

ÁREA CLÍNICA

Condiciones de prescripción y financiación de la buprenorfina-Subutex® según la autorización de comercialización en España de 2000 a 2004

Conditions for prescribing and financing buprenorphine-Subutex® according to the commercialization authorization in Spain between 2000 and 2004

ÁLVAREZ F.J.

Instituto de Estudios de Alcohol y Drogas. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

RESUMEN: *Objetivo:* Analizar condiciones de prescripción y financiación de la buprenorfina-Subutex® según la autorización de comercialización en España entre 2000 y 2004.

Material y métodos: Se analizan las condiciones de autorización de comercialización del producto, así como el Resumen de las Características del Producto.

Resultados: La buprenorfina-Subutex® se aprobó el 12 de abril de 2000 por la Agencia Española del Medicamento para el «tratamiento de sustitución a la dependencia mayor de opiáceos en el marco de un amplio tratamiento médico, social y psicológico», en formulaciones de 2 y 8 mg en comprimidos para uso sublingual. En octubre de 2003 se rectificó la autorización de comercialización del Subutex®, de forma que en la nueva autorización consta como requisitos de dispensación: «con receta médica de psicotropo». Es decir, se eliminó la condición de uso hospitalario y se sustituyó la condición de estupefaciente por la de psicotropo, tal como fue inicialmente autorizado en 2000. Además,

se incluía como medicamento no reembolsable o no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Desde octubre de 2003, estaba pendiente de conocerse si la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios incluía o no dentro de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social el Subutex®. En enero de 2005 se informó que no sería financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Conclusiones: Una vez solventados los aspectos relativos a las condiciones de prescripción, es importante que dicho preparado sea financiado por el Sistema Nacional de Salud. Creemos que debe promoverse la comercialización de la asociación buprenorfina-naloxona, con lo que se evitaría el posible uso de este fármaco por vía parenteral y las intoxicaciones/sobredosis derivadas de ello.

PALABRAS CLAVE: Buprenorfina. Dependencia. Opiáceos. Sistema Nacional de Salud.

ABSTRACT: *Objective:* To analyze the conditions for prescribing and financing buprenorphine-Subutex® according to the commercialization authorization in Spain between 2000 and 2004.

Material and methods: The conditions for granting authorization for commercialization of the product are analyzed, as well as the Summary of the Product's Characteristics.

Results: Buprenorphine-Subutex® was approved on 12th April, 2000 by the Agencia Española del Me-

Correspondencia:

F. JAVIER ÁLVAREZ
Instituto de Estudios de Alcohol y Drogas
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid,
47005 Valladolid.
E-mail: alvarez@med.uva.es

dicamento (Spanish Medicinal Evaluation Agency) for «substitution treatment in the case of a greater addiction to opiates within the framework of a wider medical, social and psychological treatment», in the form of pills of 2 and 8 mg en for sublingual use. In October, 2003 the commercialization authorization for Subutex® was modified. The new authorization states, as part of the Dispensing Requirements that it must be accompanied by: «psychotropic medical prescription». That is, the condition of Hospital Use was eliminated and the condition of stupeficient was replaced by that of psychotrope, as initially authorized in 2000. In addition, it is included as a non-refundable medicament or one that is not financed by the National Health Service. Since October, 2003 and up to the present time, the decision of the Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (General Pharmacy and Health Products Management) to include Subutex® in the Health Service's list or not was pending. In January 2005 it was included as a non-refundable medicament.

Conclusions: Once the conditions for prescribing the medicament have been decided, it is important that the said medicament should be subsidised by the National Health Service. We believe that the commercialization of the buprenorphine-naloxone association should be promoted so as to avoid the possible use of this medicament by intravenous via and the intoxication/overdose deriving therefrom.

KEY WORDS: Buprenorphine. Dependence. Opiates. National Health Service.

