



**TARGIN® (OKSYKODON+NALOKSON)
W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH
Z SILNYM BÓLEM ORAZ W ZAPOBIEGANIU
ZAPARCIOM WYWOŁANYM PRZEZ OPIOIDY**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl
www.mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 2 grudnia 2013 r.

W dniu 2 grudnia 2013 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-14222-22/JA/13 z dnia 13 listopada 2013 r. Pierwotnie analiza kliniczna została zakończona 7 sierpnia 2013 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Kontrola jakości;• Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Koordynacja prac nad raportem;• Opis problemu zdrowotnego i opracowanie wytycznych;• Analiza systemu refundacji;• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Opracowanie wyników i wniosków;• Kontrola obliczeń;• Podsumowanie i wnioski końcowe;• Opis ograniczeń i dyskusji.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego i opracowanie wytycznych;• Tworzenie strategii wyszukiwania;• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Ocena krytyczna i charakterystyka badań włączonych do analizy;• Opracowanie wyników i wniosków, obliczenia;• Opis ograniczeń.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;• Opracowanie wyników.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	11
Streszczenie	14
1. Cel analizy	21
2. Metodyka	21
3. Problem zdrowotny – silny ból oraz zaparcia wywołane terapią opioidową	23
3.1. Populacja docelowa	23
3.2. Definicja i klasyfikacja	24
3.3. Epidemiologia	25
3.4. Patomechanizm	27
3.5. Objawy	29
3.6. Ocena bólu i zaparcí	30
3.7. Leczenie	31
3.7.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne	33
3.7.2. Wytyczne i rekomendacje polskie	45
4. Interwencja – oksykodon+nalokson.....	52
4.1. Działanie leku	52
4.2. Zarejestrowane wskazanie	52
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	53
4.4. Działania niepożądane	54









5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	55
5.1. [REDACTED].....	59
5.1.1. Działanie leku.....	60
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	60
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	61
5.1.4. Działania niepożądane.....	61
5.2. [REDACTED].....	62
5.2.1. Działanie leku.....	63
5.2.2. Zarejestrowane wskazanie.....	63
5.2.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	63
5.2.4. Działania niepożądane.....	64
5.3. [REDACTED].....	65
5.3.1. Działanie leku.....	66
5.3.2. Zarejestrowane wskazanie.....	66
5.3.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	66
5.3.4. Działania niepożądane.....	67
5.4. [REDACTED].....	69
5.4.1. [REDACTED].....	69
6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej.....	71
7. Analiza systemu refundacji.....	72

7.1. Sposób finansowania komparatorów	72
7.2. Sposób finansowania leku Targin® (OKS+NAL)	77
8. Przegląd systematyczny	78
8.1. Źródła danych	78
8.2. Selekcja odnalezionych badań	79
8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	79
8.3.1. Strategia wyszukiwania.....	79
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	80
8.3.3. Badania włączone.....	81
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	83
8.4.1. Strategia wyszukiwania.....	83
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	84
8.4.3. Badania włączone.....	86
8.5. III etap przeglądu – badania pierwotne do porównań pośrednich.....	89
8.5.1. Strategia wyszukiwania.....	89
8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	90
8.5.3. Badania włączone.....	91
8.6. Ocena jakości badań	93
8.7. Analiza statystyczna	93
9. Ból nowotworowy	99
9.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego	99

9.1.1. Punkty końcowe	102
9.2. Ocena skuteczności klinicznej OKS+NAL względem ██████████	109
9.2.1. Jakość życia.....	111
9.2.2. Skuteczność analgetyczna.....	113
9.2.3. Skuteczność przeciwaparciowa	115
9.3. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej OKS+NAL względem ██████████	118
9.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem ██████████ ...	125
9.4.1. Zdarzenia niepożądane, działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane ogółem	126
9.4.2. Zgony	127
9.4.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	128
9.4.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	128
9.4.5. Zaburzenia układu nerwowego	129
9.4.6. Zaburzenia żołądka i jelit	129
9.4.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	130
9.4.8. Zaburzenia wyników badań diagnostycznych	131
9.4.9. SOWS	131
9.5. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem ██████████	132
10. Ból głównie nienowotworowy	139

10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	139
10.1.1. Badania eksperymentalne.....	139
10.1.2. Badania obserwacyjne.....	177
10.2. Ocena skuteczności klinicznej OKS+NAL względem ██████████	191
10.2.1. Skuteczność analgetyczna.....	195
10.2.2. Skuteczność przeciwwzaparciowa	198
10.2.3. Ocena ogólnej skuteczności leczenia	207
10.3. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej OKS+NAL względem ██████████	214
10.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem ██████████	229
10.4.1. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem	231
10.4.2. Zgony	234
10.4.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	235
10.4.4. Zaburzenia układu nerwowego	237
10.4.5. Zaburzenia żołądka i jelit	239
10.4.6. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	243
10.4.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	245
10.4.8. Zaburzenia wyników badań diagnostycznych	246
10.4.9. Ogólna tolerancja leczenia.....	247
10.5. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem ██████████	254

10.6. Ocena skuteczności praktycznej OKS+NAL	269
10.6.1. Jakość życia.....	269
10.6.2. Skuteczność analgetyczna.....	272
10.6.3. Skuteczność przeciwwzparciowa	275
10.6.4. Ocena skuteczności terapii	278
10.7. Podsumowanie skuteczności praktycznej OKS+NAL	280
10.8. Ocena bezpieczeństwa praktycznego OKS+NAL.....	282
10.8.1. Zgony	282
10.8.2. Działania niepożądane.....	283
10.8.3. Zdarzenia niepożądane	295
10.9. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa praktycznego OKS+NAL	299
11. Analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR).....	301
.....	
.....	
.....	
.....	310
12. Ograniczenia	310
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	312
14. Dyskusja	318
15. Załączniki.....	323

15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	323
15.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	327
15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	329
15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	331
15.5. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego włączonego do analizy	332
15.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	334
15.6.1. Badania eksperymentalne	334
15.6.2. Badania obserwacyjne	348
15.7. Skale oceny jakości badań	354
15.8. Wartości początkowe danych uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy	358
	
	
	
	
	
	
	
	
15.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	381

16. Spis tabel	386
17. Spis rysunków.....	398
18. Bibliografia	404

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABD	ang. <i>abdominal</i> - brzuszne
ACOEM	ang. <i>American College of Occupational and Environmental Medicine</i> – Amerykańskie Kolegium Medycyny Przemysłowej i Środowiskowej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASIPP	ang. <i>American Society of Interventional Pain Physicians</i> – amerykańskie stowarzyszenie lekarzy zajmujących się inwazyjnym leczeniem bólu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BFI	ang. <i>Bowel Function Index</i> – indeks czynności jelit
BOCF	ang. <i>baseline observation carried forward</i> – przyjęcie jako wynik końcowy wyniku początkowego w przypadku braku rzeczywistego wyniku końcowego
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu
BPS	ang. <i>The British Pain Society's</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie Bólu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CSBMs	ang. <i>Complete Spontaneous Bowel Movements</i> – spontaniczne pełne ruchy jelita
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – ustalona dzienna dawka
EAPC	ang. <i>European Association for Palliative Care</i> – Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire on cancer 30</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Raka składający się z 30 pytań
EQ5D	ang. <i>EuroQol 5 Dimensions</i> – 5 wymiarowy kwestionariusz służący do oceny jakości życia Grupy EuroQol
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	heterogeniczność
HCP	ang. <i>Health Care Professionals</i> – wyszkolony personel medyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny

Skrót	Rozwinięcie
IASP	ang. <i>International Association for the Study of Pain</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu
IR	ang. <i>immediate release</i> – postać leku o natychmiastowym uwalnianiu
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – przyjęcie jako wyniku końcowego ostatniego dostępnego wyniku, w przypadku braku rzeczywistego wyniku końcowego
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – klasyfikacja wg układów i narządów
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMRM	ang. <i>mixed model repeated measures</i> – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym dla zmiennych zależnych, efektów stałych oraz efektów losowych
MPSS	ang. <i>Mainz Pain Staging System</i> – moguncki system klasyfikacji bólu
MZ	Minister Zdrowia
NAL	nalokson
NAS	ang. <i>numeric analogue scale</i> – numeryczna skala analogowa
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nH	brak heterogeniczności
NHS Wales	ang. <i>National Health Service</i> – walijski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OKS	oksykodon
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy

Skrót	Rozwinięcie
PACOI	ang. <i>Patients Assessment of Opioid-Induced Constipation</i> – zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego
PAC-SYM	ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i> – kwestionariusz oceny objawów zaparcí przez chorego
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PGIC	ang. <i>Patients' Global Impression of Change</i> - postrzeganie skuteczności terapii, ocena w Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIS	ang. <i>Pain Intensity Scale</i> – skala służąca do oceny nasilenia bólu
PLC	placebo
PLN	polski złoty
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PP	łac. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPZ	postępowanie przeciwwzaparciowe
PR	ang. <i>prolonged release</i> – postać leku o przedłużonym uwalnianiu
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	ang. <i>randomized clinical trials</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REC	ang. <i>rectal</i> - odbytnicze
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>36-item short form</i> - kwestionariusz służący do oceny zmiany jakości życia składający się z 36 pytań
SOC	ang. <i>System Organ Class</i> – klasyfikacja narządów i układów
SOWS	ang. <i>subjective opiate withdrawal scale</i> – subiektywna skala objawów odstawienia opioidów
STO	ang. <i>stool</i> - stolec
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VHA	ang. <i>Veterans Health Administration</i> – amerykański system zapewniających weteranom wojennym dostęp do służby zdrowia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZJWO	ang. <i>opioid-induced bowel dysfunction</i> – zaburzenia jelitowe wywołane opioidami

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla leku Targin® stosowanego w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, z uwzględnieniem jednak, w pierwszej kolejności tzw. istniejącej praktyki klinicznej.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia silnego bólu, który może być właściwie leczony jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie oraz wynikających z tej terapii zaparć na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla leku Targin® oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono zarówno badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie

składany w bólu nowotworowym. Uznano jednak, że na skuteczność leczenia nie wpływa pochodzenie bólu, jednak jego nasilenie. Z kolei ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Do analizy klinicznej, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*, jako komparatory dla leku Targin® wybrano terapie stanowiące aktualną praktykę kliniczną oraz finansowane ze środków publicznych: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono:

w bólu nowotworowym:

- badanie RCT porównujące lek Targin® względem [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

w bólu głównie nienowotworowym:

- badania RCT porównujące lek Targin® względem [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]^{1.}

¹ [REDACTED]
[REDACTED]

- badania obserwacyjne dotyczące leku Targin® - badania: [REDACTED] 0.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono także okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa PSUR.

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji – publikacja [REDACTED].

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

BÓL NOWOTWOROWY

Skuteczność

Analiza jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ5D (na którego składowe wpływać może w dużej mierze ból i jego nasilenie) oraz analiza skuteczności analgetycznej wykazała, że [REDACTED]
[REDACTED].

Natomiast analiza jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (w którym wyodrębniono część dotyczącą zaparcí) wykazała [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Bezpieczeństwo

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

BÓL GŁÓWNIENIENOWOTWOROWY

Skuteczność kliniczna

W przypadku skuteczności analgetycznej oksykodon w połączeniu z naloksonem jest interwencją [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast w przypadku skuteczności przeciwaparciowej stwierdzono, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

Skuteczność praktyczna

Na podstawie wyników z badań obserwacyjnych zaobserwowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Akceptacja terapii przez chorego w ocenie lekarza, a także skuteczność terapii ogółem zarówno w ocenie chorego jak i lekarza była oceniana [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo kliniczne

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa stosowania oksykodonu z naloksonem
względem [REDACTED]

[REDACTED].

Wykazano, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo praktyczne

Opiniowana interwencja cechuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W raportach PSUR obejmujących okresy: 13.10.2009 – 12.04.2010, 13.10.2010 – 12.04.2011 oraz 14.04.2011 – 12.04.2012 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

U chorych stosujących oksykodonu w połączeniu z naloksonem wykazano

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto opiniowana interwencja cechuje się [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Targin® jest lekiem innowacyjnym, który działa nie tylko przeciwbólowo, ale także łagodzi zaparcia wywołane opioidem. Należy podkreślić, że nalokson w ocenianym produkcie stosowany jest doustnie, dzięki czemu nie hamuje działania przeciwbólowego oksykodonu, w przeciwieństwie do naloksonu podawanego dożylnie. W przypadku zastosowania dożylnego lek osiąga odpowiednio wysokie stężenia we krwi i tkankach oraz dobrze przenika przez barierę krew–mózg (działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo), przez co dochodzi do zniesienia wszystkich objawów wywołanych zastosowaniem opioidu, w tym działania przeciwbólowego.

Na podstawie uzyskanych wyników, w których wykazano, iż lek jest skuteczny i ma korzystny profil bezpieczeństwa zarówno w przypadku leczenia bólu nowotworowego jak i nienowotworowego stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych w ramach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ (Ministra Zdrowia) z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku Targin® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie terapią opioidową o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;

- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono zarówno badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nowotworowym. Uznano jednak, że na skuteczność leczenia nie wpływa pochodzenie bólu, jednak jego nasilenie. Z kolei ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

3. Problem zdrowotny – silny ból oraz zaparcia wywołane terapią opioidową

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla oksykodonu z naloksonem, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Targin®* [9], stanowią dorośli chorzy z silnym

bólem, który może być właściwie leczony jedynie terapią opioidową o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie. Nalokson przeciwdziała w tej populacji występowaniu zaparcí wywołanych przez opioidy.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ból jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów, które są stwierdzane w trakcie badań przedmiotowych i podmiotowych, dzięki którym lekarz może uzyskać informacje o procesie chorobowym, toczącym się w organizmie chorego. Ból jest również odczuciem subiektywnym i może być uzależniony od czynników psychologicznych. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (IASP, ang. *International Association for the Study of Pain*) podaje następującą definicję bólu: „*Ból jest to nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, albo opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia*”. Ze względu na patomechanizm ból dzielimy na receptorowy i niereceptorowy (neuropatyczny) [26].

Ból receptorowy (nocyceptywny) – jest wynikiem mechanicznego, termicznego lub chemicznego drażnienia receptorów czuciowych. Wyróżnia się dwa typy bólu receptorowego: ból somatyczny i ból trzewny [26].

Pierwszy z nich dzielony jest na ból kostny oraz ból z uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie), o charakterze łatwym do opisania i prostym do zlokalizowania przez chorego [26].

Drugi jest typem bólu o charakterze rozlanym, pochodzi z narządów wewnętrznych i często jest wynikiem zaburzeń czynnościowych, a nie wynika jedynie z morfologicznych zmian narządowych. Ból trzewny zwykle jest trudny do zlokalizowania z powodu tendencji rzutowania do innych, zdrowych obszarów ciała. Zjawisko to jest spowodowane dopływem do pojedynczego neuronu rdzeniowego informacji czuciowej z różnych struktur organizmu (ze skóry, organów wewnętrznych, mięśni czy szkieletu). Stąd ból spowodowany np. przez ognisko zapalne w trzustce odczuwany jest jako ból pleców, a spowodowany patologią centralnych obszarów przepony jest odczuwany w barkach. Zjawisko to nosi nazwę bólu rzutowanego. Z

uwagi na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocyceptywną rozróżnia się ból fizjologiczny z aktywacją nocyceptorów (bez uszkodzenia tkanek) oraz ból kliniczny, który jest konsekwencją uszkodzenia tkanek i uruchomienia mechanizmów sensytyzacji (zwiększenia wrażliwości) obwodowej i centralnej. Ból kliniczny, charakterystyczny jest między innymi dla bólu pooperacyjnego lub pourazowego [26].

Ból niereceptorowy (neuropatyczny) jest przewlekłym bólem spowodowanym uszkodzeniem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w wyniku urazu, zakażenia, niedokrwienia, niedotlenienia, zaburzeń metabolicznych lub nacieków nowotworowych. Ból neuropatyczny charakteryzują gwałtowne, napadowe doznania bólowe trwające od kilku sekund do kilku minut o charakterze przerywanym lub stałym i doznaniach palenia, wykręcania, rozrywania, miażdżenia – odczuwanych początkowo w miejscu uszkodzenia, a następnie z mniejszym nasileniem, w obszarach otaczających – parestezje o typie mrowienia lub kłucia, uczucie ciężkości i drętwienia [26].

W wyniku leczenia bólu z zastosowaniem analgetyków opioidowych obserwowane jest występowanie zaburzeń jelitowych. Wynikają one najczęściej z działania opioidów na jelitowy układ nerwowy i rozpoznawane są poprzez ich główny objaw – zaparcie stolca. Zwyczajowo zaparciem stolca (łac. *constipatio*) określa się zbyt małą częstość wypróżnień (≤ 2 na tydzień) lub stolce twarde, oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia. Ciężkie zaparcie rozpoznaje się, gdy częstość występowania wypróżnień nie przekracza 2 na miesiąc. Definicja ta w odniesieniu do pacjentów w schyłkowym okresie choroby nowotworowej może być nieadekwatna. Już przy częstości wypróżnień 3 na tydzień często pojawiają się dolegliwości i już wtedy wydaje się wskazane zintensyfikowanie postępowania przeciwzaparciowego. Brak wypróżnienia przez 3 dni lub więcej wiąże się z zaparciem o znacznym nasileniu objawów subiektywnych. Jednocześnie ważne jest podkreślenie, że sama częstość oddawania stolca nie jest decydującym kryterium i subiektywna ocena chorego trudności wypróżnienia jest wystarczająca, niezależnie od częstości defekacji [21].

3.3. Epidemiologia

BÓL NIENOWOTWOROWY

[Redacted text block]

BÓL NOWOTWOROWY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ZAPARCIA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4. Patomechanizm

Proces powstawania odczucia bólowego (przetwarzania informacji) nosi nazwę nocycepcji i obejmuje 4 etapy: transdukcję (zamiana informacji energii działającego bodźca na impuls elektryczny), transmisję (przewodzenie impulsu do rogów tylnych i dalej do ośrodkowego układu nerwowego), modulację (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców), percepcję (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) [26].

