



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



REVISIÓN MBE

Intercambiabilidad de opioides y moléculas bioequivalentes

M.D. Rodrigo^{a,*}, J. Herrera^b, C. Busquets^c, C. del Pozo^d y M. López^e

^a Servicio de Anestesiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

^c Servicio de Anestesiología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^d Unidad del Dolor, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^e Servicio de Anestesiología, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, España

Recibido el 8 de enero de 2010; aceptado el 12 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Analgésicos opioides;
Intercambiabilidad;
Moléculas
bioequivalentes;
Marcas y genéricos

Resumen

Ante la alerta creada por dos situaciones que inciden, de manera significativa, en el entorno de la actividad clínica de los médicos que tratan el dolor, y que son: por un lado, la intercambiabilidad de moléculas bioequivalentes y, por el otro, las directrices emitidas por alguna consejería de salud en el fomento del uso de morfina frente a otros opioides como analgésico opioide de primera elección, el Grupo de Trabajo de Opioides de la Sociedad Española del Dolor –considerando que ambas pueden llevar a actuaciones en la práctica clínica que no se ajustan a la evidencia científica disponible– analiza estos dos hechos a partir del informe de experto del Dr. Cecilio Álamo, realizado en mayo de 2009, sobre la intercambiabilidad clínica de opioides potentes. Tras una revisión en profundidad de la bibliografía disponible a nivel nacional e internacional, así como de la posición de instituciones sanitarias europeas, entre otras, la Agencia Francesa del Medicamento y la *Royal Pharmaceutical Society* del Reino Unido, emite las conclusiones siguientes:

1. No creemos justificada la intercambiabilidad de opioides potentes entre sí, ya sean genéricos o de marca.
2. Ante las ventajas que aportan las nuevas moléculas con diferentes formulaciones (tanto por vía oral como por vía transdérmica), podemos afirmar que hay otras opciones terapéuticas frente al uso de morfina como analgésico opioide de primera elección.

© 2010 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdrodrigo@salud.aragon.es (M.D. Rodrigo).

KEYWORDS

Opioid analgesics;
Switching;
Bioequivalent
molecules
Generic and branded

Opioid switching and bioequivalent molecules**Abstract**

Due to the alert created due to two important incidents that took place involving the clinical activity of doctors who treat pain (one is the switching of bioequivalent molecules, and the other is the directives issued by a Health Department on encouraging the use of morphine instead of other opioids as first choice analgesic opioid), the Working Group of the Spanish Pain Society, considering that both can affect the activities in clinical practices that do not adapt to the available scientific evidence, analysed these two facts, and based on the expert report by Dr. Cecilio Álamo in May 2009, entitled, the clinical switching of strong opioids, and after an in depth review of the national and international literature, as well as the position of European health institutions, including the French Medicines Agency and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, issued as conclusions that:

1. We do not believe that the switching of strong opioids is justified whether they are generic or branded.
2. In view of the advantages provided by the new molecules with different formulas (oral as well as transdermal), we can state that there are other therapeutic options other than the use of morphine as a first choice analgesic opioid.

© 2010 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Informe del Grupo de Trabajo de Opioides de la Sociedad Española del Dolor

Análisis de situación

El Grupo de Trabajo de Opioides de la Sociedad Española del Dolor (SED) se reunió en Madrid el día 30 de junio de 2009 ante la alerta creada por dos situaciones que inciden, de manera significativa, en el entorno de la actividad clínica de los médicos que tratan el dolor y que, por lo tanto, repercuten en los pacientes con dolor. Estas dos situaciones son:

1. La intercambiabilidad de moléculas bioequivalentes.
2. El fomento del uso de morfina frente a otros opioides como analgésico opioide de primera elección, emitido por alguna consejería de salud.

Nos gustaría puntualizar ambas situaciones, ya que consideramos que pueden llevar a actuaciones que no se ajustan a la evidencia científica disponible.

Por otro lado, y teniendo en cuenta que según los últimos datos disponibles, en relación con el consumo de opioides en España frente al resto de nuestro entorno, estamos en la cola de las estadísticas, es difícil entender la orientación de las políticas sanitarias en materia de tratamiento del dolor.

Intercambiabilidad de moléculas bioequivalentes

A partir del informe de experto del Dr. Cecilio Álamo, realizado a petición del Grupo de Trabajo de Opioides de la SED sobre la intercambiabilidad clínica de opioides potentes de mayo de 2009, y tras una revisión en profundidad de la bibliografía disponible a nivel nacional e internacional¹⁻⁸³, así como también de la posición de instituciones sanitarias euro-

peas, entre otras la Agencia Francesa del Medicamento y la *Royal Pharmaceutical Society* de Gran Bretaña, entendemos que no consideramos razonable y, por lo tanto, desaconsejamos el cambio entre principios activos de opioides potentes en los pacientes tratados con este tipo de fármacos.

Esto puede acarrear graves consecuencias para éstos debido, fundamentalmente, a las variaciones interindividuales, que derivan en:

- Falta de eficacia: los pacientes no tienen controlado el dolor o bien la duración de la analgesia es menor.
- Sobredosificación (somnia, náuseas, vómitos, depresión respiratoria).
- Síndrome de privación (irritabilidad, insomnio, dolor abdominal).

Adicionalmente, un punto importante a tener en cuenta es el que se refiere a la consideración de bioequivalentes, por las administraciones sanitarias, de las especialidades farmacéuticas en las que la diferencia entre las medias del original respecto al genérico se encuentren dentro del margen $\pm 20\%$.

