



Poradnik dla lekarza przepisującego Submena

Poradnik jest przygotowany w celu minimalizacji ryzyk związanych z leczeniem opioidami w tym Zespołu zaburzeń związanych z użyciem opioidów (OUD, Opioid Use Disorder)

Ważne informacje dla pracowników służby zdrowia dotyczące minimalizacji ryzyka

Spis treści

1. Wstęp	2
2. Co to jest lek Submena?	4
3. Jak stosować lek <i>Submena</i>?	5
4. Jakie ryzyko wiąże się ze stosowaniem leku <i>Submena</i> poza wskazaniami	9
5. Ryzyko dotyczące zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (ang. OUD, opioid use disorder (OUD), (DSM-5)	10
6. Jak postępować w przypadku podejrzenia, że u pacjenta występują zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów?	11
7. Inne istotne informacje dotyczące leku <i>Submena</i>	12
Lista kontrolna dotycząca przepisywania leku <i>Submena</i>	13
Literatura	14

1. Wstęp

Niniejszy poradnik ma na celu pomoc lekarzowi w zrozumieniu jak prawidłowo przepisywać lek Submena pacjentom, u których występuje przebijający ból w chorobie nowotworowej.

Przed przepisaniem leku Submena należy uważnie przeczytać niniejszy poradnik i zachować go na przyszłość. Należy starannie dobierać pacjentów na podstawie podanych informacji i korzystać z listy kontrolnej dla lekarza przepisującego, załączonej do poradnika.

Należy zachęcać pacjentów do rozmowy o wszystkich kwestiach związanych z leczeniem.

Lek Submena może być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie, wiedzę i odpowiednie kwalifikacje w zakresie stosowania terapii opioidowej u pacjentów z chorobą nowotworową. Należy zachować szczególną ostrożność, gdy pacjenci przechodzą z opieki szpitalnej do domowej.

Dostępne są również następujące materiały:

- Poradnik dla pacjenta/opiekuna dotyczący bezpiecznego stosowania leku Submena
- Poradnik dla farmaceutów dotyczący wydawania leku Submena

Niniejszy Poradnik dla lekarzy (oraz inne wymienione powyżej materiały) można obejrzeć lub pobrać ze strony internetowej <https://gl-pharma.com/pl/portfolio/produkty/>

Zgłaszanie działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest bardzo ważne. Umożliwia ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego.

Pracownicy służby zdrowia proszeni są o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al, Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać do G.L. Pharma GmbH za pośrednictwem:

G.L. PHARMA POLAND Sp. z o.o.

ul. Sienna 75;
00-833 Warszawa, Polska
Tel: 022/ 636 52 23; 636 53 02
biuro@gl-pharma.pl

W przypadku pytań dotyczących dostarczonych materiałów edukacyjnych, potrzeby uzyskania dodatkowych informacji lub większej ilości materiałów, prosimy o kontakt:

G.L. PHARMA POLAND Sp. z o.o.
ul. Sienna 75;
00-833 Warszawa, Polska
Tel: 022/ 636 52 23; 636 53 02
biuro@gl-pharma.pl

2. Co to jest lek Submena?

Lek Submena to fentanyl, opioidowy lek przeciwbólowy w postaci przezśluzówkowej.¹ Wskazany jest w leczeniu nowotworowego bólu przebijającego u dorosłych pacjentów stosujących terapię opioidową z powodu przewlekłego bólu w chorobie nowotworowej.¹

Lek Submena przeznaczony jest dla pacjentów dorosłych z bólem przebijającym, którzy otrzymują podtrzymujące leczenie opioidami przez co najmniej tydzień, składające się z:

- co najmniej 60 mg doustnej morfiny na dobę, **lub**
- co najmniej 25 µg na godzinę fentanylu podawanego przezskórnie, **lub**
- co najmniej 30 mg oksykodonu na dobę, **lub**
- co najmniej 25 µg na godzinę buprenorfiny podawanej przezskórnie, **lub**
- równoważnej dawki innego opioidu, zgodnie z opublikowanymi informacjami, np O'Brian i wsp.⁵

Nie należy stosować leku Submena u pacjentów nie leczonych dotąd opioidami.