Za mechanizm bólu odpowiada skomplikowany szlak nocyceptywny (od łac. *nocere* - szkodzić), który przewodzi bodźce z obwodu do ośrodkowego układu nerwowego. Szlak ten zbudowany jest z wolnych zakończeń nerwowych, na których znajdują się nocyceptory rejestrujące szkodliwe czynniki oraz nerwów przenoszących informację z tkanek obwodowych do rdzenia kręgowego i dalej do struktur mózgu [26].

W wyniku leczenia bólu silnymi opioidami powstają zaburzenia jelitowe wywołane działaniem opioidów na jelitowy układ nerwowy. Stanowi on część autonomicznego układu nerwowego i tworzy go ok. 100 mln neuronów skupionych w splotach błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Na błonie komórek nerwowych znajdują się wszystkie typy receptorów opioidowych, μ (mi), κ (kappa) i δ (sigma), ich znaczenie w hamowaniu odruchu perystaltycznego u ludzi nie jest zaś do końca poznane. Wynika to z odmiennego efektu aktywacji lub inhibicji poszczególnych typów receptorów u różnych gatunków zwierząt. Jednak wydaje się, że za hamowanie odruchu perystaltycznego odpowiada głównie aktywacja receptora κ i w mniejszym stopniu – μ , a receptory δ nie uczestniczą w tym mechanizmie. W wyniku działania opioidów następuje zahamowanie kinetyki i wydłużenie czasu opróżniania się żołądka. W jelicie cienkim hamowane są skurcze propulsywne, co wydłuża czas pasażu żołądkowo-kątniczego. Ponadto zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, prowadząc do tworzenia suchych mas kałowych. W jelicie grubym hamowane są skurcze propulsywne. Zwiększa się napięcie zwieracza odbytu, a jednocześnie zmniejsza wrażliwość odbytnicy na rozciąganie, będące przyczyną osłabienia odruchowego poczucia potrzeby wypróżnienia. Sumaryczny efekt działania opioidów na różnych piętrach układu pokarmowego sprowadza się do wydłużenia czasu pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia stolca. Prowadzi to do

zalegania w jelitach twardych mas formujących kamienie kałowe, które mogą być przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego [21].

3.5. Objawy

Objawy bólu uzależnione są od jego rodzaju i miejsca występowania. W przypadku bólu neuropatycznego do objawów należą: pieczenie, klucie, pulsowanie, spontaniczne występowanie bólu, bez aktualnego uszkodzenia tkanek, ból na obszarze, na którym utracono odczuwanie bodźców, współistnienie znacznego ubytku neurologicznego (np. po urazie rdzenia kręgowego), ból występujący w odpowiedzi na bodźce niebólowe – „alodynia”, nasilanie się bólu pod wpływem bodźców bólowych – „hiperalgezia”, nieprzyjemne i nieprawidłowe odczuwanie bodźców – „dyzestezja”, słabe oddziaływanie na wyłączne podawanie leków opioidowych. W przypadku bólu kostnego obserwowana jest tkliwość uciskowa nad kością, a w przypadku wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego odczuwany jest ból głowy silniejszy rano, połączony z wymiotami, czasem także ze splątaniem. Innym przykładem bólu jest rozlane silne pobołowanie z cechami wadliwego ukrwienia sugerujące ból z niedokrwienia, a epizody bólu zwykle związane z ruchami lub z kurczem jelit – ból incydentalny [3].

Objawy ze strony układu pokarmowego należą do najczęstszych działań niepożądanych analgetyków opioidowych u osób leczonych przewlekłe opioidami. Najczęściej jest to zaparcie stolca. Występuje ono nawet u ponad połowy chorych leczonych opioidami zarówno z chorobą nowotworową, jak i nienowotworową, pomimo stosowania środków przeczyszczających. Jednocześnie często występują: ból brzucha, wzdęcia, utrata apetytu i refluks żołądkowo-przełykowy. Dlatego właściwsze jest stosowanie dla tego zespołu objawów określenia zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (ZJWO; ang. *opioid-induced bowel dysfunction*). Definiuje się je jako zespół objawów ze strony przewodu pokarmowego spowodowany stosowaniem krótko- lub długotrwale substancji opioidowych, obejmujący:

- oddawanie twardego i suchego stolca;
- napinanie się w celu wypróżnienia;

- poczucie niepełnego wypróżnienia;
- wzdęcie;
- refluks żołądkowo-przełykowy [21].

3.6. Ocena bólu i zaparcí

Pierwszym krokiem do zapewnienia właściwej analgezji jest dokładna ocena chorego. Należy zebrać pełny wywiad na tle ogólnego stanu zdrowia pacjenta, by ustalić przyczynę bólu i jego tło. Chorzy mogą cierpieć z wielu powodów, takich jak ból kostny i neuropatyczny z powodu przerzutów do kości. Pomocne bywa naszkicowanie schematu ciała, chory zaznacza na nim okolice, w których odczuwa ból. Chorzy proszeni o określenie stopnia bólu z reguły oceniają go wyżej niż lekarze i pielęgniarki, zatem pomiar dokonywany przez chorego stanowi nieodzowny element oceny ogólnej, jak i oceny skuteczności podejmowanego leczenia. W tym celu stosuje się:

- *skalę werbalną*: obejmuje rozmaite określenia – „bez bólu”, „niewielki ból”, „ból umiarkowany” i „silny ból”;
- *skalę 10-punktową*: choremu zadaje się pytanie w rodzaju: „Jak oceni Pan/Pani stopień bólu odczuwanego w ciągu ostatniej doby? jeśli 0 oznacza, że ból nie występuje, a 10 najgorszy ból, jaki może sobie Pan/Pani wyobrazić” [3].

Badanie powinno obejmować staranną ocenę okolicy, w której chory odczuwa ból; poszukuje się cech bólu neuropatycznego lub uciskowej tkliwości kości, sugerującej istnienie przerzutu nowotworowego. U chorych z nowotworami nie należy z góry zakładać, że wszelkie ich dolegliwości są spowodowane przez nowotwór lub jego przerzuty. Uzasadnione badania pomocnicze powinny być nakierowane na rozpoznanie podstawowej przyczyny, nie należy przy tym zapominać o możliwych odwracalnych przyczynach, nawet w przypadkach terminalnych. Mogą być wskazane badania obrazowe, jak puste zdjęcia rentgenowskie (przed podaniem kontrastu) w przypadkach złamania lub rezonans magnetyczny w przypadkach ucisku rdzenia kręgowego [3].

Przykładowo, w celu oceny nasilenia bólu stosuje się kwestionariusz BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form* – Krótki Inwentarz Bólu) lub skalę PIS (ang. *Pain Intensity Scale* – skala służąca do oceny nasilenia bólu), zostały one szczegółowo opisane w rozdziałach 9.1.1, 10.1.1.1 i 10.1.2.1.

W przypadku zaparcia u pacjentów leczonych paliatywnie najbardziej wiarygodne jest pytanie o trudność wypróżnienia w skali numerycznej NRS (ang. *Numerical Rating Scale*) (0–10) oraz o liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni. Biorąc pod uwagę relatywnie krótki średni okres sprawowanej opieki paliatywnej i konieczność skutecznego postępowania w możliwie najkrótszym czasie, okres obserwacji wynoszący 7 dni w odniesieniu do funkcji jelit wydaje się wystarczający do postawienia trafnej diagnozy. Badanie podmiotowe powinno obejmować ponadto ocenę konsystencji stolca, objawy towarzyszące, doraźne postępowanie przeciwzaparciowe (środki przeczyszczające, lewatywy czy ręczne wydobycie stolca) [21].

Istnieją rozbudowane narzędzia oceniające nasilenie zaparcia stolca, jak 12-punktowy kwestionariusz oceny objawów zaparc przez chorego PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) czy znacznie prostszy 3-punktowy indeks funkcjonowania jelit (BFI, ang. *Bowel Function Index*) [21]. Te oraz inne narzędzia zostały szczegółowo opisane w rozdziałach 9.1.1, 10.1.1.1 i 10.1.2.1.

3.7. Leczenie

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) opioidy są stosowane u chorych na nowotwór szczególnie w fazie terminalnej. Według doniesień WHO [59], dotyczących chorych na nowotwór z bólem o znacznym stopniu natężenia, silnie działające opioidy, podawane najczęściej doustnie lub przezskórnie, w skojarzeniu z innymi lekami przynoszą ulgę w dolegliwościach w 75,90% przypadków. W tej grupie chorych wykazano również korzystny wpływ skutecznego leczenia bólu na poprawę jakości życia [17].

W przypadku bólu nienowotworowego, przed podaniem opioidów, częściej niż w populacji ogólnej diagnozuje się depresję, lęk i inne zaburzenia psychiczne, a także

uzależnienia od substancji psychoaktywnych, przez co lekarz z większą ostrożnością musi ocenić, czy istnieją czynniki zwiększające ryzyko uzależnienia. Silne opioidy zalecane są najczęściej w przypadku bólu stałego, przewlekłego (trwającego dłużej niż 3 miesiące) i o dużym nasileniu (powyżej 5 na 10-stopniowej wizualnej skali analogowej), a także w sytuacjach, gdy dotychczasowe leczenie farmakologiczne nie przynosi rezultatu, nie ma innych możliwości terapii lub gdy ból w znacznym stopniu wpływa negatywnie na życie chorego. Silne opioidy zaleca się w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu w formie doustnej lub przezskórnej, tym samym należy unikać preparatów o natychmiastowym uwalnianiu [48].

Zgodnie z zaleceniami WHO należy przy wyborze preparatu wziąć pod uwagę tzw. drabinę analgetyczną. W schemacie tym wyróżniono trzy stopnie leczenia w zależności od poziomu odczuwania bólu.

Tabela 1.
Drabina analgetyczna wg WHO

Stopień leczenia	Grupa leków	Przykłady substancji
I stopień	Analgetyki nieopiodowe	Paracetamol, niesterydowe leki przeciwzapalne
II stopień	Słaby opioid	Tramadol
III stopień	Silny opioid	Morfina, buprenorfina, oksykodon, metadon

Źródło: opracowanie własne na podstawie WHO [59]

Preparaty powyższych substancji podawane mogą być różnymi drogami, tj. doustnie, dożylnie, domięśniowo, podskórnie, doodbytniczo, podjęzykowo, podpoliczkowo lub donosowo.

Analgetyki opioidowe stanowią podstawę farmakoterapii bólu związanego z chorobą nowotworową. Istotnymi najczęstszymi ograniczeniami ich stosowania mogą być objawy ze strony przewodu pokarmowego. W przeciwieństwie do innych objawów ubocznych, zaparcie stolca nie ustępuje, ale nasila się wraz z długością stosowania opioidów. W diagnostyce zaburzeń jelitowych u osób z chorobą nowotworową należy zawsze rozważyć wszystkie możliwe przyczyny współistniejące, gdyż opioidy najczęściej są tylko jedną z przyczyn ich wystąpienia [21].

Obecnie w Polsce dostępne są następujące leki, które mogą być stosowane w przypadku zaparcć:

- Leki zmiękczające: płynna parafina, dokuzan sodu;
- Leki kontaktowe: bisakodyl, sennozydy (także w połączeniach);
- Leki zwiększające objętość mas kałowych: leki ziołowe;
- Leki osmotyczne: laktuloza, makrogol (także w połączeniach);
- Wlewki doodbytnicze: fosforan sodu;
- Antagoniści opioidowych receptorów obwodowych: bromek metylnaltreksonu. [42].

3.7.1. Wytyczne i rekomendacje zagraniczne

3.7.1.1. Wytyczne

Ze względu na fakt, iż odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia bólu, zdecydowano o ograniczeniu wytycznych do najnowszych dokumentów, opublikowywanych od 2010 roku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych w ostatnich latach przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu terapii opioidowej:

BÓL NOWOTWOROWY

- wytyczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2013, w których opisane jest postępowanie w przypadku dorosłych chorych z bólem nowotworowym [38];
- wytyczne EAPC (ang. *European Association for Palliative Care*) – Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej) z roku 2012, opisujące standardy postępowania w bólu nowotworowym [7];

- wytyczne ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012, które charakteryzują standardy postępowania w przypadku bólu nowotworowego [46];

BÓL GŁÓWNIENIENOWOTWOROWY

- wytyczne ASIPP (ang. *American Society of Interventional Pain Physicians* – Amerykańskie stowarzyszenie lekarzy zajmujących się inwazyjnym leczeniem bólu) z roku 2012, opisujące standardy postępowania wśród chorych z bólem przewlekłym [35];
- wytyczne NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2012 opisujące standardy postępowania w przypadku bólu, który może być kontrolowany za pomocą silnych opioidów, u chorych z chorobami zaawansowanymi i postępującymi (również z chorobami nowotworowymi) [41];
- wytyczne ACOEM (ang. *American College of Occupational and Environmental Medicine* – Amerykańskie Kolegium Medycyny Przemysłowej i Środowiskowej) z roku 2011 odnoszące się do leczenia chorych z bólem przewlekłym [55];
- wytyczne BPS (ang. *The British Pain Society's* – Brytyjskie Stowarzyszenie Bólu) z roku 2010 opisujące standardy leczenia chorych z uporczywym bólem [56];
- wytyczne VHA (ang. *Veterans Health Administration* – amerykański system zapewniających weteranom wojennym dostęp do służby zdrowia) z roku 2010 opisujące schemat leczenia chorych z bólem przewlekłym [57].

Za pomocą terapii opioidowej rzadko osiągnięte jest całkowite uśmierzenie bólu. Celem leczenia jest redukcja bólu do poziomu, w którym poprawie ulegną psychiczne, socjalne i emocjonalne aspekty życia [56].

Istnieje niewiele dowodów na to, że powszechnie stosowane opioidy (w równoważnych dawkach) różnią się profilem bezpieczeństwa. Jednak ze względu na uwarunkowaną genetycznie zmienność osobniczą, farmakodynamika i

farmakokinetyka opioidów różni się u poszczególnych chorych. Reakcja na leki opioidowe jest kwestią indywidualną. Wybór leku zależy od uwarunkowań klinicznych, doświadczenia i lokalnej praktyki klinicznej [56].

Zalecane jest stosowanie morfiny bądź jej ekwiwalentu (inne silne opioidy, np. hydromorfon, oksykodon). Nie jest zalecane stosowanie preparatów przezskórnych, jeśli nie ma przeciwwskazań do leczenia doustnego [38, 46, 35, 41]. Podanie opioidów innych niż doustne zalecane jest w przypadkach, gdy połykanie jest utrudnione, tolerancja morfiny niska lub w sytuacjach, gdy chory nie stosuje się do zaleceń lekarza co do zalecanej dziennej dawki [46]. Według organizacji VHA 2010 r. oraz ESMO 2012 terapia metadonem powinna być rozważona z ostrożnością, ze względu na skomplikowaną farmakokinetykę i farmakodynamikę tej substancji [57, 46].

Brak jest dowodów naukowych stwierdzających, iż ból nowotworowy jest gorszy od nienowotworowego. Istnieje wiele doniesień wskazujących sposób stosowania opioidów u chorych z nowotworem jak i u wielu innych chorych, dlatego zasadnym jest stosowanie jednakowego schematu postępowania w przypadku chorych z nowotworem jak i bez nowotworu [57].

Zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku leczenia chorych z zaburzeniami psychicznymi a także wśród chorych nadużywających leki. Po wyborze terapii należy dostosować dawkę leku względem potrzeb chorego tak, aby profil bezpieczeństwa leczenia był jak najmniej szkodliwy [54].

Większość wytycznych podkreśla, że długotrwałe przyjmowanie opioidów prowadzi najczęściej do zaparć, dlatego u chorych rozpoczynających leczenie silnymi opioidami zaleca się postępowanie przeciwaparciowe. Leczenie zaparć jest czasochłonne a stosowanie się do zaleceń jest niezwykle istotne [41].