De hecho, el empleo de un opioide, en especial de forma crónica, debe tener en cuenta que la respuesta de un paciente concreto frente a ese opioide en particular está determinada por una infinidad de factores, como son la intensidad del dolor, la exposición previa a los opioides, la edad del paciente, el sexo, el estado de la enfermedad que le afecta, ya sea oncológico o no oncológico, así como la presencia de enfermedades concurrentes o afección comórbida y la medicación que el paciente está tomando.

A juicio de este grupo de trabajo, y a partir de las evidencias científicas que recoge la bibliografía, los opioides se deben prescribir por marca, ya que puede haber una pequeña,

pero significativa, diferencia entre las ratios de liberación en las distintas formulaciones de liberación sostenida que podrían afectar el equilibrio de los pacientes. El grupo cree que es importante que la dosis de morfina y de otros opioides potentes se deba titular de forma cuidadosa, dependiendo de la necesidad de cada paciente, ya que hay un fino equilibrio entre la sobredosificación y la infradosificación.

Fomento del uso de morfina frente a otros opioides como analgésico opioide de primera elección

Respecto al fomento del uso de la morfina como analgésico opioide de primera elección, frente a otros opioides, este grupo de trabajo reconoce que, aunque la morfina haya sido el referente histórico en el tratamiento analgésico, a nadie puede confundir que la evolución de la farmacopea en este campo ha experimentado un cambio positivo, tanto por la aparición de nuevas moléculas con distintas formulaciones y vías de administración disponibles (vía transdérmica, transmucoso, etc.), como por las asociaciones de fármacos que tenemos a nuestra disposición. Por lo tanto, la individualización del tratamiento analgésico es crítica a la hora de prescribir un opioide, ya que cada molécula tiene su utilidad en función del perfil del paciente a tratar.

Adicionalmente, la evolución farmacológica de los derivados de los opioides, a nivel de efectos secundarios, nos permite afirmar —después de revisar la bibliografía— que la morfina produce más efectos secundarios y, por lo tanto, más abandonos del tratamiento con el consecuente fracaso terapéutico. Por ejemplo, en un trabajo realizado por Noble et al⁸⁴ sobre la eficacia a largo plazo de los opioides, en el que se recogen y analizan 3.673 estudios de los que seleccionan 17 ensayos aleatorizados, los autores encuentran que la retirada es por efectos secundarios en el 32% para la vía oral, frente al 12% en la vía transdérmica y retirada por falta de eficacia en el 12% para la vía oral y del 7% para la transdérmica.

Además, la morfina oral no es el medicamento de elección en el tratamiento del dolor irruptivo, ya que a partir de la evidencia científica disponible ha de considerarse el citrato de fentanilo oral transmucoso como el fármaco de referencia en este tipo de dolor.

Conclusiones

Como conclusión, el Grupo de Trabajo de Opioides de la SED, y a partir de lo expuesto anteriormente, recomienda:

1. No creemos justificada la intercambiabilidad de opioides potentes entre sí, ya sean genéricos o de marca, puesto que:
 - a) Las variaciones interindividuales podrían implicar un riesgo de sobredosis o baja dosificación en algunos pacientes, en particular en los pacientes mayores y los niños de edades entre los 2 y los 16 años, debido a una posible diferencia en la capacidad de absorción del producto.
 - b) El riesgo de baja dosificación del opioide expone al incremento del dolor y requiere buscar una nueva dosis para el opioide que se haya sustituido.

- c) El riesgo de sobredosis de un opioide puede conducir a la depresión respiratoria.

2. Ante las ventajas que aportan las nuevas moléculas con diferentes formulaciones (tanto por vía oral como por vía transdérmica), podemos afirmar que hay otras opciones terapéuticas frente al uso de morfina como analgésico opioide de primera elección.

Informe realizado por D. Cecilio Álamo González (doctor en Medicina y catedrático de Farmacología) sobre la intercambiabilidad clínica de opioides potentes

En la actualidad, hay diversos opioides potentes que pueden administrarse a través de diferentes vías, lo que, sin duda, aumenta el abanico de posibilidades terapéuticas, pero también la dificultad de su tratamiento clínico⁸⁵. En este sentido, no debemos olvidar que existen variabilidades intraindividuales en la eficacia y en los diferentes efectos adversos de los opioides. De hecho, el empleo de un opioide, en especial de forma crónica, debe tener en cuenta que la respuesta de un paciente concreto frente a ese opioide en particular está determinada por una infinidad de factores, como son la intensidad del dolor, la exposición previa a los opioides, la edad del paciente, el sexo, el estado de la enfermedad que le afecta, ya sea oncológico o no oncológico, así como la presencia de enfermedades concurrentes o afección comórbida⁸⁶.

Hay una norma básica a respetar que indica que “cuando un paciente está controlado desde el punto de vista de eficacia y tolerabilidad con un determinado medicamento, no parece necesario ni razonable la sustitución del tratamiento”⁸⁷. En efecto, el cambio de un opioide por otro diferente puede dar lugar a potenciales y nuevas interacciones farmacológicas, habida cuenta de los diferentes sistemas metabólicos que emplean los diferentes opioides.

Asimismo, el cambio de opioides puede afectar tanto de forma positiva como negativa al individuo, habida cuenta de la producción de diferentes metabolitos, tanto activos como tóxicos.

Por otra parte, el cambio de un opioide por otro diferente requiere la aplicación de *pautas de interconversión de dosificación*, lo cual, al menos para algunos opioides, puede ser complicado debido a su gran variabilidad. Así, a modo de ejemplo, la revisión de los estudios clínicos que abordan la ratio de conversión de morfina oral a metadona va desde una relación de 4:1 hasta una ratio de 37,5:1⁸⁸.