Introducción

La buprenorfina está comercializada en España desde hace ya bastantes años¹; en concreto, estaba y está disponible como comprimidos sublinguales de 0,2 mg, e inyectables de 0,3 mg, con los nombres comerciales de Buprex® y Perfin®. Más recientemente se ha comercializado en forma de parches, con el nombre de Transtec®. La indicación reconocida para estas presentaciones farmacéuticas es la del tratamiento del dolor; precisa de receta médica y es reembolsado o financiado por el Sistema Nacional de Salud y/o las comunidades autónomas (CCAA)¹⁻³.

Desde 2000 está autorizada una nueva indicación y presentación de buprenorfina, Subutex®. Buprenorfina fue aprobada el 12 de abril de 2000 por la Agencia Española del Medicamento para el «tratamiento de susti-

tución a la dependencia mayor de opiáceos en el marco de un amplio tratamiento médico, social y psicológico» (apartado 4.1 del Resumen de las Características del Producto, versión de abril de 2.000, actualización de octubre 2002)⁴. Las formulaciones son de 2 y 8 mg en comprimidos para uso sublingual. El precio de venta Laboratorio, es de 3,90 euros para la formulación de 2 mg/7 comprimidos y de 15,59 euros para la de 8 mg/7 comprimidos⁴.

De 2002 a 2004: la autorización de comercialización como preparado de uso hospitalario y estupefaciente a preparado con receta médica de psicotropo

A diferencia de las formulaciones y preparados comerciales de buprenorfina anteriormente disponibles para el tratamiento del dolor, en las condiciones de dispensación como preparado para el tratamiento de la dependencia a opiáceos está clasificado como *de uso hospitalario y con receta de estupefacientes* (véase información terapéutica del Sistema Nacional de Salud; 2001;25:27-30). Además, se incluía como medicamento *no reembolsable o no financiado* por el Sistema Nacional de Salud y/o de las CCAA^{2,3,5}.

Quizás, estas decisiones² se tomaron en parte en función de la normativa vigente sobre los tratamientos de deshabituación con metadona y otros opiáceos. Así, la Orden del 31 de octubre de 1985 (BOE n.º 269 de 9 de noviembre) y el Real Decreto 75/90, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de éstos (BOE n.º 20 de 23 de enero), incluye en la lista de principios activos sometidos a dicha norma a la buprenorfina. Posteriores modificaciones, como el Real Decreto 5/1996 de 15 de enero (BOE n.º 44 de 20 de febrero) que modifica el artículo 3 y 9 del Real Decreto 75/90, han ido en el mismo sentido.

En dichas normas (Reales Decretos 75/90 y 5/96), por las que se regulan estos tratamientos, se dispone en el artículo 3 los requisitos referentes a la prescripción, elaboración, conservación, dispensación, administración y formulación, que en todo caso deben realizarse exclusivamente a través de los centros acreditados por las propias CCAA (artículo 2). Es obvio que dichos aspectos pueden ser adecuados para el caso de la metadona, pero no para otros principios activos, como es el caso de la buprenorfina.

La situación creada era tan confusa y anómala que, tal como se ha señalado⁴, «con fecha 6 de abril de 2003, la Agencia Española del Medicamento emite

una circular informativa (circular n.º 06/2003 de 6 de abril) sobre las condiciones de distribución de especialidades farmacéuticas conteniendo estupefacientes o psicotrópicos autorizadas para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. En ella se aclara que durante los últimos años se han autorizado especialidades farmacéuticas para este tipo de tratamientos restringiendo su uso con la calificación de uso hospitalario, por no existir una denominación que se adapte específicamente a las condiciones especiales de dispensación a las que están sujetas estas especialidades. Con esta circular se pretende aclarar que dicha calificación de uso hospitalario sólo pretende restringir la prescripción y dispensación de estas especialidades farmacéuticas para el tratamiento de deshabituación de los pacientes afectados de un trastorno por dependencia a opiáceos, exclusivamente a los centros y oficinas de farmacia acreditados por las autoridades sanitarias de las CCAA»⁴.

Afortunadamente, en la actualidad, se ha rectificado la autorización de comercialización del Subutex®, de forma que en la nueva autorización consta como requisitos de dispensación: «con receta médica de psicotropo». Es decir, se eliminó la condición de uso hospitalario y se sustituyó la condición de estupefaciente por la de psicotropo.