Szczegółowy opis zaleceń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą silnych opioidów

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
<p>NCCN 2013 (USA)</p>	<p>Dorośli chorzy z bólem nowotworowym</p>	<p>Zalecane jest zastosowanie morfiny.</p> <p>Terapia silnymi opioidami powinna rozpocząć się od przyjmowania regularnej dawki morfiny w postaci doustnej o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu wraz z możliwością zastosowania dawki ratującej (doustnej o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku bólu przebijającego.</p> <p>Zalecaną początkową dawką jest 20-30 mg/dobę, np. w dwóch dawkach (10-15 mg morfiny w postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu) 2 razy na dobę wraz z ratującą dawką 5 mg morfiny doustnej o natychmiastowym uwalnianiu (jeśli u chorych nie występują dodatkowe schorzenia nerek lub wątroby).</p> <p>Dawka powinna być dostosowana tak, aby bilans korzyści z uśmierzenia bólu względem działań niepożądanych był możliwie korzystny.</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie preparatów przezskórnych, jeśli nie ma przeciwwskazań do leczenia doustnego. Stosowanie przezskórnych opcji terapeutycznych należy rozważyć dopiero, gdy zaistnieją przeciwwskazania do podania doustnego, a nasilenie bólu utrzymuje się na stałym poziomie. W przypadku konieczności zastosowania preparatów przezskórnych należy zachować ostrożności przy obliczaniu ekwiwalentu dawki, np. 45 mg/dobę morfiny doustnej odpowiada 12 µg/dobę fentanylu przezskórnego, a 30 mg/dobę morfiny jest równe 20 µg/dobę buprenorfiny przezskórnej.</p> <p>Należy także rozważyć stosowanie opioidów podskórnie, jeśli opcja doustna nie jest wskazana.</p> <p>Długotrwałe stosowanie opioidów może wywołać wystąpienie działań niepożądanych, z których najczęściej występującymi są zaparcia. Podczas terapii opioidowej zalecane jest więc jednocześnie leczenie przeciwwzaparciowe z zastosowaniem środków zmiękczających (sennozydyl±dokuzynian) lub politleku etylenu. Należy zwiększyć dawkę środków przeczyszczających w przypadku zwiększania dawki opioidu. Jeśli zaparcia nie ustępują należy zastosować środki inwazyjne (np. wlewy doodbytnicze), ostatecznie należy rozważyć zmianę opioidu.</p>
<p>EAPC 2012 (Europa)</p>	<p>Chorzy z bólem nowotworowym</p>	<p>Dane wskazują na brak istotnych różnic w skuteczności morfiny, oksykodonu i hydromorfonu w podaniu doustnym.</p> <p>W umiarkowanym/silnym bólu nowotworowym nie ma podstaw do wydania silnej rekomendacji dotyczącej wyboru któregośkolwiek z wymienionych silnych opioidów jako pierwszej linii leczenia.</p> <p>Fentanyl i buprenorfina w postaci przezskórnej są efektywną i nieinwazyjną alternatywą dla chorych, u których występują problemy z połykaniem.</p> <p>Metadon ma skomplikowaną farmakokinetykę i nieprzewidywalny okres półtrwania, dlatego nie można wydać silnej rekomendacji na</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		<p>temat jego stosowania wśród chorych w omawianej populacji.</p> <p>Nie można wydać silnej rekomendacji odnośnie korzyści ze zmiany na inny opioid w przypadku niedostatecznej kontroli bólu przez pierwotnie wybrany opioid.</p> <p>Podanie podskórne opioidów jest alternatywą w przypadku przeciwwskazań do podania doustnego lub przezskórnego.</p> <p>Podanie dożylnie należy rozważyć gdy wystąpią przeciwwskazania do podania podskórnego oraz gdy konieczna jest natychmiastowa kontrola bólu.</p>
<p>ESMO 2012 (Włochy)</p>	<p>Chorzy z bólem nowotworowym</p>	<p>Ponad 60% chorych na zaawansowaną przerzutową postać nowotworu odczuwa ból spowodowany głównie rozrostem tkanek nowotworowych. Pozostali chorzy odczuwają ból spowodowany prawdopodobnie operacją, radioterapią lub chemioterapią. Ból znacznie obniża jakość życia i jest istotnym klinicznie wskaźnikiem progresji choroby nowotworowej.</p> <p>Dobór terapii przeciwbólowej powinien być zgodny ze scharakteryzowaną przez WHO drabiną analgetyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie łagodnego bólu – analgetyki I stopnia drabiny analgetycznej; • leczenie łagodnego do umiarkowanego bólu – analgetyki II stopnia drabiny analgetycznej; • leczenie umiarkowanego do silnego bólu – analgetyki III stopnia drabiny analgetycznej; <p>Morfina jest najczęściej stosowanym opioidem w leczeniu silnego bólu, zalecane jest podanie doustne. Dopiero w przypadku konieczności natychmiastowego uśmierzania bólu zalecane jest zastosowanie dożylnie lub podskórne.</p> <p>Efektywną alternatywą dla morfiny jest hydromorfon, metadon oraz oksykodon w podaniu doustnym (w postaci o natychmiastowym jak i zmodyfikowanym uwalnianiu).</p> <p>Fentanyl i buprenorfina w postaci systemu transdermalnego są najlepszą opcją terapeutyczną dla chorych wymagających stałego przyjmowania opioidów. Te opioidy są zazwyczaj terapią z wyboru dla chorych, u których połykanie jest utrudnione, a tolerancja morfiny niska oraz dla chorych słabo stosujących się do zaleceń terapeutycznych.</p> <p>Metadon może być alternatywą, jednak jego stosowanie jest skomplikowane z powodu znaczących różnic w czasie półtrwania i długości działania u poszczególnych chorych (zmiennosc osobnicza).</p>
<p>ASIPP 2012 (USA)</p>	<p>Chorzy z bólem przewlekłym wymagający leczenia opioidami</p>	<p>W przypadku, gdy występuje potrzeba podania opioidów, należy rozpocząć terapię od możliwie najniższej dawki leku o krótkotrwałym działaniu przy jednoczesnej obserwacji chorego, w celu zapewnienia ustąpienia objawów bólowych przy jednoczesnym uniknięciu działań niepożądanych. Poziom rekomendacji: wystarczający[#] dla krótkotrwałej skuteczności i ograniczony^{##} dla długotrwałej skuteczności.</p> <p>Zalecane jest zastosowanie morfiny w dawce do 40 mg lub ekwiwalent w przypadku dawki niskiej, ekwiwalent 41-90 mg morfiny w przypadku dawki średniej, i ekwiwalent powyżej 91 mg morfiny w przypadku dawki wysokiej. Poziom rekomendacji: wystarczający[#].</p> <p>W przypadku opioidów o długotrwałym działaniu należy dostosować dawkę leku z ostrożnością w celu uniknięcia przedawkowania lub</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		<p>nadużyć. Poziom rekomendacji: dobry^{###}</p> <p>Metadon zalecany jest do stosowania w późnych stadiach po niepowodzeniu innej terapii opioidowej i tylko przez lekarzy przeszkolonych w zakresie jego ryzyka i zastosowania. Poziom rekomendacji: ograniczony^{##}</p>
<p>NICE 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p>Pacjenci z chorobami zaawansowanymi i postępującymi (również z chorobami nowotworowymi, u których ból może być właściwie kontrolowany za pomocą silnych opioidów, czyli chorzy z silnym bólem, którzy wcześniej nie przyjmowali opioidów lub przyjmowali opioidy II stopnia drabiny analgetycznej wg WHO, które niedostatecznie uśmierzały ból</p>	<p>I linia leczenia Zalecane jest zastosowanie morfiny.</p> <p>Terapia silnymi opioidami powinna rozpocząć się od przyjmowania regularnej dawki morfiny w postaci doustnej o przedłużonym lub natychmiastowym uwalnianiu wraz z możliwością zastosowania dawki ratującej (doustnej o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku bólu przebijającego.</p> <p>Zalecaną początkową dawką jest 20-30 mg/dobę, np. w dwóch dawkach (10-15 mg morfiny w postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu) 2 razy na dobę wraz z ratującą dawką 5 mg morfiny doustnej o natychmiastowym uwalnianiu (jeśli u chorych nie występują dodatkowe schorzenia nerek lub wątroby).</p> <p>Dawka powinna być dostosowana tak, aby bilans korzyści z uśmierzenia bólu względem działań niepożądanych był możliwie korzystny.</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie preparatów przezskórnych, jeśli nie ma przeciwwskazań do leczenia doustnego. Stosowanie przezskórnych opcji terapeutycznych należy rozważyć dopiero, gdy zaistnieją przeciwwskazania do podania doustnego, a nasilenie bólu utrzymuje się na stałym poziomie. W przypadku konieczności zastosowania preparatów przezskórnych należy zachować ostrożności przy obliczaniu ekwiwalentu dawki, np. 45 mg/dobę morfiny doustnej odpowiada 12 µg/dobę fentanylu przezskórnego, a 30 mg/dobę morfiny jest równe 20 µg/dobę buprenorfiny przezskórnej.</p> <p>Należy także rozważyć stosowanie opioidów podskórnie, jeśli opcja doustna nie jest wskazana.</p> <p><u>Ból przebijający</u> Jako lek ratujący w leczeniu I linii zalecane jest stosowanie doustnej morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Nie należy stosować w takich przypadkach szybko działającego fentanylu.</p> <p><u>Leczenie zaparcí</u> U wszystkich chorych rozpoczynających leczenie silnymi opioidami należy stosować środki przeczyszczające. Leczenie zaparcí jest czasochłonne a stosowanie się do zaleceń jest niezwykle istotne. Przed zmianą leczenia na inny opioid należy zoptymalizować leczenie zaparcí.</p>
<p>ACOEM 2011 (USA)</p>	<p>Chorzy z bólem przewlekłym</p>	<p>Rutynowe stosowanie opioidów w leczeniu bólu przewlekłego nienowotworowego nie jest zalecane, chociaż u niektórych chorych możliwe są korzyści z takiego leczenia. Poziom rekomendacji C*.</p> <p>Terapia opioidowa jest zalecana u niektórych chorych z przewlekłym, uporczywym bólem, bólem neuropatycznym lub kompleksowym regionalnym zespołem bólowym.</p> <p>Terapia taka może być zastosowana u chorych, u których ból nie jest odpowiednio kontrolowany po zastosowaniu leczenia</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		nieopiodowego. Dodatkowo celem leczenia powinny być przywrócenie funkcji fizycznych i komfortu psychicznego, możliwość samodzielnego przyjmowania leków oraz przyjmowanie leków nieopiodowych (również powierzchniowo). Leczeniu opiodowemu powinni być poddawani z ostrożnością chorzy z wcześniejszymi zaburzeniami psychicznymi, depresją, nadużywający wcześniej leków lub uzależnieni od leków. Poziom rekomendacji I**.
<p>BPS 2010 (Wielka Brytania)</p>	<p>Chorzy z bólem uporczywym, którzy stosują już słabe opioidy lub u których spodziewana jest korzyść z zastosowania silnych opioidów</p>	<p>Za pomocą terapii opiodowej rzadko osiągnięte jest całkowite uśmierzenie bólu. Celem leczenia jest redukcja bólu do poziomu, w którym poprawie ulegną psychiczne, socjalne i emocjonalne aspekty życia.</p> <p>Ocena chorego, u którego planowane jest zastosowanie terapii opiodowej powinna zawierać weryfikację zdrowia psychicznego, występowania depresji oraz nadużywania leków (co jest szczególnie ważne wśród chorych z uporczywym bólem).</p> <p>Jeśli jest to możliwe, opioidy należy stosować w postaciach o zmodyfikowanym uwalnianiu i w regularnych odstępach czasu wśród chorych z uporczywym bólem. W niektórych przypadkach może być uzasadnione stosowanie opiodów o natychmiastowym uwalnianiu (samodzielnie lub w połączeniu z opiodami o przedłużonym uwalnianiu). Stosowanie opiodów podskórnie nie jest zalecane w tej grupie chorych.</p> <p>Jeśli ból nie może być właściwie kontrolowany za pomocą dawki 120-180 mg/dobę ekwiwalentu morfiny należy skontaktować się ze specjalistą.</p> <p>Podział na opioidy silne i słabe nie zawsze jest jasny, a siła działania leku opiodowego może zależeć od dawki. Przy stosowaniu tzw. słabych opiodów także należy zachować ostrożność.</p> <p>Opioidy nie powinny być stosowane jako leki nasenne, przeciwłękowe, uspokajające lub przeciwdepresyjne.</p> <p>U 80% chorych stosujących opioidy stwierdza się występowanie co najmniej 1 działania niepożądanego, do najczęstszych należą: zaparcia, nudności, senność, świąd, zawroty głowy, wymioty.</p> <p>Istnieje niewiele dowodów na to, że powszechnie stosowane opioidy (w równoważnych dawkach) różnią się profilem bezpieczeństwa. Jednak ze względu na uwarunkowaną genetycznie zmienność osobniczą farmakodynamika i farmakokinetyka opiodów różni się u poszczególnych chorych. Reakcja na leki opiodowe jest kwestią indywidualną. W przypadku nieskuteczności lub nieakceptowanych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszego wybranego opiodu, warto zastosować alternatywną terapię opiodową.</p> <p>Jeśli to możliwe, u chorych z uporczywym bólem należy stosować opioidy regularnie w zmodyfikowanych dawkach. Doświadczenia kliniczne sugerują, że stosowanie opiodów o natychmiastowym uwalnianiu zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia problemów z tolerancją leku i nadużywaniem. Stosowanie elastycznych schematów dawkowania przy użyciu preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (samodzielnie lub w połączeniu z preparatami o zmodyfikowanym uwalnianiu) może w niektórych przypadkach być skuteczne przy jednoczesnym zmniejszeniu ogólnej dawki przyjmowanych opiodów.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		<p>Wybór leku zależy od uwarunkowań klinicznych, doświadczenia i lokalnej praktyki klinicznej, brak jest wysokiej jakości badań klinicznych z randomizacją porównujących opioidy w leczeniu uporczywego bólu nienowotworowego.</p>
<p>VHA 2010 (USA)</p>	<p>Chorzy z bólem przewlekłym</p>	<p>Brak jest dowodów naukowych odnośnie różnicy w skutkach bólu nowotworowego i nienowotworowego. Istnieje wiele doniesień wskazujących sposób stosowania opioidów u chorych z nowotworem jak i u wielu innych chorych, dlatego zasadnym jest stosowanie jednakowego schematu postępowania w przypadku chorych z nowotworem jak i bez nowotworu.</p> <p>Postępowanie w początkowej terapii opioidowej: Nie ma podstaw do zalecenia stosowania konkretnego opioidu: a. decyzja o wyborze opioidu powinna być oparta na wiedzy i doświadczeniu, dostosowana indywidualnie do chorego i jego stanu zdrowia; b. należy uwzględnić preferencje chorego oraz najmniej inwazyjną drogę podania; c. konieczne jest uwzględnienie możliwości podania leku daną drogą, wcześniej przyjmowane leki, a także poziom tolerancji opioidów, należy rozważyć potencjalne ryzyko nadużywania leków, wzorce nadużywania oraz lokalne wytyczne postępowania; d. u chorych wcześniej nieleczonych opioidami należy unikać stosowania fentanylu przezskórnie.</p> <p>Terapię opioidową należy rozpoczynać jednym lekiem w niskich dawkach. Wraz z terapią opioidową należy rozpocząć prewencję zaparcí, których występowanie jest ściśle związane ze stosowaniem wszystkich leków opioidowych.</p> <p>Postępowanie w ciągłym uporczywym codziennym bólu Zalecane są opioidy o długotrwałym działaniu, np. morfina lub metadon o kontrolowanym uwalnianiu. Możliwe jest także rozpoczęcie terapii od opioidów o krótkim działaniu, a następnie kontynuowanie terapii za pomocą leków opioidowym o długotrwałym działaniu.</p> <p>Postępowanie w przypadku bólu epizodycznego (ból przerywanego występującego kilka razy w tygodniu) Należy rozważyć zastosowanie krótko działających opioidów takich jak morfina, oksykodon lub hydrokodon. Jeden z takich opioidów powinien być stosowany w razie potrzeby, należy unikać stosowania w takich przypadkach opioidów o długotrwałym działaniu.</p> <p>Ostrzeżenia dotyczące stosowania metadonu w bólu przewlekłym Metadon charakteryzuje się skomplikowaną farmakokinetyką i farmakodynamiką dlatego powinien być stosowany z ostrożnością.</p> <p><u>Postępowanie w leczeniu zaparcí:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. początkowe leczenie zaparcí powinno się odbywać za pomocą leków stymulujących pracę jelit, zmiękczających kał oraz ogólnych zaleceń dietetycznych czy ćwiczeń fizycznych; 2. leczenie zaparcí powinno przeprowadzać się rutynowo podczas terapii opioidowych;

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia									
		3. w przypadku braku efektywności początkowego leczenia należy rozważyć dodanie łagodnych środków hiperosmotycznych, podawanie roztworu soli fizjologicznej oraz nawilżających środków przeczyszczających; 4. jeśli to możliwe, należy zmniejszyć dawkę lub zakończyć terapię innymi lekami mogącymi powodować zaparcia; 5. środki zmiękczające kał (np. psyllium, polikarbofil wapnia) nie są zalecane, a nawet przeciwwskazana jeśli mogą nasilać zaparcia i prowadzić do niedrożności jelit, np. u chorych ze słabym wchłanianiem płynów.									
		Poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące stosowania niektórych opioidów:									
		Substancja czynna	Problem z połykaniem	Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym	Ryzyko stosowania w ciąży	Ryzyko stosowania podczas laktacji	Zaburzenia wątroby	Zaburzenia nerek	Dializy	Wydłużenie odcinka QTc	Chorzy w podeszłym wieku lub osłabieni
		Metadon (długotrwałe działanie, p.o.)	Zalecany doustnie	n/s	Brak dowodów świadczących o ryzyku* ^{&}	Prawdopodobnie brak przeciwwskazań (brak lub ograniczone dowody)	‡	‡	Należy stosować z ostrożnością	Należy stosować z ostrożnością	‡
		Morfina	Zalecany doustnie lub doodbytniczo	Zalecany doodbytniczo	Ryzyka nie można wykluczyć, jednak korzyść może przewyższać ryzyko* ^{&}		n/s	Niezalecany lub należy zredukować dawkę	Należy stosować z ostrożnością lub niezalecany ^	n/s	
		Morfina SR/CR	n/s	n/s	Brak dowodów świadczących o ryzyku* ^{&}			‡	Niezalecany (brak dowodów naukowych)		
		Oksykodon	Zalecany doustnie								
		Oksykodon CR	n/s								

Organizacja i rok wydania wytycznych (kraj)	Populacja	Zalecenia
		*badania na ludziach wskazują ryzyko stosowania w III trymestrze &w przypadku długotrwałego stosowania lub w wysokich dawkach istnieją dowody świadczące o ryzyku, jednak potencjalna korzyść może przewyższać ryzyko stosowania ^opioid jest usuwany podczas dializ ‡ - należy stosować z ostrożnością i zredukować dawkę n/s – nie sprecyzowano SR lub CR – ang. <i>slow release</i> lub <i>controlled release</i> – preparaty o przedłużonym uwalnianiu p.o. – łac. <i>per os</i> – podanie doustne

*poziom rekomendacji C – rekomendacja przeciwko rutynowemu stosowaniu opioidów. Odnaleziono co najmniej umiarkowane dowody o skuteczności rutynowego stosowania opioidów jednak koszty terapii przekraczają jej korzyści (ograniczone dowody)

**poziom rekomendacji I – rekomendacja oparta na konsensusie; opiniowana terapia jest zalecana u niektórych chorych, jej stosowanie generuje niewielkie koszty, nie powinna stanowić również zagrożenia podczas stosowania; Interwencja stanowi najlepszą praktykę kliniczną i stanowi źródło informacji umożliwiające postawienie odpowiedniej diagnozy w celu podjęcia odpowiedniej terapii. Zastosowanie opioidów może być najlepszą praktyką kliniczną jednak brak jest wystarczających dowodów na wydanie pełnej rekomendacji.

