indicació del fàrmac, la variable adequada hauria d'haver estat la diferència a la PI (PID) als 10 o als 15 minuts. Malgrat això, els resultats de les variables secundàries, als 5 i 10 minuts, mostren un inici d'acció adequat.

La diferència en la SPID30 va ser de 6,57 per FPSN i de 4,45 en el grup de placebo (diferència 2,12; IC95% 1,21-3,03;  $p < 0,0001$ ). El resultat de SPID va ser estadísticament significatiu i favorable a FPSN des dels 10 als 60 minuts, però no ho va ser als 5 minuts. El percentatge de pacients amb reduccions de PI  $\geq 1$  punts va ser superior a partir dels 10 minuts (FPSN=56,2% i placebo=38,4%;  $p < 0,01$ ). El 49% dels pacients tractats amb FPSN van presentar un alleujament del dolor rellevant als 15 minuts ( $p < 0,001$ ). Els resultats de la resta de variables secundàries van ser consistents amb els de l'anàlisi principal<sup>11</sup>.

### Eficàcia de fentanil intranasal enfront de morfina oral<sup>4</sup>

Es va realitzar un estudi comparatiu enfront de morfina oral, de 8 setmanes de durada en el qual van participar 110 pacients, dels quals 84 van entrar a la fase d'eficàcia i 79 van completar l'estudi.

La variable principal d'eficàcia va ser la diferència mitjana en la PI als 15 minuts de l'administració (PID15). Per avaluar el començament de l'acció es va analitzar el percentatge de pacients que van presentar una reducció  $\geq 1$  punt en la PI o en el PR  $\geq 1$  als 5, 10,

15, 30, 45 i 60 minuts. L'inici de l'alleujament del dolor clínicament rellevant es va analitzar avaluant el percentatge d'episodis amb reduccions de 2 o més punts o del 33% o superior en la PI o la SPID.

15 minuts després de l'administració, la mitjana de la puntuació PID (PID15) per als episodis tractats amb FPSN va ser superior que la PID per als episodis tractats amb morfina d'alliberament immediat (3,02 vs 2,69, respectivament;  $p=0,0396$ ). La diferència observada (0,33) va ser estadísticament significativa però no es

considera clínicament rellevant. Els resultats de la PID observada als 10 minuts (variable secundària) no van ser estadísticament significatius.

Les principals limitacions de l'únic assaig enfront de comparador actiu són: la curta durada de l'assaig (8 setmanes, de les quals només 3 van correspondre a tractament doble cec), i el fet que als pacients del grup morfina se'ls va administrar 1/6 de la dosi basal, sense ajust de dosi, mentre que en el cas de fentanil hi ha una fase específica de titulació de dosi.

## Dades de seguretat

L'evidència sobre la seguretat de fentanil pectina nasal procedeix dels 2 assajos pivotals i d'un estudi obert de 16 setmanes de durada (objectius de seguretat, tolerabilitat i acceptabilitat a llarg termini)<sup>4,9,10</sup>.

En l'assaig enfront de placebo<sup>9</sup> un 33,3% del total de pacients que van entrar a la fase de titulació de dosi van abandonar l'estudi. El 6% dels pacients van abandonar per efectes adversos i el 7% per falta d'eficàcia. A l'assaig enfront de morfina<sup>4</sup> les pèrdues van ser del 24%, els abandonaments per efectes adversos van ser del 6% i per falta d'eficàcia del 5%. Es van notificar més efectes adversos en el grup de FPSN que en el de morfina, i el percentatge va ser superior amb les dosis de 400 i 800 mcg de FPSN. En ambdós estudis els efectes adversos registrats més freqüentment van ser propis dels opioïdes (vòmits, somnolència, deshidratació i nàusees), i de gravetat lleu a moderada.

Es van declarar 14 efectes adversos greus (12 en el grup de FPSN i 2 en el grup morfina) en 8 pacients (6 pacients del grup FPSN i 2 del grup morfina) i 6 morts durant l'estudi. La majoria d'aquests esdeveniments es van considerar no relacionats amb el fàrmac. Una de les morts es va classificar com possiblement relacionada amb l'administració de FPSN (insuficiència circulatòria, hipotensió, anúria).

Finalment, es va realitzar un estudi per avaluar la seguretat, tolerabilitat i acceptabilitat del FPSN a les 16 setmanes de tractament. Es van reclutar 403 pacients, 356 van entrar a la fase de tractament i 110 van completar l'estudi. Els pacients procedien de l'estudi amb placebo (18,5%), de l'estudi enfront de morfina (15,7%), o eren nous (65,7%).

El 24,6% dels pacients van presentar efectes adversos relacionats amb el medicament, de lleus a moderats i típics dels opioïdes (Annex 2). La major incidència d'efectes adversos va succeir amb la dosi de 800 µg.