Bien es cierto que el intercambio entre opioides puede realizarse y, de hecho, es una práctica habitual denominada “rotación” de opioides, que puede suponer beneficios para el paciente⁸⁹. Sin embargo, hemos de señalar que la rotación de opioides no se aplica, ni debería aplicarse, en pacientes en los que tenemos un buen control de analgesia con un nivel de efectos adversos aceptable. En este sentido, los criterios habituales que justifican el cambio de un opioide por otro son la falta de eficacia que en algunos estudios es la causa más frecuente (64,4%), los efectos adversos (51,1%), así como problemas con las vías de administración del opioide (22,2%)⁸⁶. En estos casos, los autores

justifican el cambio de un opioide por otro. Asimismo, podemos considerar que el cambio de opioides o rotación está justificado cuando existe un mal control del dolor o aparece toxicidad, en presencia de neurotoxicidad, cuando el dolor es refractario o difícil, cuando se produce desarrollo de tolerancia, en casos de insuficiencia renal o cuando son necesarias dosis elevadas de opioide que hacen difícil o impracticable su administración⁸⁹. Fuera de estos casos, podemos considerar que no parecen existir razones para el intercambio de opioides, ya que pueden ser más importantes los inconvenientes que las ventajas. Además, debe evitarse la rotación de opioide cuando no se dispone de experiencia o no se puede garantizar de forma adecuada el seguimiento del paciente.

Consideramos que el cambio de opioide cuando un paciente está controlado y no presenta efectos adversos que justifiquen el cambio puede traer más problemas que ventajas. Así, sabemos que los opioides presentan diferentes grados de afinidad por los receptores opioides, lo que explica la existencia de diferentes grados de tolerancia cruzada incompleta, hecho que se aprovecha para la rotación de opioides ante una falta de respuesta. Sin embargo, esta diferencia de afinidad por receptores de los opioides, en el caso de pacientes controlados, puede traducirse por una mayor respuesta y, por consiguiente, aparecer una sobredosificación tras el cambio o, por el contrario, una menor respuesta, que se traduciría en una falta de analgesia o en un síndrome de abstinencia. Por tanto, la posibilidad de que ante un intercambio, tanto las respuestas analgésicas, como los efectos adversos, puedan ser diferentes hace injustificable la intercambiabilidad en los pacientes clínicamente controlados.

Otra de las razones existentes para no intercambiar opioides en pacientes controlados es la existencia de *polimorfismos genéticos*⁹⁰ que hacen que la respuesta de los receptores sea diferente, pudiendo por tanto descontrollar al paciente con una respuesta mayor, aparición de toxicidad, o una respuesta menor con desprotección analgésica o síndrome de abstinencia.

Otro hecho que habla en contra de la intercambiabilidad entre opioides en pacientes controlados es la presencia de diferentes metabolitos en dependencia con el fármaco empleado. En este sentido, la presencia de metabolitos tóxicos se ha estudiado especialmente con la morfina. La morfina es glucurononjugada en el ámbito hepático y se produce un metabolito, morfina-6-glucuronido, que además de presentar actividad analgésica se considera que es la causa de sedación, náuseas y vómitos, coma y depresión respiratoria. Además, la metabolización de la morfina produce otro metabolito, morfina-3-glucuronido (M3G), que carece de actividad analgésica, pero puede inducir delirios, alucinaciones, mioclonos, convulsiones e hiperalgesia. Asimismo, otro metabolito de la morfina, la normorfina, exhibe una neurotoxicidad similar a la M3G^{91,92}. Por el contrario, otros opioides carecen de metabolitos activos y, por tanto, tóxicos. Este es el caso, por ejemplo, del fentanilo, por lo que a un paciente tratado y controlado con este fármaco si le realizamos un intercambio a morfina le estamos potencialmente sometiendo a los efectos adversos comentados.

Por lo expuesto, pensamos que el intercambio de opioides es una práctica clínica a utilizar, con el nombre de *rotación de opioides*, tan sólo en los casos en los que no existe un

buen control del dolor. En los pacientes con dolor crónico controlado y con un perfil de efectos adversos aceptables, a nuestro entender, la intercambiabilidad no está justificada.

Otro planteamiento diferente es el que se produce como consecuencia de la entrada de especialidades o equivalentes farmacéuticos genéricos (EFG) de opioides potentes en nuestros recursos terapéuticos. El crecimiento de la factura farmacéutica se ha convertido en un problema estructural en la mayoría de países desarrollados donde la prestación farmacéutica es total o parcialmente gratuita. Ante esta situación, entran en escena los medicamentos genéricos, fármacos bioequivalentes con un precio inicial más económico que sus originales, ya que en su precio no se deben repercutir los elevados gastos de investigación y desarrollo del fármaco original. En este escenario, las EFG se han introducido de modo progresivo en los países de nuestro entorno como parte de políticas legítimas dirigidas a la contención del gasto sanitario y de una mejora del tratamiento del paciente. Las características de los genéricos les confieren un especial atractivo para los sistemas nacionales de salud, por lo que se espera que tengan un papel importante en la reducción y la contención del gasto farmacéutico público. Sin embargo, estas medidas no deben entrar en contradicción con el principal fin de un medicamento, que es mantener la mejor relación beneficio riesgo y, por tanto, procurar la máxima eficacia con los mínimos efectos secundarios en todos y cada uno de nuestros pacientes. De hecho, aunque *a priori* los productos de marca y sus correspondientes genéricos deberían ser perfectamente sustituibles, en realidad, desde el punto de vista del consumidor y el prescriptor, no lo son⁹³.