3. Jak stosować lek Submena?

Uwaga: Leczenie bólu nowotworowego musi być rozpoczęte i pozostawać pod nadzorem lekarza, który ma wystarczającą wiedzę i doświadczenie w prowadzeniu terapii opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową.

Lekarz przepisujący lek, musi upewnić się, że u pacjenta można stosować lek *Submena* i że pacjent rozumie jak stosować ten lek.

W skrócie:

1 tabletka podjęzykowa

Leczenie należy rozpocząć od podania pojedynczej tabletki 100 µg. Jeśli w ciągu 15-30 minut nie uzyskane odpowiednie uśmierzenie bólu, można podać drugą tabletkę 100µg.¹

2 godziny

Ważne jest, aby wyjaśnić pacjentowi, że pomiędzy każdym zastosowaniem leku w przebiegającym nowotworowym powinny upłynąć co najmniej 2 godziny, podkreślając ryzyko związane z częstym stosowaniem leku.¹

Nie więcej niż 4 tabletki na raz

Pacjentów należy poinstruować, aby stosowali wielokrotności tabletek 100 µg i/lub tabletek 200 µg. Jednorazowo nie należy stosować więcej niż 4 tabletki.

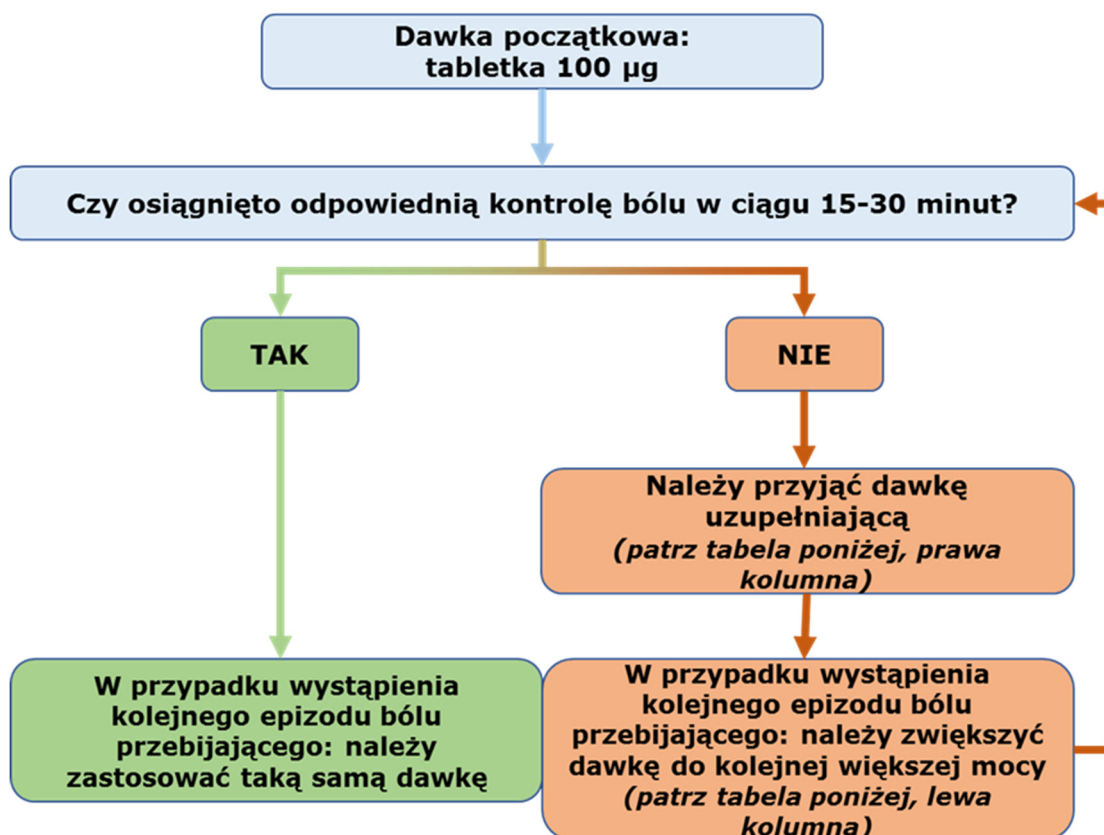
Nie więcej niż 4 zastosowania leczenia bólu przebiegającego na dobę