En mi opinión, dichas modificaciones por parte de la Agencia Española del Medicamento me parecen correctas y acordes con el uso clínico de este preparado. Los lectores pueden analizar mis opiniones y razones señaladas a este respecto en una editorial previa².

¿Qué pasa con la financiación de la buprenorfina-Subutex® por parte del Sistema Nacional de Salud/comunidades autónomas?

Mi opinión sobre la financiación por parte del Sistema Nacional de Salud/CCAA es clara: debería ser un medicamento financiado por el mismo. Esta opinión no es gratuita, se basa en su perfil de eficacia y seguridad. Desde luego, lo que no me parece correcto es que los tratamientos para determinadas dependencias, caso por ejemplo del tabaco, o dependencia a opiáceos (LAAM y ahora buprenorfina) no sean financiados por el sistema sanitario público, cosa que no ocurre con el tratamiento de otras patologías.

Como he señalado con anterioridad² «resulta altamente sorprendente y paradójico que los pacientes con

dependencia a opiáceos tengan financiada con cargo al Sistema Nacional de Salud o de las CCAA toda la medicación que necesitan (antirretrovirales, de la hepatitis C, antituberculosos, etc.) y que la nueva presentación de buprenorfina, que sirve para tratar su enfermedad de base, y que diversos estudios la han mostrado como altamente eficaz y que reduce la mortalidad asociada^{6,7}, queda sin incluir dentro del presupuesto farmacéutico y recaiga en los planes o programas de drogodependencias de las distintas CCAA. Es, sin duda alguna, un contrasentido que creemos debe corregirse. Además, gran parte de los dependientes de opiáceos están en paro, con lo cual difícilmente pueden hacer frente al coste de este tratamiento farmacológico, por lo demás mucho menos caro que el tratamiento antirretroviral, de la hepatitis C y de la tuberculosis».

En la actualidad, está pendiente de conocerse si la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios incluye o no dentro de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social al Subutex®. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios indicó, en octubre de 2003, que inició el procedimiento para decidir si Subutex® se incluía o no dentro de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social. En enero de 2005 ha indicado que este preparado irá desprovisto de cupón de precinto de asistencia sanitaria a la Seguridad Social. Es decir no es financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Es obvio que otra posibilidad de cubrir el coste del tratamiento con buprenorfina de los pacientes con dependencia a opiáceos, es que se haga cargo de ello los planes regionales o autonómicos sobre drogas, en función de la legislación vigente ya mencionada con anterioridad (Reales Decretos 75/90 y 5/96). No obstante, no creo, en mi opinión, que sea ésta una opción adecuada: dicha norma está bien para la metadona. En el caso de la buprenorfina no tiene sentido que los pacientes vayan al centro de atención de drogodependientes a recibir la dosis e ingerirla delante del personal sanitario. Como pasa con cualquier medicación, el paciente debe ir a la farmacia a retirar la medicación prescrita. Una alternativa podría ser entregar el envase con dicha medicación en los centros de atención a drogodependientes; es decir, que los planes regionales-autonómicos de drogas adquirieran la medicación y fuesen los profesionales de los centros los que la distribuyeran a los pacientes.

Esta opción iría en contra de la manera de proceder del resto de países, donde está comercializada la buprenorfina-Subutex®. Por poner 2 ejemplos, la experiencia en Francia⁸ y Estados Unidos⁹, con una

Tabla 1. Condiciones de prescripción, dispensación y financiación de buprenorfina-Subutex®, en países europeos, Estados Unidos y Australia

