

FENTANILO CITRATO INTRANASAL

Romero Candela G. Tejada Cifuentes F.
Servicio de Farmacia. GAI Albacete

El fentanilo citrato 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 en adultos que reciben opioides de mantenimiento para el dolor oncológico crónico. Presentan distintos sistemas de pulverización que les confieren diferencias farmacocinéticas, especialmente en su absorción.

INDICACIONES

El citrato de fentanilo está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo (DI) en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico. El DI es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios^{1,2}.

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
- 25 microgramos (μg) de fentanilo transdérmico cada hora o
- 30 mg de oxycodona al día o
- 8 mg de hidromorfona al día o
- una dosis equianalgésica de otro opioide.

POSOLOGIA

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.

Instanyl (citrato de fentanilo): antes de ajustar la dosis, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de DI al día¹.

La concentración inicial deberá ser una dosis de 50 μg en una fosa nasal, ajustando a dosis superiores según sea necesario dentro del rango de concentraciones disponibles (50, 100 y 200 μg). Si no se obtiene la analgesia adecuada, se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos. Cada etapa del ajuste de la dosis (concentración de la dosis) se deberá evaluar en varios episodios.

Pecfent (citrato de fentanilo pectina): la dosis inicial para tratar los episodios de DI es siempre de 100 μg (una pulverización), incluso en los pacientes que ya estaban tomando otros productos que contienen fentanilo para el DI y cambian el tratamiento. Los pacientes deben esperar por lo menos cuatro horas antes de tratar otro episodio de DI. Hay que ajustar a una dosis "eficaz", es decir, aquella con la que se consigue una analgesia adecuada sin causar reacciones adversas excesivas durante dos episodios consecutivos de DI. La eficacia de la dosis debe evaluarse durante los 30 minutos siguientes a la administración. Si fueran necesarias dos pulverizaciones (para administrar 200 ó 800 μg), se utilizará la misma concentración de fentanilo pectina (100 ó 400 μg) y se administrarán en distinta fosa nasal².

El paciente debe reclinar la cabeza 45°, introduciendo la jeringa horizontalmente. El contenido debe ser nebulizado rápidamente en forma de niebla, indicando al paciente que no debe aspirar el contenido³.

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

El fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ .

La superficie de la mucosa nasal está muy vascularizada, es extensa, delgada y altamente permeable, por lo que el citrato de fentanilo por vía intranasal tiene una absorción y un inicio de acción especialmente rápidos. Cinéticamente se caracteriza por un modelo bicompartimental,

con una biodisponibilidad de 50-90% y una variabilidad intersujeto del 30%. El inicio de la analgesia comienza dentro de 2-5 minutos, la t_{max} a los 15 minutos y la duración de la analgesia es dosis-dependiente pero concentraciones plasmáticas superiores a 0,2 ng/mL pueden persistir durante 2-4 horas⁴. En el fentanilo citrato pectina se forma un gel como resultado de la interacción de la pectina con los iones calcio presentes en la mucosa nasal⁵. La formación del gel permite que el fármaco se mantenga más tiempo en la zona de aplicación, aumentando la duración de la acción, sin alterarse el t_{max} . Otros aditivos que se han ensayado para mejorar la absorción han sido chitosán y chitosán-poloxamer 188⁶.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado ensayos frente a placebo, fentanilo oral transmucosa y frente a morfina de liberación inmediata. Los ensayos contaron con una fase de titulación, por lo que solo se incluyeron a los pacientes que respondieron bien inicialmente y toleraron el fármaco.

En el ECA frente a fentanilo oral transmucosa⁷, 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. El 58% de los pacientes tratados con fentanilo nasal y el 30% con fentanilo oral transmucosa necesitaron una segunda dosis. El 7,8% de los pacientes tratados con fentanilo nasal frente al 4,9% con fentanilo oral transmucosa necesitaron medicación de rescate. Los abandonos por efectos adversos fueron similares en ambos grupos: 8,2% con fentanilo nasal y 6,8% con fentanilo oral transmucosa.

En el ECA frente a morfina oral de liberación inmediata^{8,9}, la variable principal fue la diferencia media en la intensidad del dolor a los 15 minutos de la administración. Esta reducción 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, el 97,0% de los episodios tratados con fentanilo nasal y el 96,2% de los tratados con morfina oral no necesitaron medicación de rescate. Las pérdidas fueron del 24%, los abandonos por efectos adversos del 6% y por falta de eficacia del 5%^{10,11}.

SEGURIDAD

El perfil de seguridad del fentanilo nasal no difiere prácticamente de otros opioides, siendo las reacciones adversas más graves: depresión respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión y shock^{1,2}.