Po ustaleniu odpowiedniej dawki, która może być większa niż 1 tabletka, pacjenci powinni utrzymać dawkę i stosować ją w leczeniu bólu przebiegającego nie więcej niż 4 razy na dobę.¹

Dawkowanie i dostosowanie dawki

- Nie należy porównywać mocy leku *Submena* z mocami innych produktów zawierających fentanyl. Należy stosować dawkowanie tylko zgodne z ChPL.
- Aby zoptymalizować leczenie bólu przebiegającego, należy zapoznać się z poniższym schematem dostosowywania dawki ze stopniowym zwiększaniem odpowiednich dawek aż do uzyskania odpowiedniego uśmierzenia bólu.
- Początkowa dawka leku *Submena* powinna wynosić 100 µg i w razie potrzeby można ją zwiększać korzystając z dostępnych mocy tabletek (200 µg, 400 µg and 800 µg).
- Podczas dostosowywania dawki, jeśli nie uzyskano odpowiedniego uśmierzenia bólu w ciągu 30 minut od podania pojedynczej tabletki leku *Submena*, można zastosować drugą tabletkę leku *Submena* o tej samej mocy.
- Jeśli leczenie epizodu bólu przebiegającego wymaga więcej niż jednej tabletki, w leczeniu kolejnego epizodu należy rozważyć zwiększenie dawki do następnej wyższej dostępnej mocy.

Proces dostosowania dawki



Moc pierwszej dawki	Moc dawki uzupełniającej (jeśli nie osiągnięto kontroli bólu w ciągu 15-30 minut)	
100 µg	100 µg	100 µg
200 µg	100 µg	100 µg
300 µg (100 µg + 200 µg)	100 µg	100 µg
400 µg	200 µg	200 µg
600 µg (3x200 µg)	200 µg	200 µg
800 µg	-	-

Leczenie podtrzymujące

- Po ustaleniu skutecznej dawki w procesie dostosowywania dawki pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie tej dawki w postaci pojedynczej tabletki o ustalonej mocy.
- Epizody bólu przebijającego mogą mieć różne nasilenie, a wymagana dawka leku *Submena* może z czasem wzrosnąć z powodu postępu podstawowej choroby nowotworowej. W takich przypadkach można zastosować drugą tabletkę o tej samej mocy. Jeśli kilka razy z rzędu

wymagane było podanie drugiej tabletki leku *Submena*, należy ponownie przeprowadzić proces dostosowywania dawki podtrzymującej.

- Podczas leczenia podtrzymującego pacjenci powinni odczekać co najmniej 2 godziny przed leczeniem kolejnego epizodu bólu przebijającego z zastosowaniem leku *Submena*.¹

Ponowne dostosowanie dawki

- Jeśli odpowiedź na leczenie ustaloną dawką leku *Submena* ulegnie zmianie (stopień uśmierzania bólu, działania niepożądane), konieczne może być ponowne dostosowanie dawki w celu zapewnienia optymalnego działania leku.¹
- W przypadku wystąpienia więcej niż czterech epizodów bólu przebijającego w ciągu doby przez więcej niż cztery kolejne dni, należy ponownie ocenić dawkę opioidu o długim działaniu stosowane w leczeniu bólu uporczywego.¹
- W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy rozważyć możliwość występowania hiperalgezji, tolerancji oraz progresji choroby podstawowej.¹
- Należy bezwzględnie pamiętać, że każda zmiana dawki jakiegokolwiek leku przeciwbólowego musi być przeprowadzona pod nadzorem pracownika służby zdrowia.¹

Przerwanie leczenia

- Stosowanie leku *Submena* należy przerwać natychmiast, jeśli u pacjenta nie występują już epizody bólu przebijającego. Leczenie uporczywego bólu podstawowego powinno być kontynuowane zgodnie z zaleceniami.
- Jeśli niezbędne jest odstawienie wszystkich opioidów, lekarz musi uważnie obserwować pacjenta, ponieważ konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki opioidów, aby uniknąć możliwości wystąpienia nagłych objawów odstawiennych.¹

Okresowa weryfikacja leczenia

- Zgodnie z wymaganiami lekarz przepisujący stosowanie leku *Submena* powinien przeprowadzić okresową weryfikację leczenia.

