

Breakyl

07.10.2014, versio 4.1

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 *Tietoa sairauden esiintyvyydestä*

Syöpä on hyvin yleinen sairaus maailmassa ja koskettaa molempia sukupuolia ja kaikkia ikäryhmiä. Perinnölliset tekijät ja ympäristötekijät lisäävät syöpäriskiä (esim. tupakointi, alkoholi, altistuminen auringonvalolle, ruokavalio ja liikalihavuus). Pääasialliset hoitomuodot ovat kirurgia, kemoterapia ja sädehoito. Myöhemmissä vaiheissa vain palliatiivinen hoito on mahdollista. 40–95 % potilaista, joilla on pitkälle edennyt syöpä, kokee läpilyöntikipua sairauden aikana. Läpilyöntikipu tarkoittaa kivun tilapäistä pahenemista, kun pitkäaikainen kipu on muutoin hallinnassa. Läpilyöntikipukohtausten alkamista ja niiden lukumäärää ei voida ennustaa ja ne vaihtelevat eri potilailla. Läpilyöntikipu heikentää voimakkaasti potilaan elämänlaatua ja mahdollisesti toimintakykyä ja liikkumista ja on yhteydessä kohonneeseen itsemurhariskiin.

VI.2.2 *Yhteenveto hoidon hyödyistä*

Breakylin vaikuttavaa ainetta, fentanyyliä, on käytetty laajalti usean vuosikymmenen ajan ja se on vahva, lyhytvaikutteinen opioidikipulääke. Sitä käytetään lievittämään sekä pitkäaikaista kipua että läpilyöntikipua.

Breakyl imeytyy nopeasti suun limakalvolta systeemiseen verenkiertoon, mikä mahdollistaa vaikutuksen nopean alkamisen. Saatavilla on viisi lääkevahvuutta. Valmiste tarttuu tiukasti posken limakalvoon ja liukenee täydellisesti 15–30 minuutissa. Breakyl varmistaa luotettavan jatkuvan biologisen hyötyosuuden ja sillä voitiin osoittaa merkitsevästi suurempi biologinen hyötyosuus kuin aktiivisella vertailuvalmisteella Actiq[®]:lla (Tutkimukset FEN-112, FEN-114, FEN-107).

Kahdessa tutkimuksessa (FEN-201, FEN-202) 306 syöpäpotilasta sai eri annoksia fentanyyli-bukkaalikalvovalmisteita. Teho voitiin osoittaa SPID-arvoina eri ajankohtina (SPID; Sum of pain intensity difference, kivun voimakkuuden eron summa). Viidestä minuutista lähtien voitiin Breakyl-valmisteella osoittaa suurempia SPID-arvoja verrattuna lumelääkkeeseen. Tilastollisesti merkitsevä ero SPID-arvoissa voitiin varmistaa 15 minuutin kuluttua annostelusta ja ero säilyi myöhempinä ajankohtina eli 30, 45 ja 60 minuutin kuluttua annostelusta.

Fentanyylibukkaalikalvo on näin ollen tehokas valmiste läpilyöntikivun hoitoon syöpää sairastavilla aikuisilla, jotka käyttävät jo entuudestaan opioideja kroonisen syöpäkivun ylläpitohoitona.