20 pacients van abandonar el tractament a causa de reaccions adverses (9 relacionades amb el medicament). En relació a la seguretat nasal, els efectes adversos van ser lleus, autolimitats i milloraven amb la utilització del fàrmac. Menys d'un 1% dels pacients van abandonar els estudis a causa de reaccions adverses nasals. No es va detectar associació entre FPSN i efectes adversos nasals durant els 4 mesos de seguiment<sup>10</sup>.

En tots els casos, el curt període de temps entre els episodis tractats i l'existència d'un tractament de base amb opioïdes constitueixen una limitació important en l'avaluació de la seguretat.

### Reaccions adverses<sup>5</sup>

FPSN presenta les reaccions adverses típiques dels opioïdes. Les reaccions adverses més greus són: depressió respiratòria, depressió circulatòria, hipotensió i xoc. Les reaccions adverses més freqüents notificades amb FPSN van ser: desorientació, disgèusia, marejos, somnolència, cefalea, epistaxi, rinorrea, molèsties nasals, vòmits, nàusees, restrenyiment i pruija.

(La relació completa de les reaccions adverses notificades es pot consultar a la fitxa tècnica del producte).

**Tolerància nasal:** No va haver-hi canvis clínics. Al final de l'última visita,  $\leq 5,7\%$  dels pacients van declarar pruija/esternuts, formació de crostes/sequedat nasal, mala ventilació/bloqueig nasal, tos, mal de coll, coïssor/desconfort, sagnat nasal o degoteig nasal anterior d'intensitat lleu. En un cas es van notificar problemes greus amb el sabor. El percentatge de pacients que van declarar algun d'aquests efectes d'intensitat lleu a moderada abans de l'inici de l'ús del fàrmac en estudi ( $\leq 10,7\%$ ) va disminuir al final de l'estudi ( $\leq 7,3\%$ ). No va haver-hi diferències estadísticament significatives entre FPSN i morfina (placebo nasal) en cap paràmetre subjectiu nasal de tolerabilitat.



## Contraindicacions<sup>5</sup>

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Ús en pacients que anteriorment no han rebut tractament amb opioides.
- Depressió respiratòria greu o trastorns pulmonars obstructius greus.

## Precaucions

- Depressió respiratòria: igual que altres opioides potents, l'ús de fentanil té risc de depressió respiratòria clínicament significativa. L'ús simultani de depressors del sistema nerviós central pot augmentar el risc de depressió respiratòria.
- Malaltia pulmonar crònica: en aquests pacients fentanil pot causar reaccions adverses més greus. Els opioides poden reduir la mobilitat respiratòria i augmentar la resistència de les vies respiratòries.
- Augment de la pressió intracranial: s'ha d'administrar amb molta precaució als pacients que poden ser especialment sensibles als efectes intracranials de la retenció de CO<sub>2</sub> (ex. indicis d'augment de la pressió intracranial o alteració de la consciència). Els opioides poden emascarar l'evolució clínica de pacients amb una lesió intracranial.
- Cardiopaties: pot produir bradicàrdia i cal administrar amb precaució als pacients amb bradiarítmies preexistents.
- Potencial d'abús i tolerància: l'administració repetida d'opioïdes pot produir tolerància i dependència física o psicològica. Malgrat això, l'addicció iatrògena després de l'ús terapèutic dels opioïdes és rara.
- Malalties nasals: si el pacient pateix episodis recurrents d'epistaxi o molèsties nasals mentre utilitza FPSN, cal plantejar una altra forma d'administració per al tractament del DI.
- FPSN conté propilhidroxibenzoat (E216). En alguns pacients això pot causar reaccions al·lèrgiques (possiblement retardades) i, excepcionalment, broncospasmes (si el producte no s'administra correctament).

## Interaccions amb aliments i medicaments<sup>5</sup>

- Administració concomitant amb inductors del CYP3A4 (ex. rifampicina, dexametasona, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital): pot disminuir la seva eficàcia.

- Administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 (ex. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina i nelfinavir) o amb inhibidors moderats del CYP3A4 (ex. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, suc d'aranja i verapamil): pot produir un augment de les concentracions plasmàtiques de fentanil, la qual cosa pot causar reaccions farmacològiques adverses greus i fins i tot depressió respiratòria mortal.
- L'ús simultani d'altres depressors del sistema nerviós central (opioïdes, sedants o hipnòtics, anestèsics generals, fenotiazines, tranquil·litzants, relaxants del múscul esquelètic, antihistamínics sedants i alcohol) pot produir efectes depressors additius.
- Inhibidors de la monoaminoxidasa (MAO) administrats en els 14 dies anteriors: s'ha descrit una potenciació intensa i impredecible pels inhibidors de la MAO amb els analgèsics opioïdes.
- L'ús simultani d'agonistes o antagonistes parcials dels opioïdes (ex. buprenorfina, nalbufina, pentazocina): pot induir símptomes d'abstinència en els pacients dependents dels opioïdes.
- L'ús simultani de descongestionants vasoconstrictors com oximetazolina per via nasal disminueix l'absorció de FPSN.
- S'ha d'evitar l'administració per via nasal d'altres tractaments durant els 15 minuts posteriors a l'administració de FPSN.