Przedawkowanie i przypadkowe narażenie

- Niezamierzone narażenie na działanie leku *Submena* uważane jest za nagły przypadek medyczny i zdarzenie zagrażające życiu.
- Jeśli dziecko zostanie przypadkowo narażone na działanie leku *Submena*, to jest to uważane za nagły przypadek medyczny, który bez profesjonalnego leczenia może powodować zgon.
- Lekarz musi mieć pewność, że zarówno on, jak i jego współpracownicy, którzy mogą mieć kontakt z pacjentami leczonymi fentanylem są świadomi objawów przedawkowania/zatrucia fentanylem i znają odpowiedni protokół postępowania. Należy upewnić się, że takie leki jak nalokson są łatwo dostępne, a personel jest przeszkolony w ich stosowaniu.¹

Najpoważniejsze objawy przedawkowania/zatrucia opioidami:

- Zaburzenia stanu psychicznego
- Utrata przytomności

- Śpiączka
 - Niedociśnienie
 - Depresja oddechowa, niewydolność oddechowa, która może powodować zgon
 - W przypadku przedawkowania fentanylu obserwowano wystąpienie tzw. oddechu Cheyne'a-Stokesa, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie.
- Należy upewnić się, że pacjenci i ich opiekunowie są świadomi objawów przedawkowania/zatrucia fentanylem i rozumieją konieczność pilnego zwrócenia się o pomoc medyczną.
 - Należy obserwować pacjentów pod kątem nieprawidłowego, niezgodnego z zalecaniami stosowania leku *Submena* oraz należy im uświadomić poważne ryzyko związane z niewłaściwym stosowaniem, nadużywaniem, przedawkowaniem i uzależnieniem od leku.¹

Bezpieczeństwo, przechowywanie i usuwanie leku

- Lek *Submena* powinien pozostawać wyłącznie w rękach pacjentów lub ich opiekunów. Należy poinformować pacjenta, aby nigdy nie zezwalał innym osobom na kontakt z lekiem lub na jego stosowanie.
- Lek *Submena* należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie należy przechowywać tabletki po wyjęciu z blistra, ponieważ grozi to niezachowaniem integralności tabletki, a także może wystąpić ryzyko przypadkowego narażenia na działanie leku.
- Należy zwrócić uwagę pacjentów i ich opiekunów na niebezpieczeństwo związane z narażeniem dzieci na działanie leku *Submena*.
- Należy upewnić się, że pacjenci rozumieją konieczność przechowywania leku w bezpiecznym miejscu z uwagi na możliwość kradzieży, wykorzystania leku do celów nielegalnych lub innego niewłaściwego użycia. Fentanyl, substancja czynna leku *Submena*, jest celem do zdobycia dla osób nadużywających leków odurzających, dlatego należy ściśle przestrzegać instrukcji przechowywania leku.¹
- Informacje dotyczące prawidłowego usuwania: Pacjentom i ich opiekunom należy doradzić, aby pozbywali się w odpowiedni sposób nieużytych tabletek, gdy tylko przestaną być potrzebne.
- Wszelkie zużyte lub niewykorzystane, ale już niepotrzebne produkty lecznicze lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi przepisami.¹

4. Jakie ryzyko wiąże się ze stosowaniem leku *Submena* poza wskazaniami

Znaczenie zapobiegania stosowania poza wskazaniami

Stosowanie leku *Submena* niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami uważane jest za stosowanie poza wskazaniami.

Należy pamiętać, że różne produkty lecznicze zawierające fentanyl mają różne wskazania. Przed przepisaniem leku *Submena* należy zapoznać się z jego wskazaniami. Stosowanie leku *Submena* we wskazaniach innych niż zarejestrowane zwiększa ryzyko niewłaściwego użycia, błędu w leczeniu, przedawkowania, uzależnienia i zgonu.