VI.2.3 *Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta*

Loppupäätelmänä oli, että kliinisten tutkimusten potilasaineisto vastaa myyntiluvan jälkeistä kohderyhmää. Tutkimustietoa ei kuitenkaan ole käytöstä lapsille, raskaana oleville tai imettäville naisille eikä myöskään potilaille, joilla on lisäksi munuais- tai maksasairaus tai tiettyjä geneettisiä variantteja.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Pinnallinen tai hidas hengitys (Hengityslama)	Tämä on hyvin tunnettu fentanyylin vaikutus, joka lisääntyy suuremmilla annoksilla. Opioidit, kuten fentanyyli, aiheuttavat pinnallista tai heikentynyttä hengitystä vaikuttamalla suoraan aivojen hengityskeskukseen ja heikentävät vastetta suurentuneelle hiilidioksidipitoisuudelle (pääasiallinen hengitysaktiivisuuden laukaisija) sekä sähköiselle stimulaatiolle. Varsinkin fentanyylin yliannostuksessa pinnallinen tai hyvin hidas hengitys voivat johtaa täydelliseen hengityspysähdykseen ja lopulta kuolemaan.	Fentanyyli- ja libukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Tahatonta käyttöä on vältettävä. Pakkausselosteen kohdassa 2 mainitaan, että Breakyl ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on vaikeita hengitysongelmia tai vaikea keuhkosairaus (kuten vaikea astma). Breakyl on myös vasta-aiheinen potilaille, jotka eivät käytä säännöllisesti opioidilääkkeitä (esim. kodeiinia, fentanyyliä, hydromorfonia, morfiinia, oksikodonia, petidiiniä) joka päivä säännöllisesti vähintään viikon ajan jatkuvaan kipuun. Lääkkeet, jotka voivat häiritä Breakylin sisältämän fentanyylin pilkkoutumista elimistössä (CYP3A4-isoentsyymien kautta) on otettava huomioon, koska tällaiset lääkkeet voivat suurentaa fentanyylin pitoisuutta veressä. Tämä voi voimistaa tai pitkittää Breakylin vaikutusta ja aiheuttaa mahdollisesti hengenvaarallisia hengitysvaikeuksia. Varoitus alkoholin tai greippimehun juomisesta on lisätty pakkausselosteeseen, koska nämä voivat edelleen heikentää hengitystä. Pakkausselosteessa mainitaan myös, että Breakyliä ei pidä käyttää synnytyksen eikä imetyksen aikana, koska fentanyyli voi aiheuttaa hengityslaman vastasyntyneelle tai imetettävälle vauvalle.
Sydämen ja verisuonten toimintahäiriöt sekä hidastunut sydämen syke ja supistuvuus ja verenpaineen aleneminen (Kardiovaskulaarinen lama)	Tämä on hyvin tunnettu fentanyylin vaikutus, joka lisääntyy suuremmilla annoksilla. Opioidit, kuten fentanyyli, vaikuttavat sydämen rytmiin, sydämen kykyyn pumpata riittävästi verta ja veren-	Fentanyyli- ja libukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Tahatonta käyttöä on vältettävä. Pakkausselosteessa on lisäksi varoitus siitä, että ennen