## Utilització en grups especials<sup>5</sup>

**Pacients pediàtrics:** no s'ha establert encara la seguretat i eficàcia de PecFent en nens menors de 18 anys. No hi ha dades disponibles.

**Insuficiència renal i hepàtica:** FPSN s'ha d'administrar amb precaució als pacients amb insuficiència hepàtica o renal, i en cas d'intensitat moderada o greu, cal tenir una cura especial durant el procés d'ajust de la dosi. S'ha de posar atenció especial als pacients amb hipovolèmia o hipotensió.

**Embaràs:** no existeixen dades suficients sobre l'ús de fentanil durant l'embaràs, per la qual cosa no s'ha d'utilitzar, llevat que sigui clarament necessari. Després d'un tractament de llarga durada, fentanil pot produir síndrome d'abstinència en el nounat.

**Lactància:** Fentanil s'excreta per la llet materna i pot causar sedació i depressió respiratòria en el lactant. Les dones que alleten no han d'utilitzar fentanil i no s'ha de reiniciar la lactància materna fins almenys 48 hores després de l'última administració de fentanil.

## Costos

El cost del tractament dependrà de la dosi que necessiti el pacient per obtenir una analgèsia eficaç.

### Cost incremental

A la **taula 2** es presenten els costos del tractament amb FPSN, dels comparadors de referència (fentanil oral transmucosa i morfina oral d'alliberament immediat) així com de l'altra presentació disponible de fentanil nasal. Per al càlcul del cost s'ha considerat la pauta d'inici i

la posologia màxima autoritzada per a cadascun dels fàrmacs. S'han seleccionats les presentacions de cada fàrmac que proporcionen un major nombre d'unitats de dosificació i, per tant, un cost inferior per dosi.

**Taula 2. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013.**

	Fentanil pectina esprai nasal (FPSN)	Fentanil nasal	Fentanil oral transmucosa			Morfina d'alliberament immediat
Presentació	Pecfent® 100 mcg 32 polv. (4 flascons)  Pecfent® 400 mcg 32 polv. (4 flascons)	Instanyl® 50 mcg 40 polv.  Instanyl® 100 mcg 40 polv.  Instanyl® 200 mcg 40 polv.	Actiq® 200 mcg 30 comp.  Actiq® 400 mcg 30 comp.  Actiq® 600 mcg 30 comp.  Actiq® 800 mcg 15 comp.  Actiq® 1.200 mcg 15 comp.  Actiq® 1.600 mcg 15 comp.	Effentora® 100 mcg 28 comp.  Effentora® 200 mcg 28 comp.  Effentora® 400 mcg 28 comp.  Effentora® 600 mcg 8 comp.  Effentora® 800 mcg 28 comp.	Abstral® 100 mcg 30 comp.  Abstral® 200 mcg 30 comp.  Abstral® 400 mcg 30 comp.  Abstral® 600 mcg 30 comp.  Abstral® 800 mcg 30 comp.	Sevredol® 10 mg 12 comp.  Sevredol® 20 mg 12 comp.
Preu envàs (PVP)*	227,13 227,13	325,01 325,01 325,01	245,84 245,84 245,84 146,52 146,52 146,52	218,97 218,97 218,97 218,97 218,97	231,2 231,2 231,2 231,2 231,2	2,54 3,67
Preu unitari	7,10	8,12	8,17 (dosi 200-600mcg)  9,77 (dosi 800-1600 mcg)	7,82	7,71	0,21  0,31
Posologia	100-800 mcg/episodi (màx. 4 episodis/dia)	50-400 mcg/episodi (màx. 4 episodis/dia)	200-1600 mcg/episodi (màx. 4 episodis/dia)	100-800 mg/episodi (màx. 4 episodis/dia)	100-800 mg/episodi (màx. 4 episodis/dia)	10-20 mg/4h (incrementar segons necessitat)
Cost episodi DI	7,10-14,20	8,12-16,24	8,17-9,77	7,82	7,71	0,21-0,31
Cost dia (1-4 episodis DI)	7,10-56,8	8,12-64,96	8,17-39,07	7,82-31,28	7,71-30,83	0,21-1,84

Abreviatures: comp.: comprimits; DI: dolor irruptiu; polv.: polvoritzacions

\* PVP IVA, consultat en Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut, 26 de Febrer 2013

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

La recerca bibliogràfica d'informes d'avaluació d'altres agències avaluadores ha identificat dos informes procedents del Regne Unit, un d'ells realitzat pel Scottish Medicines Consortium (SMC) escocès i un altre per l'All Wales Medicines Strategy Group.