Stosowanie poza wskazaniami obejmuje następujące zalecenia:

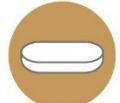
- Wszystkie wskazania za wyjątkiem przebijającego bólu nowotworowego, w tym wszelkie inne terapie przeciwbólowe
- Pacjenci, którzy nie otrzymują już podtrzymującej terapii opioidowej z powodu podstawowego bólu uporczywego
- Dawkowanie częstsze niż zalecane
- Pacjenci w wieku poniżej 18 lat

W przypadku przepisywania leku *Submena* szczególnie ważne jest również unikanie błędów medycznych

Rodzaje błędów związanych ze stosowaniem leków:

- Niezamierzony błąd podczas przepisywania leku
- Błąd podczas podawania leku
- Błąd podczas wydawania leku
- Podanie niewłaściwej dawki
- Nieprawidłowa droga podania leku

W celu zminimalizowania ryzyka błędów podczas stosowania leku *Submena*, wszystkie etykiety leku oznaczone są różnymi kolorami dla każdej z mocy w następujący sposób:

Moc	Wygląd	Moc	Wygląd
100 µg		400 µg	
200 µg		800 µg	

5. Ryzyko dotyczące zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (ang. OUD, opioid use disorder (OUD), (DSM-5))

Jak rozpoznać działania niepożądane spowodowane nadużywaniem i zaburzeniami związanymi ze stosowaniem opioidów

Poniższe uwagi mogą pomóc w identyfikacji pacjentów, u których rozwinęło się uzależnienie od narkotyków. W przypadku pacjentów, u których istnieje silne podejrzenie o zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów, należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

1) Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów

Ryzyko rozwoju zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie (także rodzinnym, u rodziców lub rodzeństwa) stwierdzono występowanie zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu), u palaczy tytoniu oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

2) Należy uważnie monitorować zamówienia na recepty składane przez pacjenta

Należy obserwować pacjentów pod kątem oznak zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. chęci wcześniejszego uzyskania kolejnej recepty). Obejmuje to monitorowanie jednoczesnego stosowania innych leków opioidowych oraz innych leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny).

3) Rozpoznawanie objawów uzależnienia i objawów odstawienia

Objawy odstawienia są jednym z kryteriów powiązanych z zaburzeniami związanymi ze stosowaniem opioidów. Należy dokładnie ocenić kontekst objawów odstawienia. Pacjent cierpiący na objawy odstawienia może skarżyć się na nudności i wymioty, niepokój, bezsenność, uderzenia gorąca i zimna, nadmierne pocenie się, skurcze mięśni, wodnistą wydzielinę z oczu i nosa i/lub biegunkę.²

Niektóre kryteria dotyczące zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów mogą być trudne do odróżnienia od zachowań, które są często obserwowane u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących opioidową terapię przeciwbólową. Niektóre klasyczne objawy odstawienia opioidów są również „normalnymi” skutkami ubocznymi zgłaszanymi po zastosowaniu leku *Submena* (np. uderzenia gorąca, bezsenność, pocenie się).¹ Złożoność leczenia przebiegającego bólu nowotworowego, wraz z ryzykiem dotyczącym stosowania poza wskazaniami, stanowi szczególne wyzwanie przy diagnozowaniu zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów.

6. Jak postępować w przypadku podejrzenia, że u pacjenta występują zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów?

Pacjent u którego występują zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów może nadal otrzymywać leczenie przeciwnowotworowe i leczenie przynoszące ulgę w bólu.

Można rozważać kilka opcji leczenia zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów i dostosować je do indywidualnych potrzeb.⁴

Należą do nich:

- Leczenie agonistami opioidów (ang. OAT- Opioid Agonist Treatment), w tym metadonem lub buprenorfiną, obecnie najskuteczniejszymi lekami w leczeniu uzależnienia od opioidów ³
- Medycyna behawioralna i interwencje psychospołeczne

Połączenie podejścia behawioralnego i farmakoterapeutycznego (tzw. terapia wspomagana lekami) okazało się najbardziej skuteczne w pomocy pacjentom w przezwyciężaniu zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów. Jeśli lekarz nie czuje się odpowiednio przygotowany do prowadzenia skutecznego leczenia behawioralnego i/lub farmakoterapii zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów, należy skierować pacjenta do odpowiednio wykwalifikowanego specjalisty.