La Ley 29/2006 de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios define como medicamentos genéricos o equivalentes farmacéuticos genéricos a todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia se haya demostrado mediante estudios adecuados de biodisponibilidad. De acuerdo con las principales agencias reguladoras, los parámetros útiles en el estudio de la bioequivalencia son el área bajo la curva (ABC), considerado como parámetro principal de decisión; la concentración máxima (C_{máx}), y el tiempo en el que ésta se alcanza (T_{máx}). Las administraciones sanitarias consideran bioequivalentes las especialidades farmacéuticas en las que el intervalo de confianza (IC) del 90% de la diferencia entre las medias del ABC del original respecto al genérico se encuentren dentro del margen de 80 a 120% ($\pm 20\%$). Metodológicamente, es preferible realizar la transformación logarítmica aceptándose márgenes de 80-125%. Las autoridades reguladoras europeas aceptan un rango un poco más amplio para la C_{máx} debido a la mayor variabilidad de este parámetro (70-130% o con transformación logarítmica de 70-143%). Hemos de considerar que estos límites se refieren a IC del 90% y no a la biodisponibilidad media, por lo que diferencias entre un genérico y otro del orden de un 45% no se dan como media, aunque podrían producirse desviaciones importantes en algún paciente concreto^{94,95}.

Ante esta situación, hemos de señalar que cualquier genérico, cumpliendo con esta normativa, puede intercambiarse por el medicamento original o por otro genérico. Sin

embargo, a nuestro entender, hay diversas razones que hablan en contra de la intercambiabilidad de EFG de opioides potentes.

La intercambiabilidad de EFG o genéricos parece aceptable y, por tanto, de difícil discusión con genéricos de margen terapéutico amplio. Sin embargo, con medicamentos de estrecho margen terapéutico, como algunos antiepilépticos, anticoagulantes, antiarrítmicos, teofilina, ciclosporina o tirosina, tanto la *Food and Drug Administration* estadounidense, como la *European Medicines Agency* desaconsejan el intercambio de productos, obligando a que el paciente sólo tome el prescrito inicialmente por su médico, ya sea espontáneamente o tras comprobar problemas graves ocurridos al intercambiar productos teóricamente similares⁹⁶. Asimismo, la legislación española, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, contempla medicamentos no sustituibles a los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos), algunos medicamentos de estrecho margen terapéutico o sujetos a especial control médico por motivos de seguridad y los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria. Sin embargo, esta normativa sobre medicamentos de margen estrecho, y por tanto no intercambiables, no incluye a opioides potentes, como el caso que nos ocupa. La exclusión de este grupo terapéutico nos resulta extraño, ya que en realidad los opioides potentes son fármacos que, desde la perspectiva clínica, cualquier cambio de dosificación o vía de administración se acompaña de recomendaciones y guías con ratios de interconversión y con recomendaciones sobre la necesidad de titulación cuidadosa de la dosis administrada y seguimiento de los pacientes^{86,89}.

Independientemente de que en nuestro medio no cuestionamos la calidad técnica del medicamento genérico, avalada por nuestras autoridades sanitarias, en el caso concreto de los parches transdérmicos de fentanilo, hay algunos aspectos a considerar. En este sentido, La Directiva 2004/27/CE y la Ley 29/2006 del Medicamento vigente, definen el medicamento genérico como: "Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad (...)". En esta línea hemos de resaltar que las diferentes EFG transdérmicas no tienen "igual composición cualitativa y cuantitativa", tal como se recoge en las correspondientes fichas técnicas archivadas en la Agencia Española del Medicamento. En efecto, en el caso de los parches genéricos de fentanilo, las cantidades del principio activo, así como la superficie adhesiva del parche, pueden modificarse para facilitar la bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos exigibles legalmente (ABC, C_{máx}, T_{máx}).

De hecho, existen parches de fentanilo transdérmico en los que el cambio en la composición de la matriz donde se disuelve el principio activo permite que haya diferencias en la cantidad de fentanilo disuelta, que pueden ser entre un 35 y un 50% inferiores a las contenidas en otras formulaciones matriciales⁹⁷. Este aspecto constituye una excepción, al menos con la letra de la ley y con la definición de EFG. Pero lo que puede tener mayor trascendencia, desde el punto de

vista clínico, es que estos diferentes componentes pueden *provocar reacciones locales o sistémicas diferentes debidas a la diferente composición del sistema*, hecho que habla en contra de la intercambiabilidad. En efecto, en aras de mantener una tasa de liberación comparable, aunque haya diferencias cuantitativas en la cantidad de principio activo, en algunos parches transdérmicos se utilizan potenciadores de la absorción, diferentes sistemas de vehiculización, con diferente composición química e incluso física (por ejemplo, solución hidroalcohólica frente a gel matricial), diferentes componentes de los parches (por ejemplo, membranas de liberación) o de los adhesivos (formulación semisólida de poliácido acrílico adhesivo, en el caso de Durogesic[®], en lugar de una matriz de silicona donde se dispersa el fentanilo contenido en dipropilenglicol en el caso de otros genéricos matriciales⁹⁸. Sin embargo, esta heterogeneidad, que no cuestiona la calidad del producto, puede tener relevancia clínica, dado que determinados componentes del sistema pueden afectar a la eficacia, el tiempo de respuesta y la seguridad del medicamento. En este sentido, en su momento pensamos que podrían presentarse problemas de sensibilización o de intolerancia con alguno de los excipientes del nuevo preparado, en un paciente con buena tolerabilidad al sistema original⁹⁴, hecho que se ha visto confirmado⁹⁵. Además, se plantea un nuevo problema al tener que establecer la causalidad de la reacción adversa con cada uno de los diferentes medicamentos autorizados para poder realizar una futura sustitución.