	Prescriptores autorizados	Prescripción y dispensación	Tipo de dispensación mayoritaria	Fecha de lanzamiento	Financiación
Francia	Cualquier médico	Prescripción: 28 días Dispensación: 7 días	Farmacia	Febrero 1996	Incluido en la financiación del SNS
Reino Unido	Cualquier médico	Prescripción: 14 días Dispensación: 7 días	Farmacia	Enero 1999	Incluido en la financiación del SNS
Alemania	Cualquier médico (previo entrenamiento)	Prescripción: 7 días/diaria según tipo de paciente	Farmacia y centro	Febrero 2000	Incluido en la financiación del SNS
Portugal	Cualquier médico	Prescripción: 28 días	Farmacia	Junio 2000	Incluido en la financiación del SNS
Bélgica	Cualquier médico (previo entrenamiento)	Prescripción no limitada Dispensación bajo control	Farmacia y centro	Enero 2004	Incluido en la financiación del SNS
Italia	Especialista	Bajo supervisión médica (30-40% de los pacientes reciben medicación para 7 días)	Centro especializado y hospital	Febrero 2000	Centro
Grecia	Especialista	Bajo supervisión médica	Centro especializado y hospital	Julio 2001	Centro
Suecia	Cualquier médico	Prescripción: 6 meses Dispensación: 28 días	Farmacia y centro	Octubre 1999	Información no disponible
Dinamarca	Especialista	Bajo supervisión	Farmacia y centro	Septiembre 1999	Regional
Noruega	Primera prescripción por especialistas; renovación: por especialista o médico general	Dispensación: para 1/3/7 días	Farmacia y centro	Abril 2000	Regional
Estados Unidos	Médico autorizado	Dispensación bajo supervisión del farmacéutico	Farmacia	Abril 2003	Incluido en la financiación del SNS
Australia	Especialista o médico autorizado	Dispensación: para 1/3/7 días	Farmacia	Agosto 2001	Incluido en la financiación del SNS

SNS: sistema nacional de salud.

prescripción por cualquier médico (Francia) o que ha recibido un cierto grado de capacitación (Estados Unidos), y una dispensación a través de las oficinas de farmacia, ha demostrado ser el medio más adecuado.

Simplemente, la opción, la única opción en mi opinión, es que sea financiado por el Sistema Nacional de Salud (o por las CCAA).

En la tabla 1 se presenta el sistema de registro, la prescripción-dispensación y el modo de financiación de la buprenorfina-Subutex® en varios países de la Unión Europea y Estados Unidos. En Canadá acaba de ser recientemente aprobada su comercialización.

Resumen de las características del producto y ficha técnica de la buprenorfina: imposibilidad de encontrarlas

El resumen de las características del producto (RCP) y la ficha técnica, entre otros, son documentos clave para el profesional sanitario. Son documentos en los que figuran las condiciones de registro del producto de acuerdo a la normativa europea (CD 2001/83/EC)¹⁰ y es una información contrastada y vinculante al profesional que lo prescribe y dispensa (p. ej., condiciones de uso, indicaciones, dosis, etc.).

En los últimos años, en la web del Ministerio de Sanidad y Consumo era posible acceder al RCP de los

medicamentos registrados. En muchos casos, en la web de los laboratorios se incluyen estos documentos en relación con sus productos.

En la actualidad cualquier profesional sanitario de España que quiera acceder a dicha información se encontrará con que no está disponible. Es decir, el RCP de la buprenorfina-Subutex® está «desaparecido». Desde aquí quiero señalar que es imprescindible que dicha información este disponible.

Igualmente, si un profesional sanitario consulta el Vademécum¹¹ o el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas¹² se encontrará con que no aparece ninguna información acerca de la buprenorfina-Subutex®.

Buprenorfina-Subutex®: un fármaco registrado pero no comercializado

Dadas todas las dificultades hasta ahora existentes, en la práctica, España es el único país de los desarrollados («España es diferente», el famoso slogan de turismo de hace años) que tiene autorización de comercialización de la buprenorfina-Subutex® pero que no está comercializada; es decir, los médicos no la podemos prescribir. Mientras tanto, algunos pacientes que podrían beneficiarse de dicho tratamiento, no lo pueden recibir.

Es preciso que los organismos competentes, Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, adopten una solución que, a mi entender, sólo pasa por incluirlo dentro de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social.

Como he señalado con anterioridad², «debemos reconocer que las sociedades científicas que trabajan en este campo, los profesionales que intervienen en drogodependencias, los investigadores que trabajamos en este campo, los comisionados o planes autonómicos en drogodependencias, y el Plan Nacional sobre Drogas, han fallado en conseguir que la buprenorfina esté disponible para el tratamiento de la dependencia a opiáceos en condiciones adecuadas: financiado por el Sistema Nacional de Salud y disponible para uso ambulatorio».