#dowody są wystarczające do określenia wpływu leczenia na efekt zdrowotny, jednak siła dowodu jest ograniczona przez liczbę, jakość, liczebność i zgodność włączonych badań; generalizowane dla rutynowego leczenia; pośrednie dowody naukowe na temat wpływu leczenia na efekty zdrowotne (przy najmniej jedno liczne badanie na temat diagnostyki w odpowiednio dużej próbie; 2 lub więcej licznych badań na temat diagnostyki z niepełną zgodnością; przy najmniej 2 zgodne badania niższej jakości na temat diagnostyki lub kilka zgodnych badań obserwacyjnych bez zastrzeżeń metodologicznych);

dowody naukowe są niewystarczające do wykazania wpływu leczenia na efekty zdrowotne ze względu na ograniczoną liczbę lub moc dostępnych badań, znaczna i niewyjaśniona niezgodność wyników badań pomiędzy wynikami z badań wyższej jakości, istotne zmiany w konstrukcji badania bądź podczas jego trwania, brak dowodów lub informacji o wpływie leczenia na efekt zdrowotny;

zbieżne dowody na podstawie poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych badań dla reprezentatywnej populacji, na podstawie których możliwa jest bezpośrednia ocena wpływu leczenia na efekty zdrowotne (przynajmniej 2 badania ze zgodnymi wynikami, badania RCT wyższej jakości bądź badania dotyczące właściwości wyboru metod diagnostycznych)

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych

3.7.1.2. Rekomendacje

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów dotyczących rekomendacji opiniowanego leku:

- Rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* z roku 2012 dotycząca leku Targin[®] [6] – NEGATYWNA;
- Rekomendacja *East Lancashire Medicines Management Board* z roku 2011 dotycząca leku Targinact[®] [24] – NEGATYWNA;
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* z roku 2011 dotyczące leku Targinact[®] [29] – POZYTYWNA;
- Rekomendacja *Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration* z roku 2010 dotycząca leku Targin[®] [2] – POZYTYWNA;
- Rekomendacja *National Center of Pharmacoeconomics* z roku 2010 dotycząca leku Targin[®] [37] - NEGATYWNA;
- Rekomendacja *National Health Service Wales (Gwent)* (NHS Wales (Gwent), walijski system służby zdrowia z oddziałem w Gwent) z roku 2010 dotycząca leku Targinact[®] [39] – NEGATYWNA z powodu niewystarczających dowodów naukowych;
- Rekomendacja *Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee* z roku 2009 dotycząca leku Targinact[®] [36] - POZYTYWNA;
- Rekomendacja *SMC Scottish* z roku 2009 dotycząca leku Targinact[®] [49] – NEGATYWNA;

a także jedną rekomendację odnoszącą się do komparatora:

- Rekomendacja *SMC Scottish* z 2005 roku dotycząca leku OxyContin [50] – POZYTYWNA.

Rekomendacje zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Rekomendacje zagraniczne

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Lek	Rekomendacja
Rekomendacje dotyczące opiniowanego leku		
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> z roku 2012	Oksykodon + nalokson	NEGATYWNA Oksykodon w połączeniu z naloksonem nie jest zalecany w leczeniu chorych z silnym bólem i zaporciami wywołanymi przez terapię opioidową ze względu na brak badań randomizowanych porównujących oksykodon i nalokson z tańszą terapią opioidową w połączeniu z optymalną terapią przeciwwzaporciową.
<i>East Lancashire Medicines Management Board</i> z roku 2011	Oksykodon + nalokson	NEGATYWNA Oksykodon w połączeniu z naloksonem nie jest rekomendowany do rutynowego przepisywania chorym ze względu na niewystarczające korzyści kliniczne i nieuzasadniony dodatkowy koszt terapii.
<i>Haute Autorité de Santé</i> z roku 2011	Oksykodon + nalokson	POZYTYWNA Komisja przejrzystości zaleca wpisanie leku na listę leków refundowanych finansowanych w ramach ubezpieczenia narodowego, a także na listę leków zalecanych do stosowania w szpitalach a także w innych ośrodkach opieki medycznej przy ograniczonym wskazaniu leczenia bólu nowotworowego.
<i>Australian Government, Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration</i> z roku 2010	Oksykodon + nalokson	POZYTYWNA Zalecane jest zatwierdzenie rejestracji nowych stałych dawek oksykodonu w połączeniu z naloksonem (Targin®, Mundipharma) w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (5 mg /2,5 mg; 10 mg / 5 mg; 20 mg / 10 mg, 40 mg / 20 mg) we wskazaniu: leczenie umiarkowanego lub silnego bólu przewlekłego, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą leków opioidowych. Nalokson leczy i zapobiega zaporciom wywołanym przez opioidy.
<i>National Center of Pharmacoeconomics</i> z roku 2010	Oksykodon + nalokson	NEGATYWNA W związku z ograniczeniami związanymi z danymi użyteczności, a także z około dwukrotną ceną oksykodonu i naloksonu o przedłużonym uwalnianiu względem komparatora – oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, organizacja nie zaleca finansowania terapii za proponowaną cenę.
<i>NHS Wales (Gwent)</i> z roku 2010	Oksykodon + nalokson	NEGATYWNA We wskazaniu w leczeniu bólu i zaporci wywołanych terapią opioidową lek Targinact® nie jest zalecany do rutynowego stosowania. Brak wystarczających dowodów naukowych na wyższość leku Targinact® nad standardowym leczeniem.
<i>Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee</i> z roku 2009	Oksykodon + nalokson	POZYTYWNA Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające oksykodon w połączeniu z naloksonem są zalecane do przepisywania w podstawowej opiece wśród chorych z silnym bólem i utrzymującymi się zaporciami wywołanymi terapią opioidową pomimo zastosowanej terapii przeciwwzaporciowej.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Lek	Rekomendacja
SMC Scottish z roku 2009	Oksykodon + nalokson	NEGATYWNA We wskazaniu leczenia silnego bólu, który może być wystarczająco kontrolowany silnymi opioidami. Dodanie naloksonu do oksykodonu nie wpływa na jego działanie przeciwbólowe i poprawia funkcjonowanie jelit, w przypadku gdy chorzy nie przyjmowali wystarczająco skutecznej terapii przeciwaparciowej. Jednakże brak jest ekonomicznej analizy wykazującej przewagę tej terapii nad leczeniem przeciwbólowym w połączeniu z terapią przeciwaparciową.
Rekomendacje dotyczące potencjalnych komparatorów		
SMC Scottish z roku 2005	Oksykodon	POZYTYWNA Oksykodon zaakceptowany jest w leczeniu silnego bólu nienowotworowego, który może być wystarczająco kontrolowany silnymi opioidami. Leczenie oksykodonom jest ograniczone do sytuacji gdy terapia morfiną jest niewystarczająca bądź niewłaściwa.

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji

3.7.2. Wytyczne i rekomendacje polskie

3.7.2.1. Wytyczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii chorych z bólem nowotworowym oraz chorych z zaparciem stolca:

- Wytyczne postępowania w przypadku chorych z bólem nowotworowym Polskiej Unii Onkologii (PUO) z roku 2011 [44];
- Zalecenia postępowania w przypadku chorych z zaparciem stolca Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z roku 2009 [33].

Nie odnaleziono dokumentów charakteryzujących postępowanie w przypadku silnego bólu nienowotworowego.

Na podstawie wytycznych PUO z 2011 roku można stwierdzić, że kontrolowanie bólu wśród chorych z bólem nowotworowym polega przede wszystkim na stosowaniu leków silniejszych, kiedy słabsze przestają być skuteczne (opis drabiny analgetycznej znajduje się w rozdziale 3.7, Tabela 1). Analgetyki opioidowe należy podawać

najbardziej dogodną drogą. Ponadto podczas terapii opioidowej konieczne jest zapobieganie i leczenie skutków ubocznych opioidów – przede wszystkim zaparcie.

Drugi odnaleziony dokument dotyczy postępowania w przypadku zaparcia stolca u chorych stosujących opioidy (Zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z roku 2009). Terapię należy rozpocząć lekami doustnymi (lekami osmotycznymi lub pobudzającymi), następnie gdy leki te nie przynoszą efektu można zastosować czopki doodbytnicze lub bromek metylinaltreksonu jeśli zaparcie utrzymuje się lub narasta. Jako ostatnie rozważyć można procedury inwazyjne jak np. wlewy doodbytnicze.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Wytyczne polskie dotyczące leczenia silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą silnych opioidów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia
<p style="text-align: center;">PUO 2011</p>	<p style="text-align: center;">Chorzy z bólem nowotworowym</p>	<p>Okolo 70-90% chorych z bólami nowotworowymi może być skutecznie leczonych farmakologicznie.</p> <p>Strategia leczenia polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> – stosowaniu leków silniejszych (wyższego stopnia), kiedy słabsze przestają być skuteczne; – regularnym podawaniu leków, zgodnie z właściwościami farmakologicznymi w celu zapewnienia stałego stężenia terapeutycznego w zwalczaniu bólów stałych (podstawowych); – zmianie opioidu na inny, podany w równoważnej dawce w przypadku utraty skuteczności lub nasilenia działań niepożądanych (tzw. „rotacja opioidów” – równoważne dawki opioidów wyliczane orientacyjnie przez porównanie siły działania z wzorcem, czyli morfiną); – dodatkowym stosowaniu ratujących dawek leków w przypadkach dodatkowych bólów (np. bóle przebijające); – kojarzeniu leków przeciwbólowych z lekami nasilającymi ich efekt, działającymi przyczynowo lub zmniejszającymi efekty uboczne leczenia (leki uzupełniające); – konieczności zapobiegania i leczenia działań ubocznych leków przeciwbólowych (przede wszystkim – zaparc); – wybieraniu najbardziej dogodnej drogi podania leków (współdecydowanie chorego w kwestii wyboru leczenia); – konieczności zwalczania wszystkich dolegliwości związanych z chorobą; – zapewnieniu troskliwej i wszechstronnej opieki zarówno choremu, jak i jego rodzinie; – każdorazowym wyjaśnieniu i zaakceptowaniu przez chorego rozpoznania i planu leczenia. <p>1. Należy kojarzyć leki o różnych mechanizmach działania (np. analgetyki nieopiodowe z opioidami).</p> <p>2. Niecelowe jest podawanie jednocześnie kilku leków o tym samym punkcie działania (np. kilku leków niesteroidowych). Łączenie silnych opioidów nie ma jednoznacznej oceny. Wyjątkiem jest kojarzenie preparatów o przedłużonym działaniu z preparatem o działaniu bezpośrednim (np. morfina o przedłużonym działaniu i roztwór wodny morfiny lub postać przeskórna fentanylu z preparatami przezsłuzówkowymi).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Populacja	Zalecenia
		3. Kojarzenie leków o działaniu antagonizującym się (np. morfina i buprenorfina) nie jest dobrze udokumentowane i nie jest zalecane.
Zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej 2009	Chorzy z zaparciem stolca	<p>U pacjentów leczonych opioidami należy stosować profilaktycznie leki przeczyszczające i prokinetyczne (metoklopramid lub domperidon). Inną metodą zmniejszenia częstości występowania zaparcia stolca u chorych wymagających podawania silnych opioidów jest stosowanie preparatu złożonego z opioidu oraz antagonisty receptorów opioidowych.</p> <p>Leczenie przyczyn odwracalnych: U chorych leczonych opioidami, gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu, należy rozważyć podanie bromku metylnaltreksonu.</p> <p>Leczenie objawowe: Leczenie zaparcia stolca wywołanego opioidami wg trójstopniowej drabiny:</p> <p>Lek(i) I stopnia doustne:</p> <ul style="list-style-type: none"> •osmotyczne (laktuloza lub makrogol); •pobudzające (antranoidy lub polifenole) jeśli zaparcie utrzymuje się lub narasta. <p>Lek(i) II stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •czopki doodbytnicze; •antagoniści obwodowi receptorów opioidowych mu (bromek metylnaltreksonu) jeśli zaparcie utrzymuje się lub narasta. <p>Procedury III Stopnia (inwazyjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> •wlewy doodbytnicze; •ręczne wydobicie stolca. <p>Ogólna zasada leczenia zaparcia stolca wywołanego opioidami polega na podawaniu leków o działaniu osmotycznym (laktuloza bądź makrogol) drogą doustną samodzielnie lub razem ze środkami pobudzającymi sploty nerwowe śluzówki jelita grubego (antranoidy lub polifenole), co stanowi pierwszy stopień terapii.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych

3.7.2.2. Rekomendacje

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opisujące stanowiska AOTM:

- Rekomendacja dotycząca leku Targin® z roku 2011 [53];
- Rekomendacja dla oksykodonu (OxyContin®) z roku 2009 [51];
- Rekomendacja dla chlorowodoru metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni®) z roku 2009 [54];
- Rekomendacja dla bromku metylnaltreksonu (Relistor®) z roku 2009 [52].

Wszystkie rekomendacje są pozytywne, jednak warunkiem finansowania w każdym, z odnalezionych dokumentów, z wyjątkiem stanowiska dotyczącego metadonu, jest obniżenie ceny leku.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących morfiny.

Tabela 5.
Rekomendacje polskie

Nr i rok wydania rekomendacji	Lek	Rekomendacja
Rekomendacja dotycząca opiniowanego leku		
Stanowisko AOTM nr 74/2011	Oksykodon + nalokson	<p style="text-align: center;">POZYTYWNA (WARUNKOWO)</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Targin® (oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum) jako świadczenia gwarantowanego wraz z umieszczeniem go:</p> <p>1. w „Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte”, we wskazaniu: leczenie bólu u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane obciążenia trudnymi do kontrolowania zaporciami wywołanymi opioidami – wydawanego za opłatą ryczałtową;</p> <p>2. w „Wykazie leków podstawowych i uzupełniających” – jako leku uzupełniającego z 50% odpłatnością.</p> <p>Warunkiem finansowania jest obniżenie ceny leku o ok. 30%.</p>
Rekomendacje dotyczące potencjalnych komparatorów		
Leczenie bólu		
Stanowisko AOTM nr 24/07/2009	oksykodon	<p style="text-align: center;">POZYTYWNA (WARUNKOWO)</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku oksykodonu (OxyContin®) w leczeniu bólów nowotworowych i nienowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii doustnymi preparatami morfiny o przedłużonym działaniu.</p>
Stanowisko AOTM nr 2/1/17/2009	chlorowodorek metadonu	<p style="text-align: center;">POZYTYWNA</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych chlorowodorku metadonu (Methadone Hydrochloride Molteni®) w leczeniu bólu w chorobach nowotworowych, w ramach wykazu leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie</p>
Postępowanie przeciwzaporciowe		
Stanowisko AOTM nr 40/11/2009	Bromek metylonalotreksonu	<p style="text-align: center;">POZYTYWNA (WARUNKOWO)</p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bromku metylonalotreksonu (Relistor®) w leczeniu zaporci wywołanych opioidami u pacjentów leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki</p>

Nr i rok wydania rekomendacji	Lek	Rekomendacja
		przeznaczające nie była wystarczająca, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny.

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji AOTM

4. Interwencja – oksykodon+nalokson

Produkt leczniczy Targin® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 29 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Norpharma A/S. Targin® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 5 mg+2,5mg, 10mg+5mg, 20mg+10mg i 40mg+20mg.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) oksykodon z naloksonem należy do grupy farmakoterapeutycznej: ośrodkowy układ nerwowy; leki przeciwbólowe; naturalne alkaloidy opium; oksykodon w połączeniach; kod ATC: N 02 AA 55 [9].

4.1. Działanie leku

Oksykodon (OKS) i nalokson (NAL) wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista w tych receptorach opioidowych, a wiążąc się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym wywiera wpływ na łagodzenie bólu. W przeciwieństwie do oksykodonu nalokson jest czystym antagonistą, oddziałującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych. Ze względu na wyraźny metabolizm pierwszego przejścia, dostępność biologiczna naloksonu po podaniu doustnym wynosi < 3%, dlatego jest mało prawdopodobne istotne klinicznie oddziaływanie ogólnoustrojowe. Ze względu na miejscowy antagonizm konkurencyjny naloksonu w jelitach względem działania oksykodonu, w którym uczestniczą receptory opioidowe, nalokson powoduje osłabienie zaburzeń czynności jelit, które są typowe dla leczenia opioidami [9].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Wskazanie leku Targin® obejmuje silny ból, który może być właściwie leczony jedynie przy zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych. Obecność antagonisty receptora opioidowego – naloksonu – przeciwdziała występowaniu zaparcí

wywołanych przez opioidy, hamując oddziaływanie oksykodonu na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie jelita [9].

Produkt Targin® nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Lek ten jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz nie jest odpowiedni do leczenia objawów z odstawienia. Nie ma doświadczenia klinicznego z badań z udziałem chorych z nowotworami umiejscowionymi w otrzewnej ani chorymi z zespołem ciasnoty wewnątrzbrzuszej w zaawansowanych stadiach nowotworów układu pokarmowego i miednicy. Z tego powodu stosowanie produktu Targin® u takich chorych nie jest zalecane. Ponadto lek Targin® nie jest zalecany do stosowania przed operacjami ani w ciągu pierwszych 12-24 godzin po operacji [9].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów wynosi 10 mg+5 mg oksykodonu chlorowodorku / naloksonu chlorowodorku co 12 godzin. U chorych, którzy przyjmowali wcześniej opioidy leczenie można rozpocząć od większej dawki produktu Targin®, w zależności od ich wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków opioidowych. Maksymalna dawka dobową produktu Targin® to 80 mg oksykodon chlorowodorku + 40 mg naloksonu chlorowodorku. Jeśli jednak konieczne jest zastosowanie większych dawek produktu Targin® należy rozważyć jednoczesne dodatkowe podanie oksykodonu chlorowodorku w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, w takich samych odstępach pomiędzy dawkami, przy czym maksymalna dawka dobową oksykodonu chlorowodorku to 400 mg. Produkt Targin® jest przyjmowany w określonej dawce dwa razy na dobę, zgodnie ze schematem dawkowania. Dawkowanie należy jednak dostosować do nasilenia bólu oraz indywidualnej wrażliwości chorego.

Dla większości chorych odpowiednie jest podawanie symetryczne (jednakowe dawki rano i wieczorem), w równych odstępach czasu (co 12 godzin), jednak u niektórych chorych, w zależności od ich indywidualnych uwarunkowań bólu, korzystne może być

dawkowanie asymetryczne, dostosowane do modelu bólu. Na ogół należy wybierać najniższą skuteczną dawkę leku przeciwbólowego [9].