Por otra parte, viene siendo clásica la discusión que enfrenta a diferentes sectores, propietarios de productos originales, fabricantes de EFG, algunos profesionales sanitarios y las autoridades sanitarias, en relación con la confusión existente con el concepto de bioequivalencia⁹⁹. En conjunto, se considera que dos medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma de dosificación y su biodisponibilidad, a dosis iguales, es similar. El concepto de biodisponibilidad se refiere a la velocidad y la cantidad en que un principio activo se absorbe y alcanza el lugar de acción, es decir, la fracción de medicamento absorbida relacionada con el tiempo empleado para ello. El concepto de bioequivalencia parece llevar implícito el de intercambiabilidad (sustitución), siendo éste un elemento de discusión importante en algunos grupos terapéuticos^{100,101} y que, a la luz de nuestros resultados, debería contemplarse, al menos con precaución especial, en el caso de los opioides potentes. Centrándonos en el aspecto exclusivo de los parámetros farmacocinéticos requeridos para una EFG, comentados anteriormente, nos preguntamos si, habida cuenta del estrecho margen terapéutico de fentanilo, estos requisitos son suficientes para la intercambiabilidad en este fármaco esencial en el tratamiento del dolor. A nuestro entender, tras el estudio de los casos clínicos que describen Torres et al⁹⁵, no podemos avalar de forma general la intercambiabilidad, ya que en algunos pacientes se observa un agravamiento del cuadro doloroso en pacientes previamente tratados con Durogesic[®], a los que se les sustituye este tratamiento por un fentanilo transdérmico genérico. Además, en otros casos, al aumento del dolor le acompañó un cuadro sintomatológico compatible con un síndrome de abstinencia. Es por tanto posible relacionar estos hechos clínicos, disminución o pérdida de analgesia junto con síntomas de abstinencia, con una dismi-

nución de valores de fentanilo tras el cambio de presentación. A favor de lo comentado está el hecho, observado en todos los casos clínicos referidos, de que la readministración del parche original de fentanilo consigue reinstaurar la analgesia en todos los pacientes y disminuir los síntomas de abstinencia en los casos en que estos se presentaron. Parece poder deducirse que el hecho de presentarse una bioequivalencia legal entre el medicamento original y los parches de fentanilo genéricos no garantiza que, de forma general, puedan considerarse intercambiables. Esta aseveración basada en los datos clínicos presentados tiene, además, suficiente apoyo bibliográfico.

En este sentido, *The Practice Committee of the Royal Pharmaceutical Society's Council* (Comité de Práctica del Consejo de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña), que ofrece orientación sobre la prescripción, señala que es importante que la dosificación de morfina u otros opioides potentes sea cuidadosamente adecuada a las necesidades individuales de cada paciente, dentro de un estrecho equilibrio entre la infradosificación, que se traduce por falta de respuesta, o la sobredosificación, que se relaciona con la aparición de efectos adversos. En el caso de fentanilo transdérmico, este equilibrio puede verse afectado por pequeñas, aunque significativas, diferencias en la tasa de liberación entre diferentes marcas. Este comité señala la confusión que puede crearse con la prescripción genérica, tanto entre los pacientes como en los prescriptores. Éstos no pueden garantizar, cuando recetan un genérico, que el paciente reciba siempre la misma marca, ya que el farmacéutico no conoce cuál le ha dispensado anteriormente él mismo u otro colega. Un posible fallo puede tener serias consecuencias con los opioides potentes, ya que una infradosificación puede acarrear la aparición de un dolor innecesario o la hospitalización del paciente o, por el contrario, una sobredosificación puede incluso acarrear la muerte¹⁰². Afortunadamente, en los casos clínicos descritos en nuestro medio por Torres et al⁹⁵, el supuesto comentado ha sido la infradosificación.

Además, un panel consultivo para el estudio de la bioequivalencia del fentanilo transdérmico del *Health Canada Bureau*, señala que, pese a que en estudios de biodisponibilidad de genéricos de fentanilo transdérmico, los valores medios del fármaco se encontraban dentro de los márgenes autorizados, se han detectados picos elevados, si bien excepcionales, de fentanilo. En este documento de discusión se señala que la imposición de un margen estándar entre el 80 y el 125% de los límites de IC del 90% para la media de la $C_{máx}$ no es recomendable, ya que, aun cuando no existe una relación clara y directa de causa y efecto entre la concentración plasmática y el efecto del fentanilo, los potenciales efectos adversos, como la depresión respiratoria, hacen necesarios controles más estrictos para la valoración de los picos plasmáticos del opioide. Asimismo, el citado grupo de expertos señala que el límite inferior de la $C_{máx}$ debe mantenerse por encima del 80% con el fin de garantizar la bioequivalencia con el producto de referencia. Otros parámetros, como la $T_{máx}$, en este tipo de productos, tienen menor trascendencia clínica, ya que su uso no está enfocado al tratamiento agudo del dolor¹⁰³.

A la luz de estas dos importantes reflexiones, podemos señalar que la variabilidad oficial permitida en la $C_{máx}$ para los opioides potentes de liberación retardada podría ser de-

masiado laxa, pudiéndose producir, al menos en algún paciente, picos plasmáticos que pueden traducirse por efectos adversos potencialmente graves y valles plasmáticos que dejan sin protección al paciente frente al dolor. Este segundo aspecto es el que hemos detectado en nuestros pacientes⁹⁵, en los que la pérdida de analgesia y la aparición de síndrome de abstinencia parece indicar unos valores insuficientes de fentanilo. Es por ello que el tratamiento con opioides potentes requiere un ajuste de dosis individualizado que permita controlar el dolor con el menor riesgo de efectos secundarios, lo que con toda probabilidad se contradice con la intercambiabilidad o posibilidad de sustitución de opioides potentes de liberación retardada. Este hecho lo ha destacado el Departamento Británico de Salud en su memoria de 2004 *Building a safer NHS for patients: improving medication safety*, en la que recomienda la prescripción por "marca" de las preparaciones de fentanilo, entre otras¹⁰⁴.