Buprenorfina + naloxona

Es preciso señalar además, que en Estados Unidos¹³ y otros países, se ha registrado, o se va a registrar próximamente, una formulación de buprenorfina + naloxona (Subuxone®) para uso por vía sublingual, con lo cual se evita el potencial abuso de este preparado si se inyecta, ya que la naloxona bloquearía el efecto ago-

nista (parcial) de la buprenorfina³ y se reducirían los casos de intoxicación/sobredosis por esta vía.

Es decir, además, proponemos a las autoridades con responsabilidad en el tema que promuevan el registro de la formulación de buprenorfina + naloxona en comprimidos sublinguales que se utilizarían en el tratamiento de mantenimiento.

Conclusiones: buprenorfina-Subutex® y las condiciones de prescripción y financiación

Buprenorfina-Subutex® fue aprobada en 2000 por la Agencia Española del Medicamento para el «tratamiento de sustitución a la dependencia mayor de opiáceos en el marco de un amplio tratamiento médico, social y psicológico», si bien en las condiciones de dispensación estaba clasificado como de uso hospitalario y con receta de estupefacientes. Además, se incluía como medicamento no reembolsable o no financiado por el Sistema Nacional de Salud y/o de las CCAA.

Afortunadamente, estas condiciones (uso hospitalario y receta de estupefacientes) se han modificado recientemente (octubre de 2003), de forma que en la nueva autorización consta como requisitos de dispensación: «con receta médica de psicotropeo». Es decir, se eliminó la condición de uso hospitalario y se sustituyó la condición de estupefaciente por la de psicotropeo.

En la actualidad está pendiente (desde 2003) de conocerse si la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo) incluye o no dentro de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social al Subutex®. Creemos que debería ser un medicamento financiado por el mismo. Esta opinión no es gratuita: se basa en su perfil de eficacia y seguridad. En enero de 2005 se ha indicado que no será financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Urgimos a que las autoridades sanitarias promuevan el registro y la comercialización del preparado buprenorfina-naloxona (Subuxone®) con lo cual se evita el potencial abuso de este preparado si se inyecta, se disuadiría de su uso por esta vía y se harían más infrecuentes las situaciones de intoxicación-sobredosis (sólo o con tranquilizantes).

Finalmente, creemos que la documentación técnica del preparado (RCP, etc.) debe estar accesible a los profesionales sanitarios.

En la tabla 2 se presenta una comparación de metadona y buprenorfina sobre distintos aspectos. Esta tabla está tomada de la Conferencia de Consenso de Francia de 2004 sobre las estrategias terapéuticas para las personas dependientes de opiáceos¹⁴.