4.4. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Targin® [9].

Tabela 6.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatem Targin®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu do utraty apetytu	Często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój ruchowy	Często
	Nieprawidłowe myślenie, lęk, splątanie, depresja, stan euforii, omamy, bezsenność, nerwowość	Niezbyt często
	Koszmary senne	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Często
	Zaburzenia koncentracji uwagi, parestezje, senność, zaburzenia mowy, drżenie	Niezbyt często
	Drgawki (szczególnie u osób z zaburzeniami drgawkowymi lub predyspozycjami do drgawek), uspokojenie, omdlenia	Rzadko
Zaburzenia w obrębie oka	Zaburzenia widzenia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie, palpacje	Niezbyt często
	Tachykardia	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie ciśnienia krwi	Często
	Zwiększenie ciśnienia krwi	Niezbyt często
Zaburzenia układ	Duszność, wyciek wodnisty z nosa, kaszel	Niezbyt często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ziewanie	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty, nudności, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Często
	Wzdęcie brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	Niezbyt często
	Zmiany w uzębieniu	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
	Kolka żółciowa	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, reakcje skórne, nadmierne pocenie się	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni, drgania mięśni, bóle mięśniowe	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Parcie na pęcherz	Niezbyt często
	Zatrzymanie moczu	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół z odstawienia leku, uczucie gorąca lub zimna, dreszcze, stany osłabienia	Często
	Bóle w klatce piersiowej, złe samopoczucie, ból, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często
	Zwiększenie masy ciała	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Urazy powypadkowe	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Targin®* [9]

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Komparatorem dla ocenianej interwencji wg Wytycznych oceny technologii medycznych [1] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

5.1.1. Działanie leku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.4. Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.5. Działanie leku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]

5.1.6. Zarejestrowane wskazanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.7. Dawkowanie i sposób podawania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

5.1.8. Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.10. Zarejestrowane wskazanie

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.11. Dawkowanie i sposób podawania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.12. Działania niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.12.1. Działanie leku

[REDACTED]

5.1.12.2. Zarejestrowane wskazanie

[Redacted text]

5.1.12.3. Dawkowanie i sposób podawania

[Redacted text]

5.1.12.4. Działania niepożądane

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

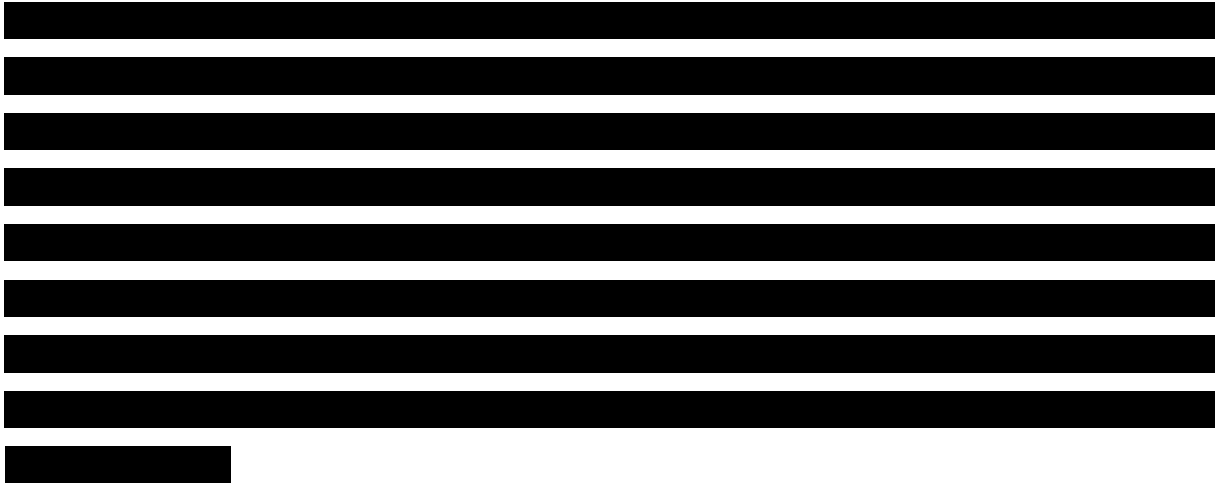
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2. Sposób finansowania leku Targin® (OKS+NAL)

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że lek Targin® nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* [42].



8. Przegląd systematyczny

8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku Targin® przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

Zwrócono się z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (EJ, MM). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (EG) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 8.3.2, 8.4.2 i 8.5.2.

8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do

[REDACTED]

Nie zastosowano ograniczeń pod względem metodyki, komparatorów ani punktów końcowych co zwiększyło czułość strategii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z

[REDACTED], w celu zapewnienia jego czułości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.4.

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [46]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie³;
- **interwencja:** oksykodon w połączeniu z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dowolnej dawce (szczegóły dotyczące dawkowania znajdują się w rozdziale 4.3);
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁴ z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

² przeglądy spełniające kryteria Cook'a [15]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

³ Do analizy włączono badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nowotworowym. Uznano jednak, że na skuteczność leczenia nie wpływa pochodzenie bólu, jednak jego nasilenie. Z kolei ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych dotyczących leku. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

⁴ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [15]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

8.3.3. Badania włączone

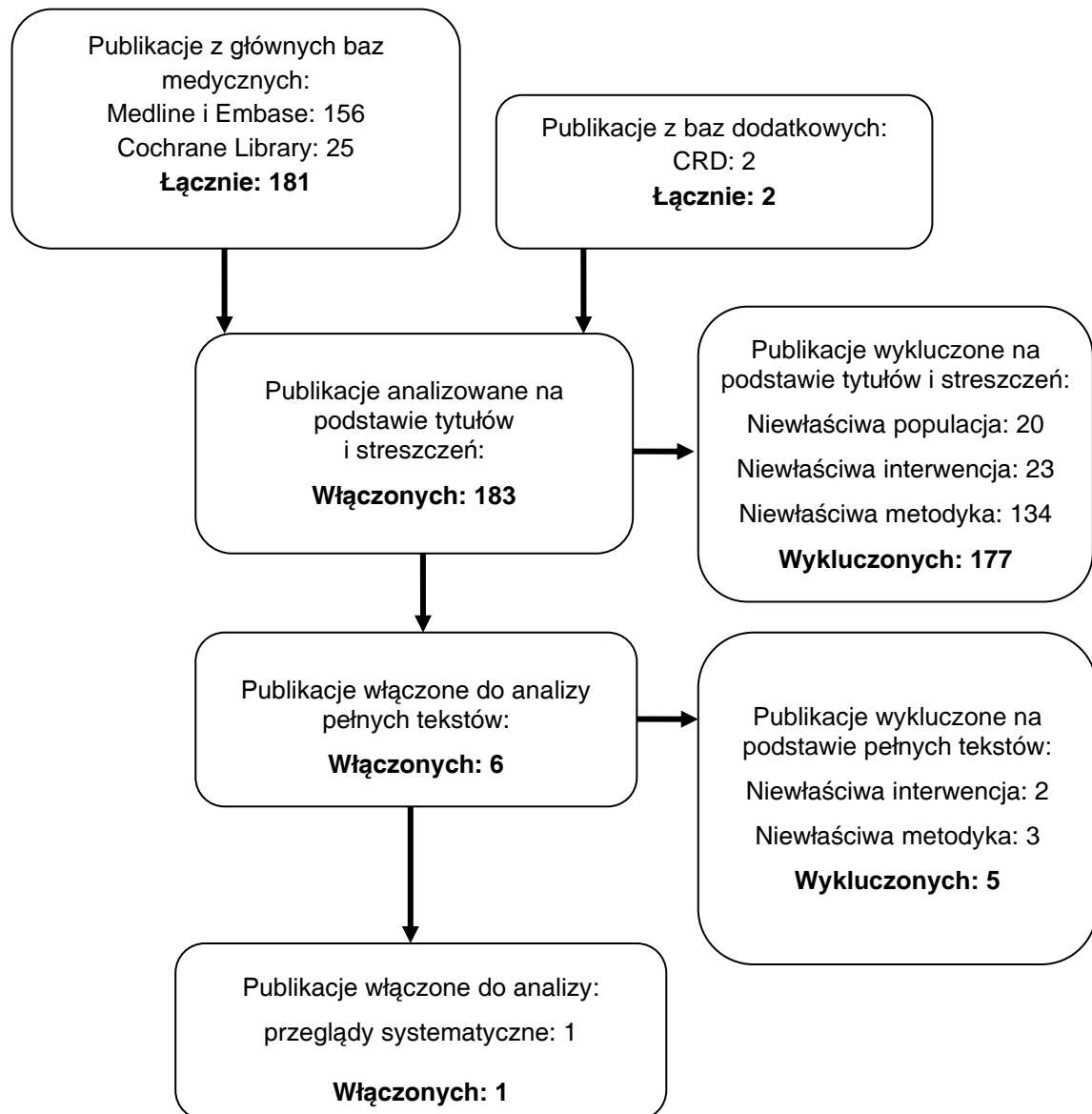
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 181 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 2 publikacje.

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. – publikacja [REDACTED] Wyniki z niniejszego przeglądu zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 15.5).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych oraz dodatkowej bazie informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.10.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [45]

8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Zdecydowano o przeprowadzeniu II etapu przeglądu systematycznego ponieważ w I etapie nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując [REDACTED].

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla leku Targin® w leczeniu silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany tylko za pomocą opioidów o przedłużonym uwalnianiu stosowanych doustnie, [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.4.

8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie⁵;
- **interwencja:** oksykodon w połączeniu z naloksonem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dowolnej dawce (szczegóły w rozdziale 4.3);
- **komparator:**

[Redacted text block]

⁵ Do analizy włączono badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nowotworowym. Uznano jednak, że na skuteczność leczenia nie wpływa pochodzenie bólu, jednak jego nasilenie. Z kolei ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych dotyczących leku. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika, punkty dotyczące badania dawki itp.;
- **metodyka:** badania wtórne, opisy przypadków tzw. *case-series*, badania eksperymentalne jednoramienne (także w przypadku kontynuacji do badań eksperymentalnych z grupą kontrolną, w których interwencja kontrolna zamieniana była na badaną i wszyscy chorych przyjmowali jednakową terapię – badania takie traktowano jako eksperymentalne jednoramienne), opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 181 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 66 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 60 publikacji;
- stronę internetową URPLWMI PB, w której odnaleziono 9 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji.

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa leku Targin® (PSUR), który włączono do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.

W sumie włączono więc 10 publikacji i 1 dokument PSUR.

Do analizy włączono badania przeprowadzone u chorych z bólem nowotworowym jak i nienowotworowym, pomimo, iż wniosek refundacyjny dla ocenianej technologii medycznej będzie składany w bólu nowotworowym. Uznano jednak, że na skuteczność leczenia nie wpływa pochodzenie bólu, jednak jego nasilenie. Z kolei ocena bezpieczeństwa leku w szerszej populacji umożliwi zebranie bardziej szczegółowych danych dotyczących leku. Zatem w analizie oceniono terapię w leczeniu chorych z silnym bólem bez względu na jego pochodzenie.

Włączono następujące badania:

BÓL NOWOTWOROWY

- badanie RCT (ang. *randomized clinical trials* – randomizowane badanie kliniczne) porównujące lek Targin® względem [REDACTED]

BÓL GŁÓWNIENIENOWOTWOROWY

- badania RCT porównujące lek Targin® względem [REDACTED]

[REDACTED]⁶;

- badania obserwacyjne dotyczące leku Targin® - badania: [REDACTED]

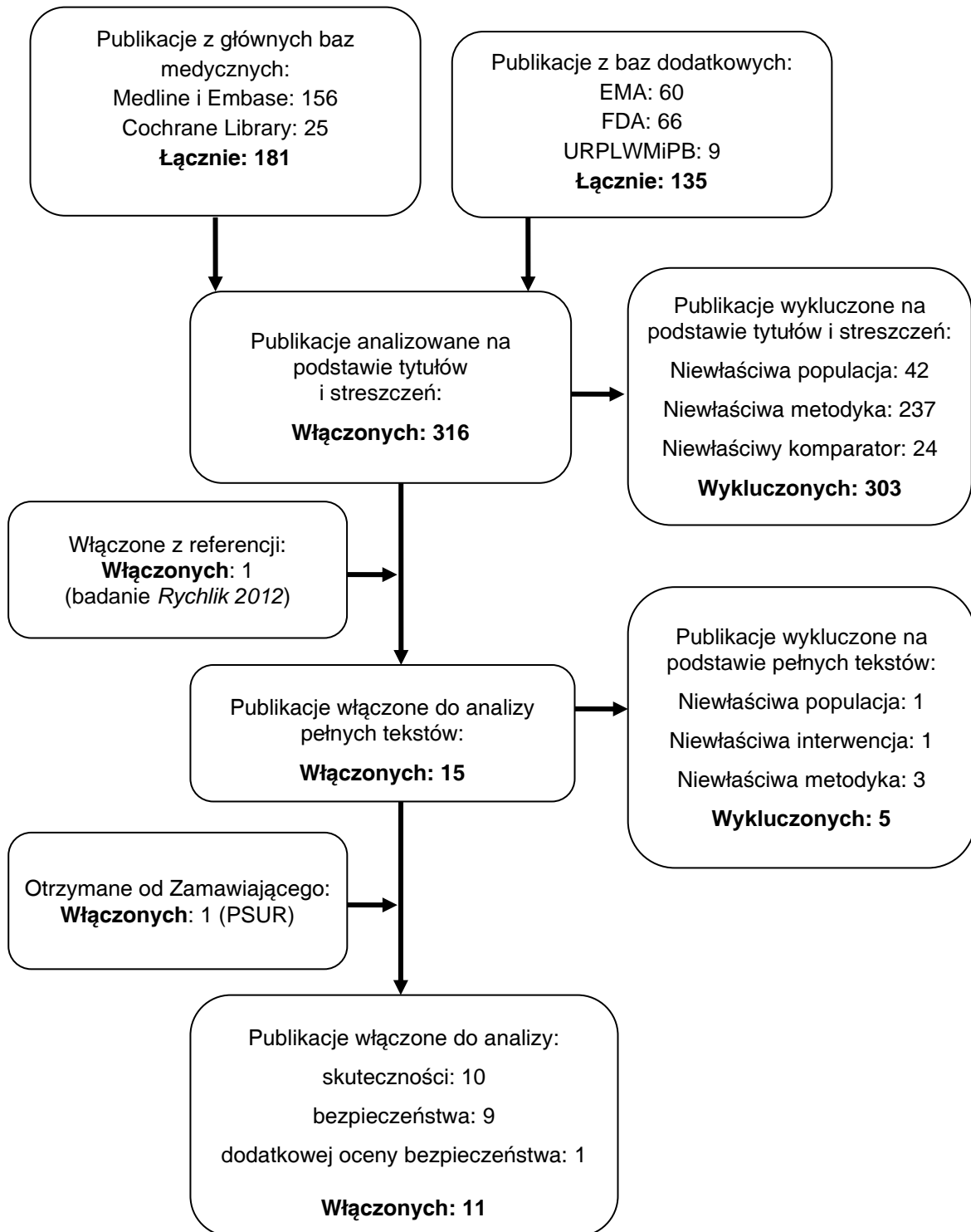
W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 2 zakończone (nieopublikowane), 5 badań trwających w fazie rekrutacji chorych oraz 1 badanie przedwcześnie zakończone. Wszystkie odnalezione badania są eksperymentalne randomizowane. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 15.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.10.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



8.5. III etap przeglądu – badania pierwotne do porównań pośrednich

[REDACTED]

8.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do

[REDACTED]

[REDACTED]. Zastosowano ograniczenia pod względem metodyki pozwalające na odnalezienia wyłącznie badań randomizowanych, których metodyka jest spójna z odnalezionymi badaniami bezpośrednimi. W bazie Cochrane Library uwzględniono trafienia jedynie z zakładki *Trials* – w której znajdują się tylko badania randomizowane, natomiast w bazach Medline i Ovid zastosowano dodatkowe zapytanie dotyczące badań randomizowanych. Strategii nie zawężono pod względem punktów końcowych, co zwiększyło jej czułość. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.3.