En el cas del SMC, únicament s'accepta el seu ús dins del National Health Service de forma restringida, a aquells

pacients que no poden rebre tractament amb opioides de vida curta per via oral. En aquests pacients, FPSN és una alternativa a altres formulacions de fentanil<sup>12</sup>. En canvi, a l'informe d'avaluació gal·lès, s'accepta el seu ús per a la indicació autoritzada de tractament del dolor irruptiu en adults que ja estan rebent tractament de base amb opioides per al tractament del dolor crònic oncològic<sup>13</sup>.

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre fentanil nasal i els comparadors morfina oral d'alliberament immediat i fentanil transmucosa. No existeix cap assaig clínic que avalui directament Pecfent® enfront d'altres formes galèniques d'administració de fentanil.

### 1. Eficàcia

FPSN ha demostrat reduir la intensitat del dolor als 15 minuts en comparació amb morfina en un únic estudi. Malgrat que les diferències entre grups van ser estadísticament significatives (diferència 0,33 punts), no es consideren rellevants per a la pràctica clínica. El nombre de pacients inclosos als estudis va ser baix.

En ser un fàrmac destinat al tractament del dolor irruptiu, seria desitjable un ràpid inici de l'acció. No es van observar diferències significatives als 5 minuts de l'administració.

Els pacients van necessitar medicació de rescat als 60 minuts de l'administració en un 3,0% amb FPSN, enfront d'un 3,8% amb morfina.

**Conclusió:** similar.

### 2. Seguretat

Els pacients que van rebre FPSN en els estudis eren tolerants i responien al tractament. Fentanil té una àmplia experiència d'ús i els seus efectes adversos són àmpliament coneguts. El perfil de reaccions adverses és similar al de la morfina.

L'envàs de FPSN permet comprovar la dosificació de forma tàctil, audible i visual. També té un mecanisme que indica que ja s'ha arribat a les 8 dosis i cal rebutjar l'envàs.

**Conclusió:** similar.

### 3. Pauta

És necessari realitzar un ajust individual de dosi (titulació) abans d'iniciar el tractament amb FPSN per calcular la dosi eficaç (fins i tot en pacients pretractats amb altres presentacions de fentanil).

La via d'administració intranasal podria ser una alternativa en pacients en els quals existeixin impediments per utilitzar la via oral, per exemple pacients amb mucositis.

**Conclusió:** similar.

A la **taula 3** es mostra una comparativa de les principals característiques galèniques, farmacocinètiques i posològiques de les diferents presentacions de fentanil transmucosa disponibles, obtingudes a partir de les fitxes tècniques de les diferents especialitats.



Taula 3. Comparativa d'aspectes galènics, farmacocinètics i posològics entre les diferents presentacions de fentanil transmucosa autoritzades per al tractament del dolor oncològic irruptiu

	Actiq®	Effentora®	Abstral®	Instanyl®	Pecfent®
Forma farmacèutica	Comprimet per llepar amb aplicador bucal integrat	Comprimet bucal	Comprimet sublingual	Solució per a polvorització nasal	Solució per a polvorització nasal
Temps fins a l'inici de l'acció	15 min	10 min	10 min	ND	ND
Cmàx (ng/mL)	0,39-2,51	1,02 ± 0,42	0,2-1,3	0,35-1,2	0,35-1,55
Tmàx (min)	20-40	46,8 (20-240)	22,5-40	12-15	15-21
Biodisponibilitat absoluta	50%	65%	54%	89%	ND
Temps fins a la segona dosi	30 min*	30 min	15-30 min	10 min	NA
Requereix titulació	Si	Si	Si	Si	Si
Requereix saliva	Si	Si	Si	No	No

\* A partir de l'inici de l'administració de la primera unitat; ND: no disponible; NA: no aplica

#### 4. Cost

**Conclusió:** inferior a altres presentacions de fentanil nasal, superior a altres presentacions de fentanil i a morfina oral d'alliberament immediat.

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Fentanil pectina esprai nasal és una altra forma galènica d'administració de fentanil pel DI. No ha mostrat avantatges clínics enfront de l'administració de morfina oral d'alliberament immediat. Requereix titulació de dosi a l'inici del tractament i no és intercanviable de forma directa amb les altres presentacions de fentanil utilitzades per al tractament del DI. Es recomana continuar utilitzant les opcions terapèutiques actualment disponibles.