No se recomienda el uso en pacientes que han sido tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en los 14 días previos debido a que se ha notificado un aumento grave e impredecible de la potencia analgésica de los opioides con IMAO^{1,2}.

Fentanilo se metaboliza principalmente por medio del sistema isoenzimático humano citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando se administra conjuntamente con agentes que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración conjunta con agentes que inducen la actividad CYP3A4 puede reducir su eficacia. El uso concomitante de fentanilo e inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones adversas graves al fármaco, incluyendo la depresión respiratoria mortal^{1,2}.

LUGAR EN LA TERAPEUTICA

En los últimos años se han introducido nuevas tecnologías y formulaciones de administración de fentanilo que han mejorado el inicio de acción y han reducido la variabilidad inter e intra-paciente. 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. La AEMPS publicó una alerta sobre posibles problemas de prescripción y dispensación entre fentanilos nasales comercializados cuando ambos se administran a dosis de 100 µg/pulverización. Al cambiar entre formulaciones intranasales es esencial volver a realizar un ajuste de la dosis del medicamento nuevo y nunca se debe hacer un cambio de dosis por dosis (mg por mg) ¹².

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. El tiempo hasta el alivio del dolor fue más corto con citrato de fentanilo nasal que con fentanilo oral transmucosa; 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, si bien la diferencia fue de escasa relevancia clínica. No hubo diferencias en los requerimientos de medicación de rescate. En cuanto a la seguridad de fentanilo nasal, los pacientes incluidos

en los ensayos, recibieron tratamiento concomitante con opioides como morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico para el dolor persistente, por lo que la atribución causal a fentanilo nasal es compleja. En general, el perfil de seguridad de fentanilo nasal no parece diferir del de otras formulaciones de liberación inmediata de fentanilo, excepto de los efectos adversos locales relacionados con la vía de administración.

Debe utilizarse con precaución puesto que hay descritos varios casos de reacciones adversas fatales (depresión respiratoria) con este tipo de formulaciones, por las cuales, la FDA ha emitido varias recomendaciones.

No se recomienda su uso en dolores agudos y dolor crónico no oncológicos.

CONCLUSIONES

1. Con los estudios disponibles actualmente podemos concluir que el fentanilo intranasal no supone ningún avance terapéutico en el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.
2. Fentanilo nasal podría ser una ventaja en aquellos pacientes en los que la vía oral no se adecuada (náuseas, vómitos, mucositis, boca seca o xerostomía, siendo esta última de especial relevancia en los pacientes oncológicos).
3. Fentanilo nasal comparte los efectos adversos del resto de opioides. Debido al dispositivo de administración, se identifican riesgos potenciales de sobredosificación y peligro para los niños y el entorno familiar.

Presentaciones: Instanyl® 50,100,200 µg 40 dosis (296,31 €).Pecfent® 100,400 µg 4 envases 8 dosis (227,13 €).

Grupo terapéutico: N02AB derivados fenilpiperidina (analgésicos opiáceos).

Condiciones de dispensación: Receta médica .Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO / DOSIS COMPARATIVO

Fentanilo pectina intranasal (100-400 µg)	7,10 €
Fentanilo Intranasal (50-200 µg)	7,41 €
Morfina oral de liberación inmediata (10/30 mg)	0,19 - 0,58 €
Fentanilo sublingual (100/800 µg)	7,70 €
Fentanilo bucal (200/1600 µg)	6,66 - 8,17 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación Mayo 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Instanyl®. Laboratorio Takeda Pharma S/A
2. Ficha técnica de Pecfent®. Laboratorios Archimedes Development Ltd. Nottingham. Reino Unido
3. Shepherd, M. (2007). Starship Children's Health Clinical Guideline: Intranasal Fentanyl. Auckland, NZ. Retrieved December 15, 2011. Disponible en: <http://www.adhb.govt.nz/starshipclinicalguidelines/old%20site%20as%20at%20nov%202014/intranasal%20fentanyl.htm>
4. Paech MJ, Bloor M, Schug SA. New formulations of fentanyl for acute pain management. *Drugs Today (Barc)*. 2012 Feb; 48 (2): 119-32.
5. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009; 6(5): 543-552.
6. Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetic comparisons of three nasal fentanyl formulations; pectin, chitosan and chitosan-poloxamer 188. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Feb; 48(2):138-45
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Nota Informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Posible confusión en la prescripción y dispensación entre los medicamentos Pecfent e Instanyl. MUH, 3/2013.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@secam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012