8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z silnym bólem, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej o przedłużonym uwalnianiu stosowaną doustnie (zgodna z badaniami bezpośrednimi włączonymi w II etapie przeglądu);
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- **punkty końcowe:** [REDACTED]
- **metodyka:** zgodna z badaniami bezpośrednimi włączonymi w II etapie przeglądu – badania randomizowane, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;

- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- **punkty końcowe:** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **metodyka:** niezgodna z badaniami bezpośrednimi włączonymi w II etapie przeglądu, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

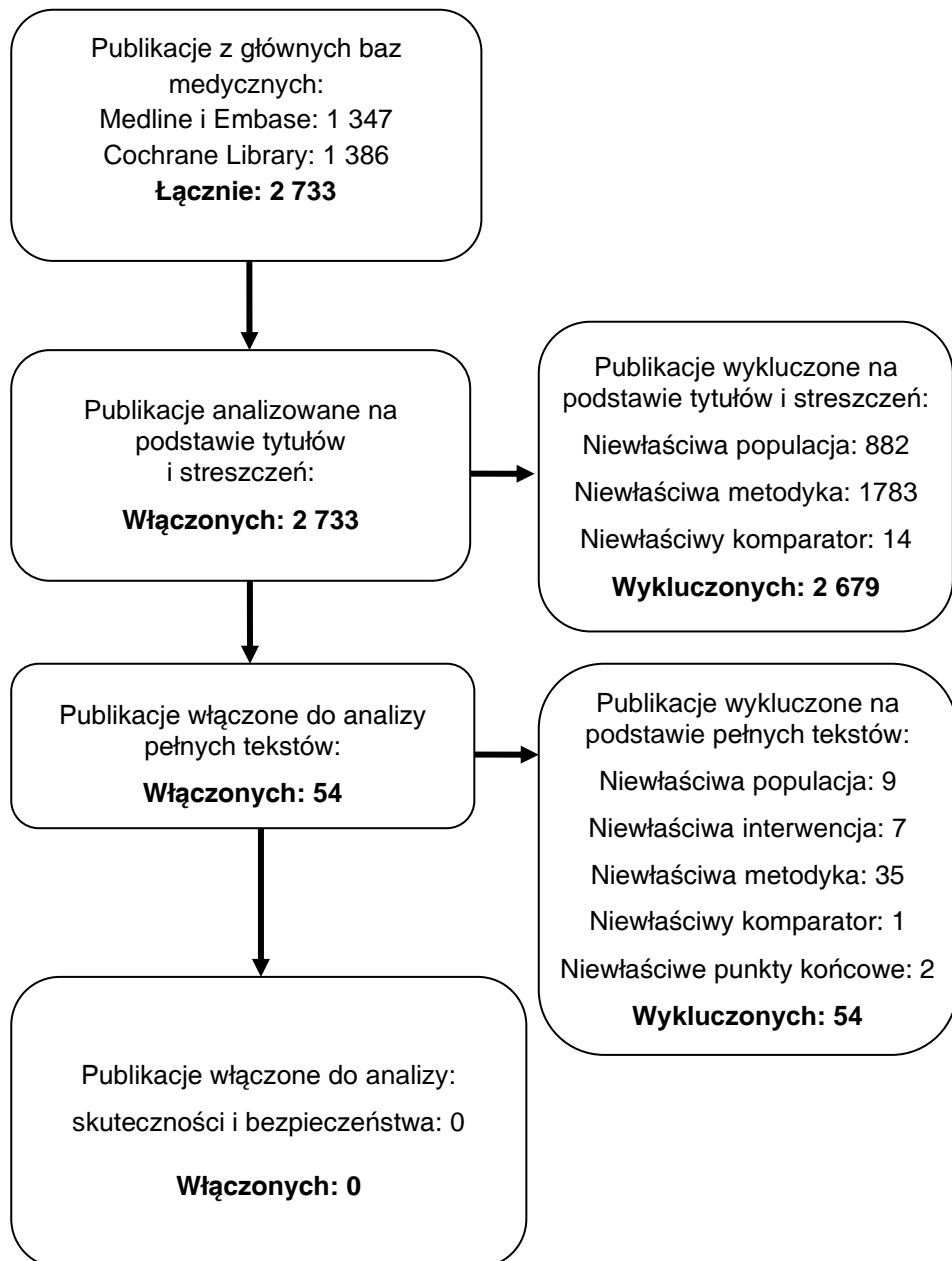
8.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 2 733 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.10.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [45]

8.6. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [31]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa* – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych) [48], natomiast badania jednoramienne oceniono w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [46]. W załączniku 15.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 115, Tabela 116, Tabela 117).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [28], wzór skali znajduje się w tabeli w Tabela 118 w załączniku 15.7.

8.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania oksykodonu w połączeniu z naloksonem oraz oksykodonu wraz z postępowaniem przeciwzaparciowym porównano wykorzystując programy RevMan 5.2, Microsoft Excel 2010 oraz TechDig.

[REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zdarzenia niepożądanego) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz różnicę ryzyk (**RD**, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności.

Dla danych dychotomicznych zawsze przedstawiano parametr względny (OR) oraz bezwzględny (RD). Jedynie w przypadkach, gdy nie było możliwe obliczenie

parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej obliczano tylko różnicę ryzyk. Z kolei parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0. W przypadku, kiedy wartość parametru RD była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru OR, wynik traktowano jako istotny statystycznie.

Do porównań parametrów ciągłych (np. ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy badanie zostało zaprojektowane tak, aby w danym punkcie końcowym różnica bądź jej brak między badanymi interwencjami zostały wykazane przy $p < 0,1$ do obliczeń wykorzystano 90% przedział ufności. Natomiast w przypadku, gdy w badaniach zostały przedstawione wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)⁸ w analizie również przedstawiono ten wskaźnik (HR nie był obliczany).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej

⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).

różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2. odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku danych ciągłych przedstawionych w badaniach jako mediana lub rozstępy ćwiartkowe, jeśli autorzy badania nie przedstawili różnicy między badanymi grupami, w analizie nie podejmowano obliczenia MD.

Dane przedstawiane były z zachowaniem następującego schematu: wartości procentowe przedstawiano do jednego miejsca po przecinku; średnie, MD, SD, CI, OR, RD i HR przedstawiano do dwóch miejsc po przecinku, z wyjątkiem sytuacji, w których wartości takie nie pozwalały na jednoznaczne określenie istotności statystycznej różnicy (np. MD, 95% CI: 0,00; 0,46), lub wynik wynosił -0,00, dane przedstawiano do trzeciego i kolejnego miejsca po przecinku.

Metaanalizy przeprowadzono w przypadku wspólnych punktów końcowych analizowanych w zbliżonym okresie obserwacji, w przypadku badań co do których nie stwierdzono heterogeniczności w odniesieniu do populacji, interwencji oraz metodyki. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzono metodą efektów losowych zakładając, iż rozbieżność jest przypadkowa. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.2. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzono metodą efektów stałych.

W przypadku wykazania heterogeniczność podczas metaanaliz wartości początkowych, nie podejmowano metaanalizy wartości końcowych, ponieważ ich wyniki mogły by być obarczone zbyt dużym błędem.



$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k ((s_i^2 + (m_i - m)^2) n_i)}{\sum_{i=1}^k n_i}}$$

k – liczba grup

n_i – liczebność i -tej grupy

m_i – średnia i -tej grupy

s_i – odchylenie standardowe i -tej grupy

m – średnia ważona obserwacji w całej próbie.

Dane dychotomiczne zsumowano.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 15.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

9. Ból nowotworowy

9.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego

[Redacted text block containing the characteristics of the primary study]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.1.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu podtrzymującym bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej oraz takie, które mają znaczenie w ocenie zaparć wywołanych terapią opioidową.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Targin® (Oksykodon+Nalokson)
W Leczeniu Dorosłych Chorych Z Silnym
Bólem Oraz W Zapobieganiu Zaparciom
Wywołanym Przez Opioidy – analiza
kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 17.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu [REDACTED] włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie Ahmedzai 2012
Jakość życia	
Jakość życia	Oceniano w czasie 4 tygodni na podstawie kwestionariusza EQ5D (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions</i>) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire on cancer 30</i>)
Skuteczność analgetyczna	
Nasilenie bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form, Krótki Inwentarz Bólu)	Oceniano w czasie 1, 2, 3 i 4 tygodni*
Doraźne stosowanie analgetyku	Oceniano w czasie 4 tygodni
Skuteczność przeciwwzaparciowa	
Indeks funkcjonowania jelit (BFI, ang. <i>bowel function index</i>)	Oceniano w czasie 1, 2, 3 i 4 tygodni*
Ocena objawów zaparc przez chorego (PAC-SYM, ang. <i>The Patient Assessment of Constipation Symptoms</i>)	Oceniano na podstawie kwestionariusza PAC-SYM (częstość występowania symptomów lub całkowita liczba symptomów) w czasie 4 tygodni
Doraźne postępowanie przeciwwzaparciowe	Oceniano w czasie 4 tygodni
Profil bezpieczeństwa	
Ogólna ocena profilu bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 4 tygodni
Objawy odstawienia opioidów (SOWS)	Oceniano za pomocą subiektywnej skali objawów odstawienia opioidów SOWS (ang. <i>subjective opiate withdrawal scale</i>) w czasie 8 dni od rozpoczęcia badania

*w analizie uwzględniono jedynie najdłuższy okres obserwacji

Źródło: opracowanie własne

Tabela 18.**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniu [REDACTED] włączonego do analizy efektywności klinicznej oksykodonu i naloksonu względem [REDACTED]**

T	[REDACTED]	I	T
----------	------------	----------	----------

T	[REDACTED]	I	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	P
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	N
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

9.2. Ocena skuteczności klinicznej OKS+NAL względem

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem

- Jakość życia oceniana na podstawie kwestionariuszy:
 - EQ5D;
 - EORTC QLQ-C30;
- Skuteczność analgetyczna oceniana na podstawie:
 - oceny nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF – kwestionariusza oceny nasilenia bólu w skróconej formie
 - doraźnego stosowania analgetyku;
- Skuteczność przeciwwzaparciowa oceniana na podstawie:
 - indeksu funkcjonowania jelit BFI;
 - oceny objawów zaparcia przez chorego PAC-SYM;
 - doraźnego postępowania przeciwwzaparciowego.

Skuteczność analgetyczna

Autorzy badania podali, iż wynik uznawano za statystycznie istotny (IS), jeśli przedział ufności nie zawierał 1.

Szczegółowy opis interpretacji wyników znajduje się podrozdziale dotyczącym skuteczności analgetycznej (9.2.2).

Pozostałe punkty końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

9.2.1. Jakość życia

[Redacted text block]

9.2.1.1. Ocena na podstawie kwestionariusza EQ5D

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.2.2. Doraźne stosowanie analgetyku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							

9.2.3. Skuteczność przeciwaparciowa

9.2.3.1. Indeks funkcjonowania jelit (BFI)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

9.2.3.2. Ocena objawów zaparcí przez chorego (PAC-SYM)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.2.3.3. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

9.3. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej OKS+NAL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-		-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
	-					
	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-

-	-	+	+	+	+	+
		+	+	+	+	+
+						
	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+

-	-	-	-	-	+	-
		+	+	+		
	-	-	-	+	-	-
	-	-	-	+	-	-

[Redacted text block]

9.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.4.1. Zdarzenia niepożądane, działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.2. Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

9.4.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.4.5. Zaburzenia układu nerwowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.4.6. Zaburzenia żołądka i jelit

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.8. Zaburzenia wyników badań diagnostycznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.9. SOWS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9.5. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]								
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
	-								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
	-								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-								

-	-	-		-		-		-	-
		-	-	-	-	-	-		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-
 -
 -

10. Ból głównie nienowotworowy

10.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

10.1.1. Badania eksperymentalne

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 37.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

10.1.1.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu podtrzymującym bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej oraz takie, które mają znaczenie w ocenie zaparć wywołanych terapią opioidową.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Według Cochrane Handbook [30] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (Tabela 38) oraz ich definicje (Tabela 39).


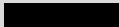


Tabela 38.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

Źródło: opracowanie własne

Tabela 39.**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej oksykodonu i naloksonu względem** [REDACTED]

	[REDACTED]			
---	------------	---	---	---

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+	-	I	II
+	-	I	II

+	-	I	II
+			

+	-	I	II
+			

Źródło: opracowanie własne

10.1.1.2. Ocena homogeniczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



-	-				-	-	-	-
	-	-	-	-				
-	- - - - - - - - - - -	- - - - - - - -	- - - - - - - - - - -	- - - - - - - - - - -	-	-	-	

		[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

		[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]					
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				

-					-	-	-	-
-								

[REDACTED]

		[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-					-	-	-	-
-					.			
					.			
-					.			
					.			
		
		.		.	.			

10.1.2. Badania obserwacyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 49.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28



10.1.2.1. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu podtrzymującym bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą terapii opioidowej oraz takie, które mają znaczenie w ocenie zaparć wywołanych terapią opioidową.

Analizie poddano punkty końcowe oceniające:

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Według Cochrane Handbook [30] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została

przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy (Tabela 50) oraz ich definicje (Tabela 51).

Tabela 50.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]			
[Redacted]			

Źródło: opracowanie własne

Tabela 51.**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności praktycznej oksykodonu i naloksonu**



T	—	I	+
----------	----------	----------	----------

T		I	F
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
■	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

T		I	F
I I I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	—	I	F
T T T T T	—	F	F

T	I	I	I
I	I	I	I

T		I	F
			

T	I	I	I
T	I	I	I

T		I	II
T I II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	II
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	I	F
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T		I	F
I		I	I

T		I	+
+	-	+	+

T		I	II
I		I	I

T		I	F

Źródło: opracowanie własne

10.2. Ocena skuteczności klinicznej OKS+NAL względem

[REDACTED]

Skuteczność oksykodonu w połączeniu z naloksonem względem [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

○ [REDACTED]

○ [REDACTED]

○ [REDACTED]

○ [REDACTED]

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr względny (OR) oraz parametr bezwzględny (RD), a w przypadku istotności statystycznej obliczano NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD) lub przedstawiono parametr HR, jeśli był zamieszczony w publikacji.

Skuteczność analgetyczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe punkty końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

10.2.1. Skuteczność analgetyczna

10.2.1.1. Ocena nasilenia bólu w skali PIS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.1.1. Ocena nasilenia bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]							

10.2.1.2. Doraźne stosowanie analgetyku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

10.2.2. Skuteczność przeciwzaparciowa

10.2.2.1. Indeks funkcjonowania jelit (BFI)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Płeć	Wiek		Ciężar ciała		Czas trwania choroby	Leczenie
		min	max	min	max		
1
2
3
4
5
6
7
...	
...							
8
9
...	
10

...
 ...
 ...
 ...
 ...

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

10.2.2.2. Ocena objawów zaparcí przez chorego (PAC-SYM)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.2.3. Zaparcia wywołane przez opioidy w ocenie chorego (PACOI)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.2.4. Spontaniczne pełne ruchy jelita (CSBMs)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

10.2.2.5. Doraźne postępowanie przeciwzaparciowe

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp	Imię i nazwisko	Tętno (bicia/min)		Ciężar ciała (kg)		Ciężar ciała (kg)	Wzrost (cm)
		Przed	W trakcie	Przed	W trakcie		
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lp	Imię i nazwisko	Tętno (bicia/min)		Ciężar ciała (kg)		Ciężar ciała (kg)	Wzrost (cm)
		Przed	W trakcie	Przed	W trakcie		
[REDACTED]							
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.2.6. Częstość wypróżnień

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.3. Ocena ogólnej skuteczności leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

10.2.3.1. Skuteczność leczenia w ocenie lekarza

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zmiana w stosunku do grupy kontrolnej	Leczenie	Ból		Zaparcie		Wymagalność leczenia	Zmiana w stosunku do grupy kontrolnej	Zmiana w stosunku do grupy kontrolnej	Zmiana w stosunku do grupy kontrolnej
		średnia	SD	średnia	SD				
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10
zwiększenie	Targin	75	15	75	15	50	25	50	10
niezmienność		75	15	75	15	50	25	50	10

Lp. porządkowa	Wiek	Przebieg choroby		Leczenie		Ciepłota ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
		Charakterystyka	Przebieg	Przed	Podczas				
1	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
2	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
3	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
4	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
5	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
6	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
7	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
8	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
9	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
10	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
11	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
12	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
13	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
14	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
15	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
16	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
17	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
18	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
19	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
20	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
21	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
22	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
23	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
24	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
25	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
26	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
27	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
28	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
29	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
30	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
31	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
32	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
33	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
34	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
35	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
36	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
37	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
38	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
39	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
40	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
41	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
42	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
43	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
44	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
45	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
46	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
47	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
48	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
49	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
50	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
51	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
52	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
53	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
54	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
55	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
56	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
57	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
58	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
59	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
60	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
61	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
62	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
63	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
64	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
65	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
66	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
67	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
68	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
69	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
70	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
71	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
72	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
73	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
74	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
75	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
76	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
77	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
78	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
79	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
80	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
81	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
82	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
83	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
84	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
85	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
86	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
87	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
88	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
89	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
90	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
91	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
92	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
93	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
94	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
95	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
96	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
97	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
98	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
99	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				
100	65	Przebieg	Przebieg	Przed	Podczas				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.3.2. Skuteczność leczenia w ocenie chorego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Płeć	Wiek		Ciężar ciała		Czas trwania choroby	Czas trwania leczenia	Czas trwania badania	Wynik badania
		min	max	min	max				
1	M	60	70	70	80	12	12	12	1
2	M	60	70	70	80	12	12	12	1
3	M	60	70	70	80	12	12	12	1
4	M	60	70	70	80	12	12	12	1
5	M	60	70	70	80	12	12	12	1
6	M	60	70	70	80	12	12	12	1
7	M	60	70	70	80	12	12	12	1
8	M	60	70	70	80	12	12	12	1
9	M	60	70	70	80	12	12	12	1
10	M	60	70	70	80	12	12	12	1
11	M	60	70	70	80	12	12	12	1
12	M	60	70	70	80	12	12	12	1
13	M	60	70	70	80	12	12	12	1
14	M	60	70	70	80	12	12	12	1
15	M	60	70	70	80	12	12	12	1
16	M	60	70	70	80	12	12	12	1
17	M	60	70	70	80	12	12	12	1
18	M	60	70	70	80	12	12	12	1
19	M	60	70	70	80	12	12	12	1
20	M	60	70	70	80	12	12	12	1
21	M	60	70	70	80	12	12	12	1
22	M	60	70	70	80	12	12	12	1
23	M	60	70	70	80	12	12	12	1
24	M	60	70	70	80	12	12	12	1
25	M	60	70	70	80	12	12	12	1
26	M	60	70	70	80	12	12	12	1
27	M	60	70	70	80	12	12	12	1
28	M	60	70	70	80	12	12	12	1
29	M	60	70	70	80	12	12	12	1
30	M	60	70	70	80	12	12	12	1
31	M	60	70	70	80	12	12	12	1
32	M	60	70	70	80	12	12	12	1
33	M	60	70	70	80	12	12	12	1
34	M	60	70	70	80	12	12	12	1
35	M	60	70	70	80	12	12	12	1
36	M	60	70	70	80	12	12	12	1
37	M	60	70	70	80	12	12	12	1
38	M	60	70	70	80	12	12	12	1
39	M	60	70	70	80	12	12	12	1
40	M	60	70	70	80	12	12	12	1
41	M	60	70	70	80	12	12	12	1
42	M	60	70	70	80	12	12	12	1
43	M	60	70	70	80	12	12	12	1
44	M	60	70	70	80	12	12	12	1
45	M	60	70	70	80	12	12	12	1
46	M	60	70	70	80	12	12	12	1
47	M	60	70	70	80	12	12	12	1
48	M	60	70	70	80	12	12	12	1
49	M	60	70	70	80	12	12	12	1
50	M	60	70	70	80	12	12	12	1
51	M	60	70	70	80	12	12	12	1
52	M	60	70	70	80	12	12	12	1
53	M	60	70	70	80	12	12	12	1
54	M	60	70	70	80	12	12	12	1
55	M	60	70	70	80	12	12	12	1
56	M	60	70	70	80	12	12	12	1
57	M	60	70	70	80	12	12	12	1
58	M	60	70	70	80	12	12	12	1
59	M	60	70	70	80	12	12	12	1
60	M	60	70	70	80	12	12	12	1
61	M	60	70	70	80	12	12	12	1
62	M	60	70	70	80	12	12	12	1
63	M	60	70	70	80	12	12	12	1
64	M	60	70	70	80	12	12	12	1
65	M	60	70	70	80	12	12	12	1
66	M	60	70	70	80	12	12	12	1
67	M	60	70	70	80	12	12	12	1
68	M	60	70	70	80	12	12	12	1
69	M	60	70	70	80	12	12	12	1
70	M	60	70	70	80	12	12	12	1
71	M	60	70	70	80	12	12	12	1
72	M	60	70	70	80	12	12	12	1
73	M	60	70	70	80	12	12	12	1
74	M	60	70	70	80	12	12	12	1
75	M	60	70	70	80	12	12	12	1
76	M	60	70	70	80	12	12	12	1
77	M	60	70	70	80	12	12	12	1
78	M	60	70	70	80	12	12	12	1
79	M	60	70	70	80	12	12	12	1
80	M	60	70	70	80	12	12	12	1
81	M	60	70	70	80	12	12	12	1
82	M	60	70	70	80	12	12	12	1
83	M	60	70	70	80	12	12	12	1
84	M	60	70	70	80	12	12	12	1
85	M	60	70	70	80	12	12	12	1
86	M	60	70	70	80	12	12	12	1
87	M	60	70	70	80	12	12	12	1
88	M	60	70	70	80	12	12	12	1
89	M	60	70	70	80	12	12	12	1
90	M	60	70	70	80	12	12	12	1
91	M	60	70	70	80	12	12	12	1
92	M	60	70	70	80	12	12	12	1
93	M	60	70	70	80	12	12	12	1
94	M	60	70	70	80	12	12	12	1
95	M	60	70	70	80	12	12	12	1
96	M	60	70	70	80	12	12	12	1
97	M	60	70	70	80	12	12	12	1
98	M	60	70	70	80	12	12	12	1
99	M	60	70	70	80	12	12	12	1
100	M	60	70	70	80	12	12	12	1