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	paineeseen vaikuttamalla suoraan aivojen hengityskeskukseen. Varsinkin fentanyylin yliannostus voi johtaa sydänpysähdykseen ja lopulta kuolemaan.	Breakyl-hoidon aloitusta potilaan tulee kertoa lääkettä määräävälle lääkärille, jos potilaalla on poikkeuksellisen hidas syke tai muita sydänongelmia tai matala verenpaine, erityisesti jos se johtuu nestevajauksesta verenkierrossa.
Yhteisvaikutukset sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla on vaikutusta (esim. estävät) ihmisen CYP3A4-entsyymiin (Yhteisvaikutus CYP3A4:n estäjien kanssa)	Monet lääkeaineet muuntuvat elimistössä entsyymien avulla. Ne muuntuvat joko aktiiviseen muotoon tai erittyvään muotoon. Entsyymi, joka muuntaa fentanyylin erittyvään muotoon, on nimeltään sytokromi P450 CYP3A4. Tämä entsyymi vaikuttaa myös moniin muihin lääkeaineisiin ja myös erilaisiin ruoka-aineisiin (greippimehu). Lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa CYP3A4-entsyymiin, voivat suurentaa fentanyylin pitoisuutta veressä ja siten lisätä sen vaikutusta ja mahdollisia haittavaikutuksia.	Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Tahatonta käyttöä on vältettävä. Pakkauselosteessa on tietoa useasta lääkkeestä, jotka voivat lisätä fentanyylin pitoisuutta veressä ja tehostaa ja pitkittää Breakylin vaikutusta.
Yhteisvaikutus muiden rauhoittavien lääkkeiden tai unilääkkeiden kanssa (Yhteisvaikutus sedatiivien ja unilääkkeiden kanssa)	Kahden tai useamman väsymystä tai uneliaisuutta aiheuttavan lääkeaineen käyttö voi lisätä vaikutusta additiivisesti.	Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Tahatonta käyttöä on vältettävä. Pakkauselosteessa mainitaan, että potilaan tulee kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle käyttämistään väsymystä tai uneliaisuutta aiheuttavista lääkkeistä.
Yhteisvaikutus opioidien vaikutusta estävien aineiden kanssa (Yhteisvaikutus opioidi-antagonistien tai osittaisten antagonistien kanssa)	Jos opioidien vaikutusta vähentäviä lääkeaineita otetaan opioidien kanssa, niiden kipua lievittävä vaikutus voi heikentyä tai käyttö voi aiheuttaa opiaattien vieroitusoireita (esim. ahdistuneisuutta, vapinaa, vatsakipua ja muita oireita).	Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Tahatonta käyttöä on vältettävä. Pakkauselosteen kohdassa 2 on varoitus siitä, että opioidien vaikutusta vähentävien lääkeaineiden käyttö voi aiheuttaa opiaattien vieroitusoireita (esim. ahdistuneisuutta, vapinaa, vatsakipua ja muita oireita).
Yhteisvaikutus monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien luokkaan kuuluvien	MAO:n estäjiä käytetään vaikean masennuksen hoitoon. Samanaikainen	Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
aineiden kanssa (Yhteisvaikutus MAO:n estäjien kanssa)	fentanyylibukkaalikalvojen ja MAO:n estäjiin kuuluvan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa vaikean psyykkisen häiriön, koska molemmat vaikuttavat samaan aivojen hermovälittäjäaineeseen.	Tahatonta käyttöä on vältettävä. Pakkausselosteen kohdassa 2 on varoitus siitä, että Breakyliä <u>ei</u> saa käyttää, jos potilas parhaillaan käyttää monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjää (käytetään vaikean masennuksen hoitoon) tai on käyttänyt tätä lääkettä viimeisen kahden viikon aikana.
Yliannostus (Yliannostus)	Fentanyylin yliannostus lisää haittavaikutusten mahdollisuutta, kuten haitallisia hengitykseen tai sydämeen kohdistuvia vaikutuksia. Nämä voivat vaikeissa tapauksissa johtaa hengitys- tai sydän-pysähdykseen. Monet tapahtumat voivat johtaa yliannostukseen, sekä tahattomat (esim. jo otetun annoksen unohtaminen) että tahalliset.	Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa, joka määrää sopivan annoksen. Pakkausselosteen kohdassa 3 kerrotaan oikean Breakyl-annoksen määrittämisestä (annostitus) lääkärin ohjeen mukaan. Hoito aloitetaan pienimmällä annoksella, enintään 4 annosta vuorokaudessa, ja lääkäri ohjaa ja seuraa annosmuutoksia opioidihoidon aikana. Pakkausselosteessa painotetaan, että määrätyn annoksen on oltava hyvin siedetty, ja kerrotaan (kohdassa 2), että 0-18-vuotiaiden lasten ei pidä käyttää tätä lääkettä. Pakkausselosteessa kuvataan yliannostuksen oireet, varsinkin tahattoman käytön tapauksissa tai tapauksissa, joissa potilas ei siedä opioideja, ja välittömät toimenpiteet kun tällaista epäillään.