Es de destacar que el desarrollo argumental que realizamos no es teórico, sino que en nuestro medio, como hemos comentado, ya tenemos ejemplos sobre las consecuencias clínicas del intercambio de fentanilo transdérmico. Así, en el trabajo de Torres et al⁹⁵ se presenta a 12 pacientes en los cuales se produjo una falta de eficacia analgésica tras el cambio de fentanilo original por otra presentación de fentanilo, lo que conllevó, además, al menos una consulta sanitaria y una reevaluación y reinstauración del tratamiento previo para poder controlar el dolor. En 9 pacientes se presentaron efectos secundarios y en 3, síntomas parecidos a un síndrome de abstinencia. En consecuencia, la unidad de dolor crónico (UDC) de Cádiz ha tomado, a raíz de estos casos, la recomendación de no intercambiar fentanilo. Desde la toma de esta decisión, la tasa de sustitución es casi nula y no se han presentado nuevos problemas originados por el intercambio de fentanilo entre los pacientes controlados por esta UDC⁹⁵.

Esta actitud no es individual, sino que viene avalada por otros autores al señalar que cuando se logra un nivel óptimo de analgesia es imperativo que el paciente reciba siempre el mismo tratamiento, con el fin de mantener el control del dolor y la confianza en la terapéutica. Si la prescripción se realiza de forma genérica o por principio activo, no existen garantías de que el paciente reciba siempre el mismo producto, lo que puede conducir a una pérdida del control de la analgesia. Ello conlleva a consecuencias sanitarias adicionales¹⁰⁵.

Además, como se señala en las *fichas técnicas oficiales* de Durogesic® en distintos países de nuestro entorno, la toma de precauciones en caso de cambio es la norma. Así, la ficha técnica de Alemania apunta: "El cambio entre diferentes sistemas que contengan fentanilo hace que sea recomendable someter al paciente a una vigilancia especial y a explicarle el uso (como en el inicio del tratamiento) en aras de asegurar la continuidad del control del dolor". En el Reino Unido la ficha técnica relata: "No es posible asegurar la intercambiabilidad de los diferentes fentanilos transdérmicos en pacientes individuales. Por tanto, es necesario enfatizar que no se puede cambiar una marca de fentanilo transdérmico por otra en un paciente sin la orientación de un profesional sanitario". En Portugal se recoge en ficha técnica: "No es posible garantizar la equivalencia terapéutica entre las diferentes marcas de fentanilo transdérmico en los pacientes". La Agencia France-

sa de Medicamentos aprobó en julio de 2008 la presentación de fentanilo genérico y en diciembre de 2009 ha enviado cartas a prescriptores y farmacéuticos con recomendaciones específicas en caso de sustitución. Asimismo, en España, la Junta de Castilla y León, a través del servicio de Sanidad de Castilla y León, recomienda la prescripción DOE (Denominación Oficial Española), conocida también como prescripción por principio activo, pero establece unas restricciones o excepciones al respecto entre las que se encuentran los parches de fentanilo transdérmico¹⁰⁶.

A la luz de lo comentado, pensamos que el empleo de medicamentos genéricos es una herramienta que, en manos de las distintas administraciones sanitarias, genera un ahorro que debe afectar positivamente a nuestro sistema sanitario, sin que ello menoscabe la calidad ni libertad de prescripción. Por tanto, no estamos en contra del empleo racional de medicamentos, sean genéricos o productos innovadores, prescritos por el médico. Asimismo, respetamos la facultad del farmacéutico para aplicar la intercambiabilidad entre distintos productos bioequivalentes, por otra parte permitida por ley, y generalmente realizada de forma juiciosa por estos profesionales sanitarios. Además, en el caso concreto de los opioides potentes de liberación sostenida o retardada, debe considerarse que no se cuestiona su calidad técnica, avalada por el fabricante y por nuestra Agencia del Medicamento y que, por lo tanto, su empleo no debe presentar más problemas que los intrínsecos al principio activo y a los excipientes.

Sin embargo, con estos medicamentos consideramos importante atender a dos aspectos: por un lado, las peculiaridades de los pacientes a los que va dirigido el tratamiento crónico con las formas farmacéuticas de liberación modificada de opioides y, por el otro, las propias características de esta medicación. Estos medicamentos presentan una serie de particularidades que han hecho que algunos organismos hayan limitado la posibilidad de intercambio en la Oficina de Farmacia, refiriéndose siempre a la supervisión de un médico como elemento indispensable para un tratamiento adecuado. En este sentido, habida cuenta del estrecho margen terapéutico de los opioides potentes, los distintos sistemas de liberación según fabricante, el margen de variabilidad legal de la biodisponibilidad, especialmente de la C_{\max} y de la C_{\min} , junto con la posible confusión que puede suponer para el paciente el cambio de formulaciones transdérmicas, consideramos, junto con los autores y las entidades citados, que con este tipo concreto de opioides potentes de liberación retardada no es aconsejable la intercambiabilidad, por tanto la sustitución, entre distintos preparados comerciales ni la prescripción "genérica", entendiendo como tal la prescripción por principio activo, que puede llevar a confusión entre distintos preparados existentes en este momento en el mercado.