## Annex I. Taules d'evidència

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p / intervals de confiança)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 9</b> Portenoy RK et al, on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray Study 043 Investigators Group. Pain 2010;151(3):617-24</p> <p>Finançat per Archimides</p> <p>NCT00459277</p>	<p>Estudi aleatoritzat, multicèntric, creuat, doble cec, controlat amb placebo.</p> <p><b>Objectiu principal:</b> Comparar l'eficàcia i seguretat de FPSN enfront de placebo per tractar el dolor irruptiu en pacients oncològics.</p> <p><b>Durada màxima fase doble cec:</b> 21 dies</p> <p>Anal·lisi per ITT.</p>	<p>114 pacients van entrar a la fase oberta de titulació, 83 pacients van ser aleatoritzats, 76 pacients van completar l'estudi. Tres d'aquests pacients no van poder ser analitzats per intenció de tractar.</p> <p>mITT = 73 pacients</p> <p><b>Intensitat mitjana del dolor a l'inici:</b> PI FPSN = 6,89 PI placebo = 6,96</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients ≥18 anys amb càncer, tractats amb almenys 60 mg de morfina o equivalent al dia per al dolor del càncer, i amb una mitjana d'1-4 episodis al dia de DI moderat o greu a un mateix lloc. Si presenta dolor a més d'una localització, només es considerarà una localització.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Pacients sense pauta estable o dolor no relacionat amb el càncer; intolerància a fentanil o a d'altres opioides; història d'alcoholisme o abús de substàncies; tractament amb IMAO o amb radioteràpia, o amb algun fàrmac en investigació en els 30 dies previs. L'ús combinat amb fàrmacs o intervencions que puguin actuar sobre el dolor s'ha de suspendre a la fase de doble cec excepte si s'aconsegueix una dosi estable durant 2-3 setmanes abans de l'estudi. Pacients amb alguna malaltia o medicació que alteri la mucosa nasal.</p>	<p>FPSN: 100-800g Placebo nasal</p> <p>-No es podien tractar més de 4 episodis de DI al dia -Esperar almenys 4 hores entre dosis. -S'admet medicació de rescat als 30 minuts. -No es permetia una segona dosi.</p>	<p><b>Variable principal:</b> SPID 30</p> <p><b>Variables secundàries</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SPID 10</li> <li>• SPID 15</li> <li>• SPID 45</li> <li>• SPID 60</li> <li>• PI 5</li> <li>• PI 10</li> <li>• PI 15</li> <li>• PI 30</li> <li>• PI 45</li> <li>• PI 60</li> <li>• PID 5</li> <li>• PID 10</li> <li>• PID 15</li> <li>• PID 30</li> <li>• PID 45</li> <li>• PID 60</li> <li>• PR i TOTPAR</li> </ul> <p>Inici de la analgèsia com el temps quan passa una reducció ≥1 punt en el PI.</p> <p>Alleujament del dolor clínicament "important" definit com una reducció de PI ≥2 punts.</p> <p>% episodis de DI que van necessitar rescat durant 60 minuts.</p>	<p>FPSN = 6,57 ± 4,99 placebo = 4,45 ± 5,51 Diferència = 2,12 ± 3,91 IC 95% = 1,21-3,03</p> <p><b>SPID</b> Totes les mesures van ser estadísticament significatives i més altes pels episodis tractats amb FPSN des dels 10 fins als 60 minuts.</p> <p><b>PI</b> Els valors mitjans van ser millors i estadísticament significatius per FPSN des dels 5 minuts i es van mantenir millors fins als 60 minuts.</p> <p><b>PID</b> La tendència mitjana va ser estadísticament significativa i millor per FPSN des dels 10 minuts fins als 60 minuts. La tendència favorable a FPSN va començar als 5 minuts.</p> <p><b>PR i TOTPAR</b> Significatiu des dels 10 minuts.</p> <p><b>% pacients reducció PI ≥1</b> Significatiu des dels 10 minuts: FPSN = 56,2% Placebo = 38,4% P &lt; 0,01</p> <p><b>Anàlisi per episodi, alleujament ≥1 punt</b> Diferències significatives als 5, 10 i 15 minuts. 5 minuts FPSN = 33% P &lt; 0,05</p> <p><b>Medicació de rescat als 60 minuts</b> FPSN = 9,4% Placebo = 20% P &lt; 0,001</p> <p><b>Total d'EA</b> FPSN = 58 (51,3%) Placebo = 4 (5,1%)</p> <p><b>EA greus = 14 en 9 pacients</b> FPSN = 8 placebo = 6 Només 1 EA greu amb FPSN va ser considerat relacionat amb el fàrmac.</p> <p><b>Morts = 8</b> Cap de les morts va ser considerada relacionada amb el fàrmac.</p> <p><b>Abandonaments per EA = 9 pacients</b> FPSN = 8 Placebo = 1 Pèrdues = 33,3%</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatoritzat: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Emmascarament: 1</p>

DI: Dolor irruptiu; EA: Efectes adversos; FPSN: Fentanil pectina esprai nasal; ITT: intencion-to-treat; mITT: modified intencion-to-treat; PI X: Intensitat del dolor als X minuts; PR: Alleujament del dolor; PR X: Alleujament del dolor als X minuts; PID X: Diferència en la intensitat del dolor des de l'inici fins X minuts; SPID O-X: Suma de les diferències d'intensitats (SPID) mesurada en l'interval de O-X minuts; TOTPAR: Total Pain Relief.

\* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

## Annex I. Taules d'evidència

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p / intervals de confiança)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 4</b> 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>Finançat per Archimides. NCT00589823</p>	<p>Estudi aleatoritzat, multicèntric, doble cec/doble simulació, creuat, que compara FPSN amb morfina oral d'alliberament immediat.</p> <p><b>Objectiu principal:</b> Comparar l'eficàcia i seguretat de FPSN enfront de morfina oral per tractar el DI en pacients tractats amb opiacis.</p> <p><b>Durada màxima fase doble cec:</b> 21 dies</p>	<p>110 pacients van entrar en la fase oberta de titulació, 84 pacients van ser aleatoritzats, 79 pacients van completar l'estudi i tots van complir els criteris d'intenció de tractar.</p> <p>mITT = 79 pacients</p> <p><b>Intensitat mitjana del dolor a l'inici:</b> PI FPSN = 7,76 PI placebo = 7,56</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients <math>\geq 18</math> anys amb càncer, tractats amb almenys 60 mg/d de morfina o equivalent, que experimenten una mitjana d'1-4 episodis de DI al dia, controlat amb medicació de rescat; capaços (o a través del seu cuidador) d'avaluar el PR, els efectes adversos i la utilització del fàrmac en estudi o de la medicació de rescat.</p> <p>Les dones no havien d'estar embarassades ni podien quedar-se embarassades.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Intolerància als opiacis o al fentanil; dolor incontrolat o que augmenta ràpidament; dolor no relacionat amb el càncer. Pacients amb trastorns de la mucosa nasal o en tractament amb algun fàrmac que pogués alterar el funcionament normal de la mucosa nasal.</p>	<p>79 pacients FPSN i placebo oral/morfina oral i placebo nasal.</p> <p>Disseny estudi creuat, i doble simulació en el qual es tractaven 10 episodis de DI, 5 amb FPSN i altres 5 amb morfina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Total episodis DI tractats = 740</li> <li>• FPSN = 372</li> <li>• Morfina = 368</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPSN: 100-800 mcg</li> <li>• Morfina = 1/6 de la dosi total de morfina oral.</li> </ul> <p>-S'admet medicació de rescat als 30 minuts.</p> <p>-No es permet una segona dosi.</p>	<p><b>Variable principal:</b> PID 15</p> <p><b>Variables secundaries:</b> PI, PID, SPID, PR, TOTPAR mesurat als 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minuts.</p> <p>Ús de medicació de rescat.</p> <p>Anàlisi per ITT.</p>	<p><b>PID 15</b> FPSN = 3,02 <math>\pm</math> 0,21 Morfina = 2,69 <math>\pm</math> 0,18 Diferència = 0,33 IC 95% = 0,302 – 0,358 P &lt; 0,05</p> <p>Totes les mesures des dels 15 als 60 minuts van resultar estadísticament significatives a favor de FPSN.</p> <p><b>PI</b> Va ser menor i estadísticament significativa amb FPSN que amb morfina, als 30 i 60 minuts.</p> <p><b>PR</b> Va ser major, i estadísticament significatiu, després d'administrar FPSN que després d'administrar morfina, als 30 i 60 minuts.</p> <p><b>TOTPAR</b> Va ser significatiu des dels 15 minuts i fins als 60 minuts.</p> <p><b>% episodis amb alleujament del dolor clínicament "important"</b> <b>PI <math>\geq 2</math> punts</b> 10 minuts FPSN = 52,4% Morfina = 45,4% p &lt; 0,05 15 minuts FPSN = 75,5% Morfina = 69,3% p &lt; 0,05 30 minuts FPSN = 86,8% Morfina = 82,9% NS <b>% episodis con PR <math>\geq 2</math></b> 10 minuts FPSN = 39,4% Morfina = 34,8% NS 15 minuts FPSN = 60,2% Morfina = 53,4% p &lt; 0,05 30 minuts FPSN = 82,4% Morfina = 71,4% p &lt; 0,0001 <b>TOTPAR màxim <math>\geq 33\%</math></b> 10 minuts FPSN = 38,0% Morfina = 32,6% NS</p>	<p>Total: 4 punts</p> <p>Aleatoritzat: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 0 Emmascarament: 1</p>

DI: Dolor irruptiu; EA: Efectes adversos; FPSN: Fentanil pectina esprai nasal; ITT: intention-to-treat; PI X: Intensitat del dolor als X minuts; PR X: Alleujament del dolor als X minuts; PID X: Diferència en la intensitat del dolor des de l'inici fins X minuts; SPID 0-X: Suma de les diferències d'intensitats (SPID) mesurada en l'interval de 0-X minuts; TOTPAR: Total Pain Relief.

\* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

## Annex I. Taules d'evidència

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p / intervals de confiança)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					<p>15 minuts FPSN = 52,3% Morfina = 43,5% p &lt; 0,01</p> <p>30 minuts FPSN = 59,8% Morfina = 51,0% p &lt; 0,01</p> <p>45 minuts FPSN = 76,2% Morfina = 64,3% p &lt; 0,001</p> <p>60 minuts FPSN = 83,4% Morfina = 74,9% p &lt; 0,01</p> <p><b>Medicació de rescat</b> Als 60 minuts FPSN = 3,0% Morfina = 3,8% P = 0,57</p> <p><b>Total d'EA</b> FPSN = 25,2% Morfina = 16,3%</p> <p><b>EA greus = 14</b> FPSN = 12 Morfina = 2 La majoria no relacionades amb el medicament.</p> <p><b>Morts en tot l'estudi = 6</b> Només 1 va ser relacionada possiblement amb FPSN.</p> <p><b>Abandonaments per EA</b> FPSN = 2,2% Morfina = 2,5%</p> <p>Pèrdues = 24%</p>	

DI: Dolor irruptiu; EA: Efectes adversos; FPSN: Fentanil pectina esprai nasal; ITT: intencion-to-treat; PI X: Intensitat del dolor als X minuts; PR X: Alleujament del dolor als X minuts; PID X: Diferència en la intensitat del dolor des de l'inici fins X minuts; SPID 0-X: Suma de les diferències d'intensitats (SPID) mesurada en l'interval de 0-X minuts; TOTPAR: Total Pain Relief.

\* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

## Annex I. Taules d'evidència

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida / valors p / intervals de confiança)	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 10</b> 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.</p> <p>Finançat per Archimides.</p>	<p>Estudi multicèntric obert amb FPSN en pacients tractats de forma regular amb opiàcis.</p> <p><b>Objectius:</b> Seguretat, tolerabilitat i acceptabilitat de FPSN.</p> <p><b>Seguretat:</b> Tots els pacients havien rebut almenys 1 dosi.</p> <p><b>Tolerabilitat:</b> Número de abandonaments a causa d'efectes adversos (inclosos efectes nasals).</p> <p><b>Acceptabilitat:</b> Població per intenció de tractar. Pacients que reben almenys 1 dosi de FPSN.</p>	<p>356 pacients van entrar en la fase oberta: Nous = 234 Assaig CP043 = 66 Assaig CP044 = 56</p> <p>Mitjana d'edat = 53,8 ± 12,23 Homes = 53,1% Caucàsics = 53,1%</p> <p>Durada màxima = 16 setmanes.</p> <p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients &gt;18 anys amb càncer, tractats amb almenys 60 mg de morfina al dia o equivalent, per al dolor del càncer, i amb una mitjana d'1-4 episodis al dia de DI moderat o greu. Si té dolor en més d'una localització, només es considerarà una localització.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Pacients amb dolor basal no controlat o que progressa ràpidament. Dolor no relacionat amb el càncer; intolerància a fentanil o altres opioïdes; història d'alcoholisme o abús de substàncies; tractament amb IMAO o amb radioteràpia, o amb algun fàrmac en investigació en els 30 dies previs al començament de l'estudi. Pacients amb algun problema o tractament farmacològic que pugui afectar de forma negativa al normal funcionament de la mucosa nasal.</p>	<p>Estudi obert amb 356 pacients.</p> <p>Es permetia medicació de rescat als 30 minuts</p> <p>Es van tractar 42.227 episodis de DI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FPSN 100µg = 5.338(12,6%)</li> <li>FPSN 200µg = 6.711(15,9%)</li> <li>FPSN 400µg = 13.897(32,9%)</li> <li>FPSN 800µg = 16.281(38,6%)</li> </ul>	<p>Població de seguretat i per a l'anàlisi per ITT (els que almenys han rebuts una dosi de FPSN) = 403 pacients.</p> <p>Anàlisi d'acceptabilitat = 104 pacients que tenen dades d'acceptabilitat i han completat 12 setmanes.</p>	<p>Van completar l'estudi 110 pacients.</p> <p>Episodis tractats amb FPSN = 42.227</p> <p>Necessitat de medicació de rescat als 60 minuts = 6%</p> <p>Abandonaments = 69% Entre les causes més freqüents: Tancament estudi = 26,7% Mort = 16,6%</p> <p><b>Satisfacció amb FPSN:</b> Global Satisfets (68,4%) Molt satisfets (21,7%)</p> <p><b>Començament de l'acció:</b> Satisfets (67,2%) Molt satisfets (22,8%)</p> <p><b>Tolerabilitat:</b> Pacients amb ≥ 1 EA FPSN 800 µg = 20,1% FPSN 400 µg = 13,4% FPSN 200 µg = 9,5% FPSN 100 µg = 11,2%</p> <p><b>Total d'EA = 24,6% pacients</b></p> <p><b>En general, EA lleus a moderats i característics d'opiàcis:</b> Mareig (5,2%) Vòmits (3,7%) Restrenyiment (3,5%) Somnolència (3,5%)</p> <p><b>Abandonaments:</b> Per EA = 5% (20 pacients) Deguts al fàrmac = 45%</p> <p><b>Tolerabilitat nasal:</b> <b>Variables mèdiques</b> No es van produir problemes d'obstrucció nasal, inflamació o canvis en la mucosa nasal, fins i tot després d'un tractament de 4 mesos.</p> <p><b>Variables pacients</b> Un nombre petit de pacients van tenir problemes nasals de lleus a moderats.</p> <p><b>Problemes greus al final de l'estudi:</b> Congestió nasal (1 pacient) Mocs (2 pacients) Mal de coll (1 pacient) Canvis en el sabor (1 pacient)</p>	-