Należy zgłaszać wszelkie znane przypadki stosowania poza wskazaniami, przypadki niewłaściwego stosowania, nadużywania, uzależnienia i przedawkowania za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al, Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podejrzewania działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do G.L. Pharma GmbH na adres:

G.L. PHARMA POLAND Sp. z o.o.

ul. Sienna 75;

00-833 Warszawa, Polska

Tel: 022/ 636 52 23; 636 53 02

biuro@gl-pharma.pl

7. Inne istotne informacje dotyczące leku *Submena*

Należy doradzić pacjentowi w następujących kwestiach opisanych w ChPL produktu *Submena*:

- 1) Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku *Submena* i/lub innych związków zawierających fentanyl: duszność, uzależnienie od leku, zespół odstawienia u noworodków, utrata przytomności. (Patrz punkt 4.8 ChPL)
- 2) Hiperalgezia: Podobnie jak w przypadku innych opioidów, w przypadku niewystarczającej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę fentanylu, należy rozważyć możliwość hiperalgezji wywołanej opioidami. Wskazane może być zmniejszenie dawki fentanylu, przerwanie leczenia fentanylem lub dokonanie weryfikacji leczenia. (Patrz punkt 4.2 i 4.4 ChPL)
- 3) Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających oksybat sodu i fentanyl jest przeciwwskazane. (Patrz punkt 4.3 i 4.5 ChPL)
- 4) Jednoczesne stosowanie innych leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takich jak inne opioidy, środki znieczulenia ogólnego, leki zmiotczające mięśnie szkieletowe, leki uspokajające, barbiturany, leki przeciwłękowe, leki nasenne, gabapentynoidy, leki przeciwpsychotyczne, klonidyna i substancje pokrewne, może zwiększać ryzyko sedacji, depresji oddechowej, niedociśnienia, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na OUN. (Patrz punkt 4.5 ChPL)
- 5) Ciąża: Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania fentanylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3 ChPL). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Leku *Submena* nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. (Patrz punkt 4.6 ChPL)

Lista kontrolna dotycząca przepisywania leku Submena

- ☐ Upewnić się, że spełnione są wszystkie kryteria zatwierdzonego wskazania. Lek *Submena* powinien być przepisywany wyłącznie w przypadku przebiegającego bólu nowotworowego u osób dorosłych, które już otrzymują leczenie podtrzymujące opioidami z powodu uporczywego bólu nowotworowego.
- ☐ Przekazać pacjentowi i/lub jego opiekunowi instrukcje jak stosować lek *Submena*.
- ☐ Upewnić się, że pacjent i/lub jego opiekun zapoznał się z ulotką dołączoną do opakowania leku *Submena*.
- ☐ Przekazać pacjentowi i/lub jego opiekunowi Poradnik dla pacjenta/opiekuna dotyczący stosowania leku *Submena* i wyjaśnić w jaki sposób korzystać z Karty monitorowania dawkowania.
- ☐ Poinstruować pacjenta/opiekuna w jaki sposób wyjmować tabletkę z blistra, zgodnie z opisem zawartym w Poradniku dla pacjenta/opiekuna.
- ☐ Wy tłumaczyć jakie istnieje ryzyko związane z zastosowaniem większej niż zalecana dawka leku *Submena*.
- ☐ Poinformować pacjenta/opiekuna o objawach przedawkowania fentanylu i konieczności natychmiastowej pomocy medycznej.
- ☐ Wyjaśnić konieczność bezpiecznego przechowywania leku *Submena* w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- ☐ Wyjaśnić jak należy pozbyć się niewykorzystanych tabletek leku *Submena*.
- ☐ Zapewnić pacjentowi/opiekunowi możliwość przedyskutowania z lekarzem wszystkich kwestii dotyczących leczenia opioidami bólu uporczywego, bólu przebiegającego oraz stosowania opioidów.

Literatura

1. *Submena* – Charakterystyka produktu Lekczniczego (ChPL).
2. Clinical guidelines for withdrawal management and treatment of drug dependence in closed settings. Geneva: World Health Organization (WHO); 2009. 4, Withdrawal management. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310652/> [Accessed on 20-Jun-2024].
3. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet*. 2019; 394: 1560–1579. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068135> [Accessed on 20-Jun-2024].
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Opioids: health & social responses. https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/opioids-health-and-social-responses_en [Accessed on 24-Jun-2024]
5. O'Brien, Tony, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal of Pain* 21.1 (2017): 3-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991730/> [Accessed on 01-Aug-2024]

GL[®]Pharma

Informacje na temat ochrony i sposobu wykorzystania danych osobowych przez G.L. Pharma GmbH można znaleźć tutaj:

<https://gl-pharma.com/privacy-policy/>