En conclusión, no consideramos razonable, y por tanto desaconsejamos, el cambio entre principios activos de opioides potentes en pacientes con un buen control clínico del dolor. Asimismo, no creemos justificada la intercambiabilidad de opioides potentes entre sí, ya sean genéricos o de marca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-226.
2. Eisenberg E, Ewan ND, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3). 2006.
3. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3). 2006.
4. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;CD004959.
5. Hollingshead J, Dahmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006.
6. Davis M, Glare P, Hardy J. Opioids in Cancer Pain. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 337.
7. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blind randomized study. *Anesth Analg.* 2001;92:488-95.
8. Caldwell J, Rapoport R, Davis J, Offenberg H, Marker H, Roth S, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: Results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:278-91.
9. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine.* 2005;30:2484-90.
10. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2004;22:185-92.
11. Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum.* 1989;16:521-6.
12. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol.* 1998;16:3656-61.
13. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain.* 2008;12:1040-6.
14. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain.* 1998;2:239-49.
15. Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe non-malignant pain. [see comment]. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1503-14.
16. Pace MC, Passavanti MB, Grella E, Mazzariello L, Maisto M, Barbarisi M, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Frontiers in Bioscience.* 2007;12:1291-9.
17. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD, Ghalie R, Negro-Vilar A, et al. The ACTION study: a randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day extended-release morphine sulfate capsules (AVINZA) to twice-a-day

- controlled-release oxycodone hydrochloride tablets (OxyContin) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain. *J Opioid Manage.* 2006;3:155-66.
18. Van SR, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:457-69.
 19. Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De CF. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symp Manage.* 1986;1:203-7.
 20. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. [Erratum appears in *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997;35:191]. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997;35:25-32.
 21. Bauer M, Schmid H, Schulz-Wentland R. Gynecologic carcinoma patients with chronic pain. Comparison of sublingual buprenorphine with tilidine plus naloxone. *Therapiewoche.* 1985;35:3943-7.
 22. Brema F, Pastorino G, Martini MC, Gottlieb A, Luzzani M, Libretti A, et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1996;16:109-16.
 23. Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory.* 2001;51:257-66.
 24. Amadori D, Tassinari D, Maltoni M. Palliative care in advanced cancer. *Minerva Chir.* 2005;60:205-16.
 25. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symp Manage.* 1998;15:76-81.
 26. Mystakidou K, Katsouda E, Kouloulis V, Kouvaris J, Tsiatas M, Vlahos L. Comparison of transdermal fentanyl with codeine/paracetamol, in combination with radiotherapy, for the management of metastatic bone pain. *J Opioid Manage.* 2005;1:204-10.
 27. Tawfik MO, Elborolossy K, Nasr F. Tramadol hydrochloride in the relief of cancer pain. A double blind comparison against sustained release morphine. *Pain.* 1990;Suppl 5:S377.
 28. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1107-16.
 29. Pistevou-Gompaki K, Kouloulis VE, Varveris C, Mystakidou K, Georgakopoulos G, Eleftheriadis N, et al. Radiotherapy plus either transdermal fentanyl or paracetamol and codeine for painful bone metastases: a randomised study of pain relief and quality of life. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:159-63.
 30. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest.* 2007;27:75-83.
 31. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine.* 1998;23:2591-600.
 32. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manage.* 2008;13:103-10.
 33. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P, Baratelli E, Ferrario P, Panerai AE, et al. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol.* 2003;3:1901-8.
 34. Böhme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system--a new option. *Clin Rheumatol.* 2002;21 Suppl 1:S13-6.
 35. Boureau F, Boccard E. Placebo controlled study of the analgesic efficacy of a combination of paracetamol and codeine in rheumatoid arthritis. *Acta Ther.* 1991;17:123-36.
 36. Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2003;104:323-31.
 37. Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A comparison of the analgesic efficacy of tramadol contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symp Manage.* 2007;34:328-38.
 38. Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Galvez R, Pallar J, Vidal F, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer.* 1994;5:584-7.
 39. Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, Eisenberg PD, Mowry PA, Wolin EM. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy.* 1990;10:211-6.
 40. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:150-6.
 41. Estape J, Vinolas N, Gonzalez B, Ingles F, Bofill T, Guzman MC, et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. *J Int Med Res.* 1990;18:298-304.
 42. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, Aparicio RT, Swami SS, Shirley ME, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manage.* 2007;3:273-80.
 43. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1391-401.
 44. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2003;60:927-34.
 45. Hale ME, Dvergsten C, Gimbel J. Efficacy and safety of oxymorphone extended release in chronic low back pain: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *J Pain.* 2005;6:21-8.
 46. Hale ME, Ahdieh H, Ma T, Rauck R; the Oxymorphone ER Study Group. Efficacy and safety of OPANA ER (oxymorphone extended release) for relief of moderate to severe chronic low back pain in opioid-experienced patients: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain.* 2007;8:175-84.
 47. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology.* 1998;50:1842-6.
 48. Katz N, Rauck R, Ahdieh H, Ma T, Gerritsen van der HR, Kerwin R, et al. A 12-week, randomized, placebo-controlled trial assessing the safety and efficacy of oxymorphone extended release for opioid-naive patients with chronic low back pain. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:117-28.
 49. Kivitz A, Ma C, Ahdieh H, Galer BS. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, phase III trial comparing the efficacy of oxymorphone extended release and placebo in adults with pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. *Clin Therapeutic.* 2006;28:352-64.
 50. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, Madsen F, Andersen HM, Krner K, et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multicentre study. *Pain.* 1990;3:309-18.
 51. Kongsgaard UE, Poulain P. Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain. *Eur J Pain.* 1998;2:53-62.