Tabla 2. Características específicas de la metadona y la buprenorfina

	Metadona	Buprenorfina
Modo de acción	– Agonista	Agonista/antagonista
Peligrosidad	– – Riesgo de sobredosis mortal Sobredosis accidental (niños)	+ Menor riesgo de sobredosis (salvo interacción)
Farmacocinética	– Variaciones interindividuales importantes: monitorización de los niveles plasmáticos si es necesario	+ Pocas variaciones de una persona a otra
Satisfacción	+ Mejor satisfacción; menos ansiedad	– Peor satisfacción (riesgo de consumos asociados)
Interacciones farmacodinámicas	– Los fármacos depresores respiratorios y del sistema nervioso central pueden favorecer la depresión respiratoria Agonistas-antagonistas morfínicos	– – Benzodiazepinas (en particular a altas dosis) y otros depresores del sistema nervioso central: riesgo de sobredosis mortal
Interacciones farmacocinéticas	– <i>Inducción enzimática:</i> anticonvulsionantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), rifabutina, rifampicina, griseofulvina, antirretrovirales (lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, nevirapine): riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de metadona <i>Inhibición enzimática:</i> ISRS (fluvoxamina), cimetidina ≥ 800 mg/24 h): riesgo de sobredosis Interés de la monitorización de los niveles plasmáticos de metadona para evaluar las interacciones por inducción o inhibición enzimática en caso de respuesta excesiva o insuficiente al tratamiento	\pm <i>Inhibición enzimática:</i> vigilancia en caso de asociación a antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol) y de los antirretrovirales inhibidores de las proteasas (nelfinavir, ritonavir e indinavir) <i>Inhibición enzimática:</i> Prudencia en caso de asociación a anticonvulsionantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) o de la rifampicina El riesgo de interacción por inhibición o inducción enzimática es menor que con la metadona
Forma farmacéutica y de presentación	– Gama de dosis incompleta + La forma de jarabe no puede ser inyectada – Excipientes: azúcar (diabéticos); alcohol (riesgo de interacción con los fármacos con efecto antabús) – Dificultades de almacenaje en las farmacias	+ Gama completa de dosis; presentación adaptada a las necesidades – Posibilidad de mal uso: los comprimidos pueden ser inyectados, esnifados o fumados
Toxicidad		Riesgo de fallo hepático (sobre todo vía i.v.)
Otros aspectos		Explicaciones necesarias para la utilización óptima de la vía sublingual

i.v.: intravenosa; +: ventaja; -: inconveniente.

Tomada de la Conferencia de Consenso de Francia de 2004 sobre las estrategias terapéuticas para las personas dependientes de opiáceos¹⁴.

Conflicto de intereses

F. Javier Álvarez ha impartido conferencias sobre buprenorfina en el tratamiento del dolor y de la depen-

dencia a opiáceos que, en algunos casos, han sido organizadas y/o retribuidas por la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baño L. Tratamiento de sustitución con buprenorfina (Subutex®): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid. *Trastornos Adictivos*. 2003;5:303-8.
2. Álvarez FJ. Buprenorfina y el tratamiento de la dependencia a opiáceos: tres preguntas que necesitan ser clarificadas. ¿Por qué no es financiada por el sistema nacional de salud y/o CCAA?, ¿por qué se ha clasificado de uso hospitalario?, ¿por qué necesita receta de estupefaciente? *Conductas Adictivas*. 2003;3:1-2. Disponible en: <http://www.conductasadictivas.org/conductas/html/editorial.htm>

3. Álvarez FJ. El coste del tratamiento con buprenorfina en los pacientes dependientes de opiáceos. Gastar 4 millones de euros o dejar que mueran 8 pacientes. *Conductas Adictivas*. 2004;4:1-5. Disponible en: <http://www.conductasadictivas.org/conductas/html/antiores/editoriales/editorial10.htm>
4. Resumen de las características del producto. Subutex 2 y 8 mg. Fecha de última revisión del texto, 9 de octubre de 2002.
5. Castellano M. Hacia la diversificación de los tratamientos con agonistas opiáceos. *Trastornos Adictivos*. 2003;5:291-4.
6. Law FD, Nutt JD. Maintenance buprenorphine for opioid users. *Lancet*. 2003;361:364-5.
7. Tzschentke TM. Behavioural pharmacology of buprenorphine, with focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology*. 2002;161:1-16.
8. Auriacombe M, Daulouede JP, Tignol J. Experiencia con buprenorfina en Francia. *Trastornos Adictivos*. 2003;5:309-19.
9. Chapelo CB, Crossley DI. Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex® y Subuxone®). *Trastornos Adictivos*. 2003;5:320-8.
10. CD 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*, L 311/67, 28.11.2001.
11. *Vademécum internacional*. 45 ed. Madrid: Medicom; 2004.
12. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2004.
13. Fudala PJ, Bridge T. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone: a guide for clinicians. *Drug Alcohol Dependence*, 2003; 70 Suppl: 1S-2S. [Este monográfico de *Drug and Alcohol Dependence* incluye además 9 artículos sobre buprenorfina y buprenorfina/naloxona.]
14. Conférence de consensus: stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiáceos: place des traitements de substitution. *Alcoolologie et Addictologie*. 2004;26 Suppl 4:6S-12S.