DI: Dolor irruptiu; EA: Efectes adversos; FPSN: Fentanil pectina esprai nasal; ITT: intention-to-treat; PI X: Intensitat del dolor als X minuts; PR X: Alleujament del dolor als X minuts; PID X: Diferència en la intensitat del dolor des de l'inici fins X minuts; SPID 0-X: Suma de les diferències d'intensitats (SPID) mesurada en l'interval de 0-X minuts; TOTPAR: Total Pain Relief.

\* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

## Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		Fentanil pectina nasal	Morfina oral
VALORACIÓ GLOBAL D'EA (Efectes adversos)	EA	25,2%	16,3%
	EA greus	12	2
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	2,2% (6 pacients)	2,5% (2 pacients)
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SI/NO)	NO	No en menors d'1 any
	Ancians (SI/NO)	Precaució	Reduir la dosi
	Embaràs (SI/NO)	NO	NO
	Lactància (SI/NO)	NO	NO
	Insuficiència renal	Precaució	Precaució
	Insuficiència hepàtica	Precaució	Precaució
INTERACCIONS	IMAO	No utilitzar junts ni en els 14 dies previs	No utilitzar junts ni en els 14 dies previs
	Inductors del CYP3A4	Reducció de la eficàcia	No interacció
	Inhibidors potents o moderats del CYP3A4	Augment de les concentracions plasmàtiques	No interacció
	Ús d'oximetazolina	Disminueix l'eficàcia	No interacció
EFECTE DE CLASSE	Vòmits	4,1%	3,8%
	Somnolència	3,3%	1,3%
	Restrenyiment	2,2%	1,3%
	Nàusees	2,2%	1,3%
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		Potencial d'abús	Potencial d'abús
PLA DE RISCOS		Pla de l' EMA	Sense informació





## BIBLIOGRAFIA

1. 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° 2006/08.
2. Tratamiento del dolor irruptivo. Boletín Terapéutico Andaluz; 2011,27(4)1-4.
3. Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care Of Adults. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); London, U.K. 2012.
4. 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.
5. Fitxa tècnica PecFent®. Laboratoris Archimedes Development Ltd. Nottingham, Regne Unit.
6. Mystakidou K, Panagiotou I and Gouliamos A. Fentanyl Nasal Spray for The Treatment of Cancer Pain. Expert Opinion Pharmacotherapy. 2011;12(10):1653-9.
7. 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.
8. Informe EMA. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment Report for PecFent®.
9. 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. 2010;151(3):617-24.
10. 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.
11. Informe FDA Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022569Orig1s000. Medical Review.
12. Fentanyl 100 microgram/dose and 400 microgram/dose Nasal Spray Solution (PecFent®). Nr. 663/10. Scottish Medicines Consortium.
13. Final Appraisal Recommendation-Advice. Nr. 0911 Fentanyl (PecFent®). All Wales Medicines Strategy Group. July 2011.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENN) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Citrat de Fentanil**. Tractament del dolor irruptiu en adults que ja reben tractament de manteniment amb opioides per al dolor crònic oncològic. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 24925-2013