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- skuteczność leczenia w ocenie lekarza;
- skuteczność leczenia w ocenie chorego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-	-		-		-		-	-
			-	-	-	-	-	-		
			■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■
-										

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-	-		-		-		-	-
			-	-	-	-	-	-		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-	-		-		-		-	-
			-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.4. Ocena bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.4.1. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.4.2. Zgony

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

10.4.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.4.4. Zaburzenia układu nerwowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.4.5. Zaburzenia żołądka i jelit

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wiek		Ciężar ciała		Płeć		Czas trwania choroby		Leczenie	
18-64		50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	65-74	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	75-84	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	85-94	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	95-104	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	105-114	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	115-124	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	125-134	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	135-144	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	145-154	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	155-164	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	165-174	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	175-184	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	185-194	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	195-204	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	205-214	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	215-224	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	225-234	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	235-244	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	245-254	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	255-264	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	265-274	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	275-284	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	285-294	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	295-304	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	305-314	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	315-324	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	325-334	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	335-344	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	345-354	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	355-364	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	365-374	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	375-384	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	385-394	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	395-404	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	405-414	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	415-424	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	425-434	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	435-444	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	445-454	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	455-464	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	465-474	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	475-484	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	485-494	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	495-504	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	505-514	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	515-524	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	525-534	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	535-544	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	545-554	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	555-564	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	565-574	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	575-584	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	585-594	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	595-604	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	605-614	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	615-624	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	625-634	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	635-644	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	645-654	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	655-664	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	665-674	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	675-684	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	685-694	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	695-704	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	705-714	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	715-724	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	725-734	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	735-744	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	745-754	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	755-764	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	765-774	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	775-784	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	785-794	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	795-804	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	805-814	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	815-824	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	825-834	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	835-844	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	845-854	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	855-864	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	865-874	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	875-884	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	885-894	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	895-904	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	905-914	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	915-924	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	925-934	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	935-944	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	945-954	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	955-964	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	965-974	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	975-984	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	985-994	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2
18-64	995-1004	50-90	50-90	M	F	1-3	4-6	1	2

[Redacted text block]

10.4.6. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

10.4.7. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.4.8. Zaburzenia wyników badań diagnostycznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.4.9. Ogólna tolerancja leczenia

[REDACTED]

10.4.9.1. Tolerancja leczenia w ocenie lekarza

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.4.9.2. Tolerancja leczenia w ocenie chorego

		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	Wiek	Ciepota		Ciężar ciała		Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
		Temperatura	Składowe	Waga	Składowe				
1	60-75								
2	60-75								
3	60-75								
4	60-75								
5	60-75								
6	60-75								
7	60-75								
8	60-75								
9	60-75								
10	60-75								
11	60-75								
12	60-75								
13	60-75								
14	60-75								
15	60-75								
16	60-75								
17	60-75								
18	60-75								
19	60-75								
20	60-75								
21	60-75								
22	60-75								
23	60-75								
24	60-75								
25	60-75								
26	60-75								
27	60-75								
28	60-75								
29	60-75								
30	60-75								
31	60-75								
32	60-75								
33	60-75								
34	60-75								
35	60-75								
36	60-75								
37	60-75								
38	60-75								
39	60-75								
40	60-75								
41	60-75								
42	60-75								
43	60-75								
44	60-75								
45	60-75								
46	60-75								
47	60-75								
48	60-75								
49	60-75								
50	60-75								
51	60-75								
52	60-75								
53	60-75								
54	60-75								
55	60-75								
56	60-75								
57	60-75								
58	60-75								
59	60-75								
60	60-75								

10.5. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa klinicznego OKS+NAL względem

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-	-		-		-		-	-
			-	-	+	-	-	-		
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-	-		-		-		-	-
			-	-	+	-	-	-		
+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Imię i nazwisko	Wiek	Tętno (bicia/min)		Ciężar ciała (kg)		Ciężar ciała (kg)		Ciężar ciała (kg)	Ciężar ciała (kg)
			Przed	W trakcie	Przed	W trakcie	Przed	W trakcie		
1	Janina K.	65	70	70	70	70	70	70	70	70
2	Janina K.	65	70	70	70	70	70	70	70	70
3	Janina K.	65	70	70	70	70	70	70	70	70
4	Janina K.	65	70	70	70	70	70	70	70	70
5	Janina K.	65	70	70	70	70	70	70	70	70

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-	-		-		-		-	-
			-	-	+	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

-	-	-	-		-		-		-	-
			+	+	+	+	+	+		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-										
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-										

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted content]

10.6. Ocena skuteczności praktycznej OKS+NAL

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

10.6.1. Jakość życia

[REDACTED]

10.6.1.1. Jakość życia oceniana kwestionariuszem BPI-SF

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.6.1.2. Jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

10.6.2. Skuteczność analgetyczna

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.6.3. Skuteczność przeciwzaparciowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.6.4. Ocena skuteczności terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.7. Podsumowanie skuteczności praktycznej OKS+NAL

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

10.8. Ocena bezpieczeństwa praktycznego OKS+NAL

[Redacted text block]

10.8.1. Zgony

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

10.8.2. Działania niepożądane

10.8.2.1. Działania niepożądane ogółem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

10.8.2.2. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.8.2.3. Zaburzenia psychiczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.8.2.4. Zaburzenia układu nerwowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.8.2.5. Zaurzenia w obrębie oka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.8.2.6. Zaburzenia żołądka i jelit

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.8.2.7. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

10.8.2.8. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

10.8.2.9. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

■	■	■	■
■			
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

10.8.2.10. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

■

■

■

■

■	■	■	■
■			
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

10.8.2.11. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

10.8.2.12. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.8.3. Zdarzenia niepożądane

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.8.3.1. Zaburzenia układu nerwowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

10.8.3.2. Zaburzenia żołądka i jelit

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.8.3.3. Ocena tolerancji terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.9. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa praktycznego OKS+NAL

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

11. Analiza bezpieczeństwa na podstawie okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. Ograniczenia

[Redacted text block]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie przy zastosowaniu terapii opioidowej, oceniona została także skuteczność zapobiegania zaparciom wywołanym terapią opioidową.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

BÓL NOWOTWOROWY

Skuteczność

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

BÓL GŁÓWNIENIENOWOTWOROWY**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo kliniczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo praktyczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących
zawody medyczne**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

U chorych stosujących oksykodon w połączeniu z naloksonem wykazano

Natomiast w przypadku jakości życia ocenianej z wyodrębnieniem pytań dotyczących
zaparcí oraz w ocenie skuteczności przeciwzaparciowej wykazano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto opiniowana interwencja cechuje się [REDACTED]

[REDACTED]

Targin® jest lekiem innowacyjnym, który działa nie tylko przeciwbólowo, ale także łagodzi zaparcia wywołane opioidem. Należy podkreślić, że nalokson w ocenianym produkcie stosowany jest doustnie, dzięki czemu nie hamuje działania przeciwbólowego oksykodonu, w przeciwieństwie do naloksonu podawanego dożylnie. W przypadku zastosowania dożylnego lek osiąga odpowiednio wysokie stężenia we krwi i tkankach oraz dobrze przenika przez barierę krew–mózg (działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo), przez co dochodzi do zniesienia wszystkich objawów wywołanych zastosowaniem opioidu, w tym działania przeciwbólowego [23].

Na podstawie uzyskanych wyników, w których wykazano, iż lek jest skuteczny i ma korzystny profil bezpieczeństwa zarówno w przypadku bólu nowotworowego jak i nienowotworowego stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych w ramach

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14. Dyskusja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15. Załączniki

15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 109

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla leku Targin® w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A 4-week Multicentre, Randomized, Open Label, Parallel Group, Active Control Phase IV Study to Evaluate Efficacy and Safety of Targin in Comparison With Oxycontin in Korean Patients With Cancer Pain(TOP)	NCT01313780	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Mundipharma	RCT, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Targin® względem oksykodonu	Maj 2011	Kwiecień 2013
Study of Efficacy of OXN PR, Compared to Oxy PR, for Reduction of Intensity of Opioid-induced Constipation Symptoms in Pts Treated for Cancer or Non-cancer Pain: A Randomised, Double-blind, Controlled, Multicentre Study	NCT01014559	Przedwcześnie zakończone	Mundipharma SAS	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności leku Targin® względem oksykodonu	Listopad 2009	b/d

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial of Oxycodone/Naloxone Controlled-release Tablets (OXN) to Assess the Analgesic Efficacy (Compared to Placebo) and the Management of Opioid-induced Constipation (Compared to Oxycodone Controlled-release Tablets (OXY)) in Opioid-experienced Subjects With Moderate to Severe Chronic Low Back Pain and a History of Opioid-induced Constipation Who Require Around-the-clock Opioid Therapy	NCT01427283	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Purdue Pharma LP	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności leku Targin® względem oksykodonu	Sierpień 2011	b/d
A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Multicentre Study to Demonstrate Improvement in Symptoms of Constipation in Subjects With Non-malignant Pain Taking Oxycodone Equivalent of 60-80 mg/Day as Oxycodone/Naloxone Prolonged Release Compared to Subjects Taking Oxycodone Prolonged Release Tablets Alone	NCT00412100	Zakończone nieopublikowane	Mundipharma Research GmbH & Co KG	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności leku Targin® względem oksykodonu	Kwiecień 2006	Lipiec 2008

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Multicentre Study to Demonstrate Improvement in Symptoms of Constipation in Subjects With Non-malignant Pain Taking Oxycodone Equivalent of >20 mg/Day and <50 mg/Day as Oxycodone/Naloxone Prolonged Release Compared to Subjects Taking Oxycodone Prolonged Release Tablets Alone.	NCT00412152	Zakończone nieopublikowane	Mundipharma Research GmbH & Co KG	RCT, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności leku Targin® względem oksykodonu	Styczeń 2006	Kwiecień 2008
A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial of Oxycodone/Naloxone Controlled-release Tablets (OXN) to Assess the Analgesic Efficacy (Compared to Placebo) and the Management of Opioid-induced Constipation (Compared to Oxycodone Controlled-release Tablets (OXY)) in Opioid-experienced Subjects With Uncontrolled Moderate to Severe Chronic Low Back Pain and a History of Opioid-induced Constipation Who Require Around-the-clock Opioid Therapy	NCT01427270	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Purdue Pharma LP	RCT, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności leku Targin® względem oksykodonu oraz PLC	Sierpień 2011	Październik 2013

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group Multicenter Study to Demonstrate Improvement in Symptoms of Constipation and Non-inferiority in Analgesic Efficacy in Subjects With Non-malignant or Malignant Pain That Require Around-the-clock Opioid Therapy Taking 50/25 - 80/40 mg Twice Daily as Oxycodone/Naloxone Prolonged Release (OXN PR) Tablets Compared to Subjects Taking 50 - 80 mg Twice Daily Oxycodone Prolonged Release (OxyPR) Tablets Alone	NCT01438567	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Mundipharma Research GmbH & Co KG	RCT, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności leku Targin® względem oksykodonu	Wrzesień 2011	Lipiec 2013
A Phase III, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group Study to Determine the Safety and Efficacy of Oxycodone / Naloxone Prolonged Release Tablets 5/2.5mg, 10/5mg, 20/10mg or 40/20mg Compared to Oxycodone PR 5mg, 10mg, 20mg or 40mg in Subjects With Moderate to Severe, Chronic Cancer Pain	NCT01885182	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Mundipharma Research GmbH & Co KG	RCT, podwójnie zaślepienie	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Targin® względem oksykodonu	Czerwiec 2013	Maj 2015

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2013r.

15.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 110.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Nie odnaleziono danych dotyczących zachorowalności wśród chorych, u których występują zaparcia. W subpopulacji chorych z bólem nowotworowym przedstawiono zachorowalność i chorobowość W subpopulacji chorych z bólem nienowotworowym nie odnaleziono danych dotyczących zachorowalności. Rozdziały 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdziały 5, 6, 7
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	Tak Rozdziały 8.4, 8.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział 15.5
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały od 9.2, 9.3, 9.4, 9.5 10.2, 10.3, 10.4, 10.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 8.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział 15.3
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 8.4.3 8.5.3 15.10
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 9.1 10.1.1 10.1.2 0
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 0
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział 0
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział 0
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 9.1 10.1.1 10.1.2 0
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdziały 9.1.1 10.1.1.1 10.1.2.1
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 0
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 0
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 9.3, 9.5 10.3, 10.5 10.6, 10.8
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska	Tak Rozdział 11

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	Agencja ds. Żywności i Leków)	

Źródło: opracowanie własne

15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 111.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

■	■	■	
		■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2013 r.

Tabela 112.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

■	■	■	
		■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2013 r.

15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 113.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 15.07.2013 r.

15.5. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego włączonego do analizy

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]			

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>















































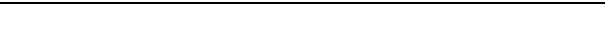

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

15.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 114.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 115.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		

Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 116.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta *
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- ustrukturyzowany wywiad *
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak *
- nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- niezależna ocena z zaślepieniem *
- odwołanie do dokumentacji *
- raportowane przez chorego
- nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *

- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 117.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 118.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich

- wiarygodności (+2)
- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 119.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

15.8. Wartości początkowe danych uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

15.9. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 128.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Źródło: opracowanie własne

Tabela 129.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Źródło: opracowanie własne

Tabela 130.
Badania wykluczone na podstawie ich pełnych tekstów - III etap

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

16. Spis tabel

Tabela 1. Drabina analgetyczna wg WHO.....	32
Tabela 2. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą silnych opioidów	36
Tabela 3. Rekomendacje zagraniczne	44
Tabela 4. Wytyczne polskie dotyczące leczenia silnego bólu, który może być właściwie kontrolowany jedynie za pomocą silnych opioidów	47
Tabela 5. Rekomendacje polskie.....	50
Tabela 6. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych preparatem Targin®	54
.....	57
.....	58
.....	61
.....	64
.....	67
.....	71
.....	74

[REDACTED]	
[REDACTED]	75
Tabela 15. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	97
Tabela 16. Charakterystyka badania włączonego do analizy	101
Tabela 17. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu [REDACTED] włączonych do analizy.....	103
Tabela 18. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniu [REDACTED] włączonego do analizy efektywności klinicznej oksykodonu i naloksonu względem [REDACTED]	104
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	112
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	113
[REDACTED]	
[REDACTED]	114
[REDACTED]	
[REDACTED]	115
[REDACTED]	
[REDACTED]	116

[Redacted]	
[Redacted]	117
[Redacted]	
[Redacted]	117
[Redacted]	
[Redacted]	121
[Redacted]	
[Redacted]	127
[Redacted]	
[Redacted]	127
[Redacted]	
[Redacted]	128
[Redacted]	
[Redacted]	128
[Redacted]	
[Redacted]	129
[Redacted]	
[Redacted]	130
[Redacted]	
[Redacted]	131
[Redacted]	
[Redacted]	131
[Redacted]	
[Redacted]	132

[REDACTED]	
[REDACTED]	134
Tabela 37. Charakterystyka badań włączonych do analizy	142
Tabela 38. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych [REDACTED]	
[REDACTED]	147
Tabela 39. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej oksykodonu i naloksonu względem [REDACTED]	
[REDACTED]	149
[REDACTED]	
[REDACTED]	158
[REDACTED]	
[REDACTED]	160
[REDACTED]	
[REDACTED]	163
[REDACTED]	
[REDACTED]	165
[REDACTED]	
[REDACTED]	167
[REDACTED]	
[REDACTED]	169
[REDACTED]	
[REDACTED]	171

[Redacted]	
[Redacted]173
[Redacted]	
[Redacted]175
Tabela 49. Charakterystyka badań włączonych do analizy	179
Tabela 50. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.....	183
Tabela 51. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej, punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności praktycznej oksykodonu i naloksonu.....	185
[Redacted]	
[Redacted]196
[Redacted]	
[Redacted]196
[Redacted]	
[Redacted]197
[Redacted]	
[Redacted]198
[Redacted]	
[Redacted]199
[Redacted]	
[Redacted]201
[Redacted]	
[Redacted]201