52. Kroner K, Hansen TB, Harving S, Hvass I, Madsen F, Nafei A, et al. Individually dosed codeine plus paracetamol versus paracetamol in long-term treatment of chronic pain due to arthritis of the hip - A randomised, double blind, multicenter study. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1991;246:43.
53. Kuntz D, Brossel R. Analgesic effect and clinical tolerability of the combination of paracetamol 500 mg and caffeine 50 mg versus paracetamol 400 mg and dextropropoxyphene 30 mg in back pain. *Presse Medicale.* 1996;25:1171-4.
54. Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther.* 2007; 29:2179-93.
55. Lee S, Han T. Clinical efficacy and safety of slow-release tramadol for chronic osteoarthritis in an outpatient pain clinic. *Eur J Pain.* 2001;5:131.
56. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Therapeutics.* 2004;26:1774-82.
57. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symp Manage.* 2004;27:409-16.
58. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain.* 2005;21:524-35.
59. Matsumoto AK, Babul N, Ahdieh H. Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain Med.* 2005;6:357-66.
60. Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain.* 1989;2:177-83.
61. Minotti V, De AV, Righetti E, Celani MG, Rossetti R, Lupatelli M, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain.* 1998;74:133-7.
62. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 2000;27:764-71.
63. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N; Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:2454-63.
64. Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Samija M, Sopata M, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symp Manage.* 2008;36:117-25.
65. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med.* 2000;160:853-60.
66. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacother.* 1999;19:88-93.
67. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M; Protocol CAPS. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther.* 2003;25:1123-41.
68. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1370-7.
69. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol.* 2000;27:772-8.
70. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003;25:150-68.
71. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004; 26:1808-20.
72. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain.* 2008;9:1144-54.
73. Vorsanger GJ, Xiang J, Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR. Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *J Opioid Manage.* 2008;4:87-97.
74. Ward PJ. Double-blind comparison of meptazinol versus pentazocine in patients with chronic backache. *Curr Ther Res Clin Experiment.* 1981;4:507-14.
75. Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *J Pain.* 2006;7:937-46.
76. Florete OG, Xiang J, Vorsanger GJ. Effects of extended-release tramadol on pain-related sleep parameters in patients with osteoarthritis. *Expert Opi Pharmacother.* 2008;9:1817-27.
77. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2000;14:65-70.
78. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther.* 2006;28:943-52.
79. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD, Ghalie R, Negro-Vilar A, et al. A randomized, open-label study of once-a-day AVINZA (morphine sulfate extended-release capsules) versus twice-a-day OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled-release tablets) for chronic low back pain: the extension phase of the ACTION trial. *J Opioid Manage.* 2006;2:325-8.
80. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:59-71.
81. Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic.* 2003;15:193-202.
82. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thippawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther.* 2007;29: 874-88.

83. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1999;26:862-9.
84. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:214-28.
85. Barnett M. Alternative opioids to morphine in palliative care: a review of current practice and evidence. *Postgrad Med J.* 2001;77:371-8.
86. Müller-Busch HC, Lindena GK, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain.* 2005;9:571-9.
87. Kroenke K, Krebs E, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;3:1206-19.
88. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med.* 2008;9:595-612.
89. De Santiago A, Bruera E. Rotación de opioides: cuándo y cómo. *Med Pal.* 2004;11:180-93.
90. Mayer P, Hollt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther.* 2001;9:167-77.
91. Labella FS, Pinsky C, Havlicek V. Morphine derivatives with diminished opiate receptor potency show enhanced central excitatory activity. *Brain Res.* 1979;174:263-71.
92. Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almanzor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:378-84.
93. Borrell JR, Merino-Castelló A. Efectos perversos de la regulación farmacéutica en España: ¿hasta dónde se traslada la competencia? *Gac Sanit.* 2006;20:41-50.
94. Álamo C. Irrupción de los genéricos en el campo de los opioides potentes de liberación retardada. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;14:397-403.
95. Torres LM, Collado F, Martínez Vázquez de Castro J, Calderón E, Sanchez-Pardo J, Molano JL, et al. Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16:21-8.
96. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure.* 2003;15:165-76.
97. Marier JF, Lor M, Potvin D, DiMarco M, Morelli G, Saedder EA. Pharmacokinetics, tolerability and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1e12.
98. Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH, Nolte T, Heiskanen T, Petersen R, et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:268-79.
99. Ascione FK, Kirking DM, Gaither CA, Welage LS. Historical overview of generic medication policy. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:517-8.
100. Cuenca E. Medicamentos genéricos en neuropsicofarmacología. Planteamientos y opiniones. Madrid: Editores Médicos s.a. EDIMSA; 2005.
101. Rey ME. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Farmacia Profesional.* 2001;88-92.
102. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Practice committee calls for brand name prescription for sr opioids. *Pharmaceutical J.* 2006;276:215.
103. Scientific advisory panel on bioequivalence requirements for fentanyl transdermal delivery systems (SAP-FTDS). Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/ftdssdtf/sapftds_rop_gcssdtf_crd
104. Dickman BA. Branded prescribing of strong opioids should be adopted as good practice. *Pharmaceutical J.* 2005;275:546.
105. Dickman A, Gibbs M. The problem with generic scrips for m/r strong opioids. *Prescriber.* 2007;18:44-9.
106. http://www.federacionfaiss.com/murcia2008/_ponencias/Mesa%203/Mesa_3_La_Prescripcion_por_Principio_Activo-Nieves_Martin_Sobrino.pdf