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]202
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]203
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]204
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]205
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]206
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]206
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]208
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]211
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]219
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]232

[Redacted]	
[Redacted]235
[Redacted]	
[Redacted]236
[Redacted]	
[Redacted]238
[Redacted]	
[Redacted]240
[Redacted]	
[Redacted]244
[Redacted]	
[Redacted]245
[Redacted]	
[Redacted]246
[Redacted]	
[Redacted]247
[Redacted]	
[Redacted]251
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]256

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]270
[Redacted]	
[Redacted]271
[Redacted]	
[Redacted]273
[Redacted]	
[Redacted]274
[Redacted]	
[Redacted]274
[Redacted]	
[Redacted]275
[Redacted]	
[Redacted]276
[Redacted]	
[Redacted]277
[Redacted]	
[Redacted]278
[Redacted]	
[Redacted]278
[Redacted]	
[Redacted]279

[Redacted]	280
[Redacted]	282
[Redacted]	283
[Redacted]	284
[Redacted]	285
[Redacted]	286
[Redacted]	288
[Redacted]	288
[Redacted]	290
[Redacted]	291
[Redacted]	292
[Redacted]	293

[redacted]	[redacted]
[redacted]294
[redacted]	[redacted]
[redacted]294
[redacted]	[redacted]
[redacted]295
[redacted]	[redacted]
[redacted]295
[redacted]	[redacted]
[redacted]296
[redacted]	[redacted]
[redacted]298
[redacted]	[redacted]
[redacted]298

Tabela 109	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla leku Targin® w populacji docelowej.....	323
------------	--	-----

Tabela 110.	Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	327
-------------	---	-----

Tabela 111.	Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	329
-------------	--	-----











Tabela 112.	Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	330
-------------	---	-----

Tabela 113.	Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	331
-------------	---	-----

Tabela 114. Kryteria Cook’a	354
Tabela 115. Ocena jakości danych wg skali Jadad	354
Tabela 116. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	355
Tabela 117. Ocena jakości danych wg skali NICE	356
Tabela 118. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	356
Tabela 119. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	357
.....	
.....	
.....	358
.....	
.....	
.....	
.....	359
.....	
.....	
.....	359
.....	
.....	
.....	360
.....	
.....	
.....	360
.....	
.....	
.....	361
.....	
.....	
.....	362

Tabela 128. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	381
Tabela 129. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	381
Tabela 130. Badania wykluczone na podstawie ich pełnych tekstów - III etap	382

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	82
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	88
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....	92
Rysunek 4. Parametr MD dla metaanalizy BFI na podstawie danych z badań <i>Löwenstein 2009</i> i <i>Simpson 2008</i> – wartości początkowe.....	361
	
	363
	
	363
	
	364
	
	364
	
	365

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]365
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]366
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]366
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]366
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]367
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]367
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]367
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]368
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]368

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]368
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]368
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]369
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]369
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]370
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]370
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]370
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]371
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]371

[Redacted]	371
[Redacted]	371
[Redacted]	371
[Redacted]	372
[Redacted]	372
[Redacted]	372
[Redacted]	372
[Redacted]	373
[Redacted]	373
[Redacted]	373
[Redacted]	373
[Redacted]	373
[Redacted]	373

[Redacted]	374
[Redacted]	374
[Redacted]	375
[Redacted]	375
[Redacted]	375
[Redacted]	375
[Redacted]	376
[Redacted]	376
[Redacted]	376

[Redacted]	377
[Redacted]	377
[Redacted]	377
[Redacted]	377
[Redacted]	378
[Redacted]	378
[Redacted]	378
[Redacted]	378
[Redacted]	378
[Redacted]	379

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]379
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]380
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]380

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Australian Government, *Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration*, <http://www.tga.gov.au/about/acpm-recommendations-2010-0268.htm#recommendations> (data dostępu: 19.07.2013 r.)
3. Boon N.A., Colledge N.R., Walker B.R., *Choroby wewnętrzne Davidsona. Tom 1, Opieka paliatywna i leczenie bólu (Oxenham D.)*, wyd. I polskie, red. F. Kokot, L. Hyla-Klekot 2009, 115-125.
4. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. i in., *Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment*, *European Journal of Pain* 2006, 10: 287–333.
5. Brugman R., Fitzgerald K., Fryer G., *The effect of Osteopathic Treatment on Chronic Constipation – A Pilot Study*, *International Journal of Osteopathic Medicine* 13 (2010) 17–23.
6. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Targin_2_Jan-27-12_e.pdf (data dostępu: 19.07.2013 r.)

23. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., *Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodzenia pokarmowego? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych*, *Medycyna Paliatywna* 2011; 3: 121–128
24. *East Lancashire Medicines Management Board* www.elmmb.nhs.uk (data dostępu: 17.07.2013 r.)
25. Farrar J.T., Young J.P.Jr., LaMoreaux L., i in., *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*, *Pain* 94 (2001) 149–158.
26. Filipczak-Bryniarska I., Bryniarski K., Woron J., *Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu*, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 500-509.
27. Główny Urząd Statystyczny, http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/LUD_ludnosc_stan_str_dem_spo_NSP_2011.pdf (data dostępu: 17.07.2013 r.)
28. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
29. HAS, TARGINACT 5 mg/2.5 mg, prolonged-release tablet, Opinion 7 december 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/targinact_ct_10861.pdf (data dostępu: 17.07.2013 r.)
30. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 17.07.2013 r.)
31. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
32. Kamm M.A., Mueller–Lissner S., Wald A., *Oral Bisacodyl Is Effective and Well-Tolerated in Patients With Chronic Constipation*, *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2011, (9): 577–583.
33. Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. i in., *Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy*

- Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Medycyna Paliatywna 2009; 1: 1–10.*
34. Leppert W., Forycka M.; *Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory, Gastroenterologia Polska 2011, 18 (3): 127-131.*
35. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S. i in., *American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 2 – Guidance, Pain Physician 2012; 15:S67-S116.*
36. *Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee*
<http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/verdict/Oxycodone.pdf> (data dostępu: 17.07.2013 r.)
37. *National Center of Pharmacoeconomics* <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2010/07/Targin-summary.pdf> (data dostępu: 17.07.2013 r.)
38. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Adult Cancer Pain, Version II. 2013,*
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf (data dostępu: 22.07.2013 r.)
39. *National Health Services Wales (Gwent),*
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/814/GPMTC-eNewsletter%5BMar%26Apr10%5Dsent27.04.2010.pdf> (data dostępu: 17.07.2013 r.)
40. *Narodowy Fundusz Zdrowia*
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (data dostępu: 19.07.2013 r.)
41. *NICE clinical guideline 140, Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults,*
guidance.nice.org.uk/cg140
42. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013: w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.,*
www.mz.gov.pl, (Data dostępu: 19.07.2013 r.)
43. *Pharmindex* <http://pharmindex.pl/> (data dostępu: 17.07.2013 r.)

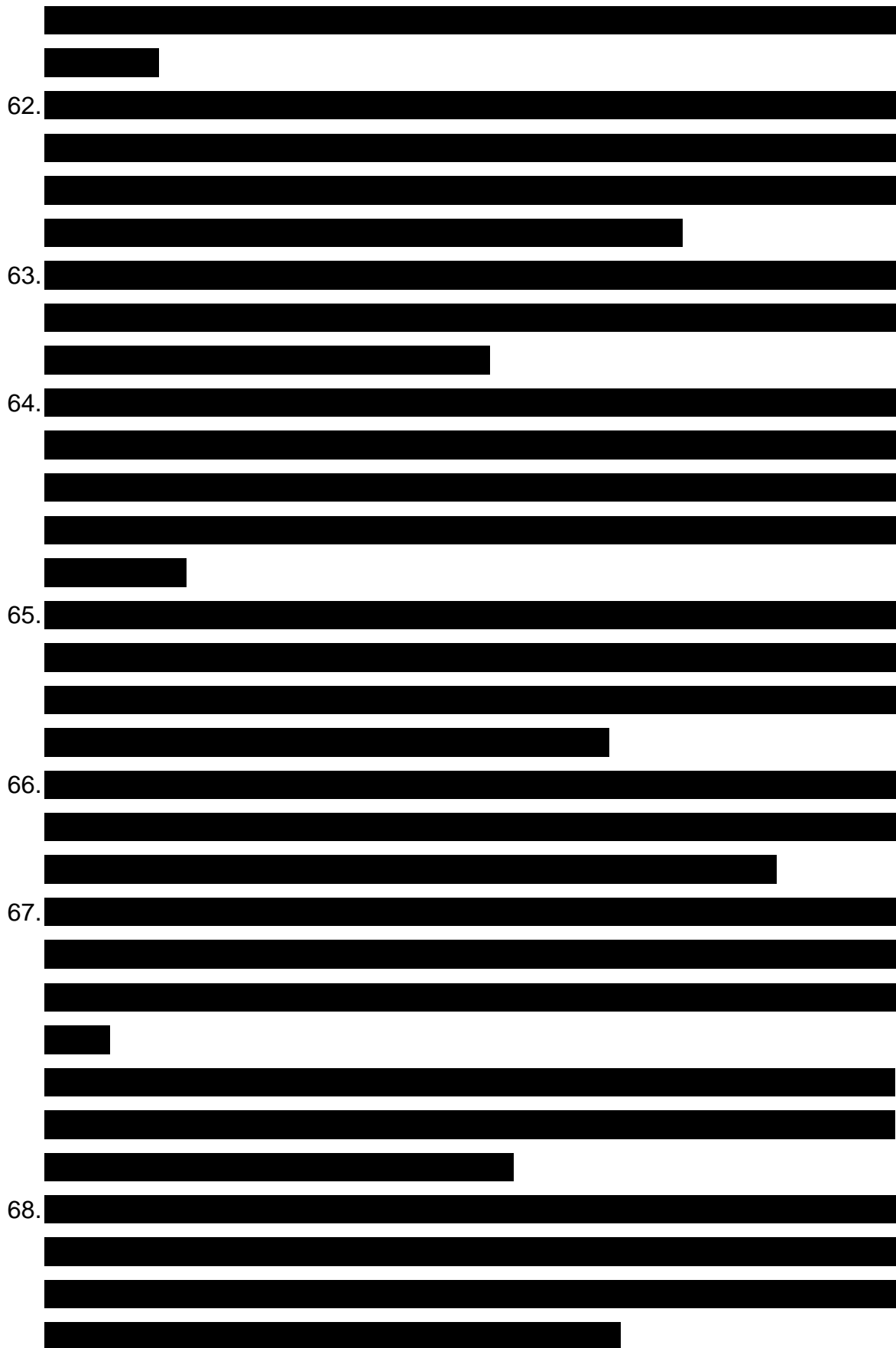
44. Polska Unia Onkologii (PUO) Krzakowski M. [red.] *Zalecenia postępowania diagnostyczno – terapeutycznego w nowotworach złośliwych*; Tom I, Via Medica; Gdańsk 2011, 526-538.
45. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 17.07.2013 r.)
46. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 22.07.2013 r.) Ripamonti C. I., Santini D., *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): v139–v154, 2012.
47. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (data dostępu 17.07.2013 r.)
48. Siedlecki A., *Biologia molekularna nowotworów*, red. Gajewski P., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012, 2107-2112.
49. SMC, Scottish Medicines Consortium, oxycodone/naloxone 10mg/5mg and 20mg/10mg prolonged release tablets (Targinact[®]) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/oxycodonenaloxone_Targinact_.pdf (data dostępu: 19.07.2013 r.)
50. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/oxycodone_hydrochloride__OxyCont_in__197-05_.pdf (data dostępu: 19.07.2013 r.)
51. Stanowisko AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) nr 24/07/2009, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_24_07_2009_oksykodon_Oxycontin.pdf (data dostępu: 19.07.2013 r.)
52. Stanowisko AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) nr 40/11/2009, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_40_11_2009_metylnaltrekson_Relistor.pdf (data dostępu: 19.07.2013 r.)

53. Stanowisko AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) nr 74/2011,
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-74-2011-Targin/Stnowisko_RK_AOTM_74_2011_Targin.pdf (data dostępu: 19.07.2013 r.)
54. Stanowisko AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) nr 2/1/17/2009,
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_RK_2_1_17_2009_meta don_Methadone_Hydrochloride_Molteni.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_RK_2_1_17_2009_meta_don_Methadone_Hydrochloride_Molteni.pdf) (data dostępu: 19.07.2013 r.)
55. The American College of Occupational and Environmental Medicine, Guidelines for the chronic use of opioids,
http://www.acoem.org/uploadedFiles/Knowledge_Centers/Practice_Guidelines/Chronic%20Pain%20Opioid%202011.pdf (data dostępu: 17.07.2013 r.)
56. The British Pain Society's, *Opioids for persistent pain: Good practice*, The British Pain Society 2010,
http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf (data dostępu: 17.07.2013 r.)
57. *Va/Dod Clinical Practice Guideline For Management Of Opioid Therapy For Chronic Pain*,
http://www.va.gov/PAINMANAGEMENT/docs/CPG_opioidtherapy_fulltext.pdf (data dostępu: 17.07.2013 r.)
58. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*,
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 17.07.2013 r.)
59. World Health Organization, *Cancer pain relief*, WHO 1986
60. Yuan C-S., *Handbook of opioid bowel syndrome*, New York: Haworth Medical Press 2005: 64



61. 





69. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

70. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

71. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

72. [redacted]
[redacted]
[redacted]

73. [redacted]
[redacted]

74. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

75. [redacted]
[redacted]
[redacted]

76. [redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted]

77. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

78. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

79. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

80. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

81. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

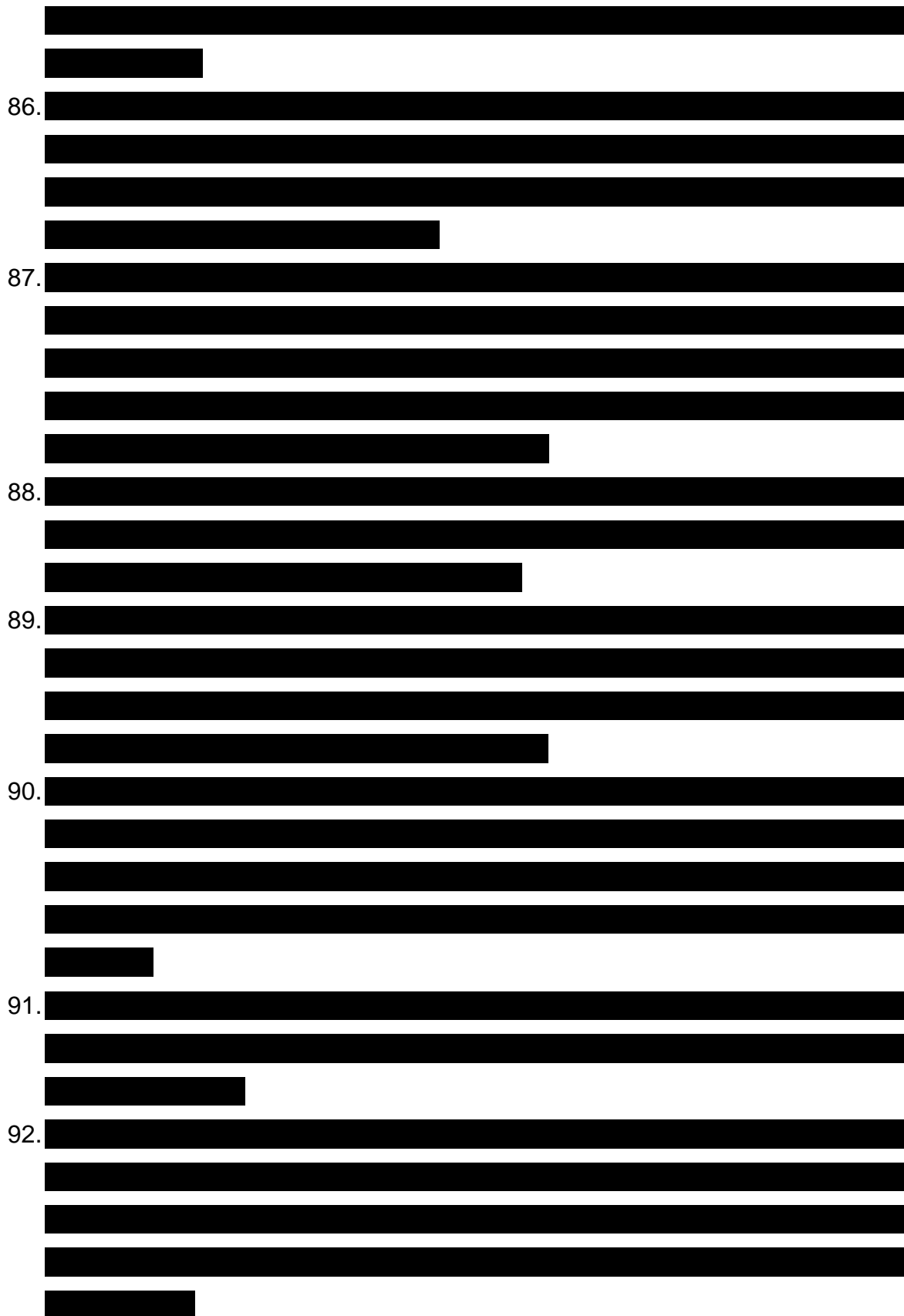
[Redacted]

82. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

83. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

84. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

85. [Redacted]
[Redacted]



93.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
94.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
95.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
96.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
97.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
98.	[REDACTED]
	[REDACTED]
99.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
100.	[REDACTED]
	[REDACTED]
101.	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
102.	[REDACTED]
	[REDACTED]

103. [REDACTED]
[REDACTED]
104. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
105. [REDACTED]
[REDACTED]
106. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
107. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
108. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
109. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
110. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
111. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
112. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

113. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
114. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
115. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
116. [REDACTED]
[REDACTED]
117. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
118. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
119. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
120. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
121. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
122. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

123.

124.

125.

126.

127.

128.

129.

130.

131.

132.

133.

134.

135.