Reseptilääkkeiden käyttö laittomaan tarkoitukseen (Reseptilääkkeiden laitton kauppa)	Fentanyyli on opioidi, joka vaikuttaa aivoihin. Jotkut ihmiset (esim. huumeiden käyttäjät) tavoittelevat niiden huumaavaa vaikutusta ja yrittävät saada käsiinsä opioideja tähän tarkoitukseen eivätkä sairauden aiheuttaman kivun lievitykseen. Toiset yrittävät ansaita rahaa lääkkeiden laittomalla kaupalla. Tämä riski koskee kaikkia opioideja.	Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Fentanyyli on lisäksi kansainvälisen narkoottisten aineiden lautakunnan (INCB:n) keltaisella listalla. Fentanyylin jakelu on siksi tarkoin valvottua. Keltaisen listan lääkkeiden määräämiselle on erityisiä vaatimuksia kaikissa Euroopan talousalueen maissa, jotta lääkkeiden määräämistä ja jakelua voidaan seurata.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		<p>Pakkauselosteessa esitetään Breakyl-valmisteen hyväksytty käyttöaihe eli syövän läpilyöntikipu aikuisilla. Läpilyöntikipu on äkillinen kipu, joka voi ilmaantua, vaikka potilas onkin ottanut säännöllisesti opioidikipulääkettä. Lisäksi selvitetään, että Breakyl-valmistetta saa käyttää vasta, kun potilas on vähintään viikon ajan käyttänyt säännöllistä opioidilääkitystä, kuten morfiinia, oksikodonia tai ihon kautta vaikuttavaa fentanyyliä, jatkuvaan syöpäkipuun ja tottunut siihen.</p>
<p>Väärä antotapa tai muut lääkitysvirheet (Lääkitysvirhe)</p>	<p>Kuten muidenkin lääkkeiden käytön yhteydessä, tahattomia virheitä voi tapahtua (esim. väärän vahvuuden jakelu, kiinnitys iholle).</p>	<p>Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Lääkkeen oikean jakelun ja vahvuuden valitsemisen helpottamiseksi myyntiluvan haltija on lisäksi kehittänyt pakkauksiin värikoodauksen.</p> <p>Pakkauselosteessa annetaan myös neuvoja valmisteen oikeasta käytöstä.</p>
<p>Limakalvoreaktiot antopaikassa (Paikallinen siedettävyyys)</p>	<p>Fentanyylibukkaalikalvo sisältää useita inaktiivisia aineita (esim. antimikrobiaineita, liuotinta), jotka voivat ärsyttää limakalvoa. Jotkin näistä voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.</p>	<p>Pakkauselosteen kohdassa 4 luetellaan antopaikan reaktiot. Erityisiä ehkäiseviä toimenpiteitä ei ole.</p>
<p>Tahallinen lääkitysvirhe (Lääkkeiden väärinkäyttö)</p>	<p>Kuten muitakin lääkkeitä, fentanyylibukkaalikalvoja voidaan käyttää tahallisesti muihin kuin valmisteen käyttöaiheissa mainittuihin tarkoituksiin. Potilas, jolla on läpilyöntikipuja, voi esimerkiksi alkaa käyttää suurempaa annosta keskustelematta ensin lääkärin kanssa.</p>	<p>Fentanyylibukkaalikalvoja on saatavilla vain reseptillä ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa. Pakkauselosteessa annetaan myös neuvoja valmisteen oikeasta käytöstä.</p> <p>Pakkauselosteessa neuvotaan lisäksi, että potilaan ei pidä antaa lääkettä muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaisia oireita. Pakkauselosteen kohdassa 3 mainitaan, että Breakyliä on käytettävä aina juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Annostusohjeet on tarkistettava</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		lääkäriltä tai apteekista, jos potilas on epävarma. Potilasta varoitetaan muuttamasta Breakylin annostusta tai säännöllistä opioidihoitoa omin päin. Lääkärin pitää ohjata ja seurata annosmuutoksia.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Aivovaurio (Aivovammat)	Toisen fentanyylivalmisteen myyntiluvan haltija on tehnyt tutkimuksen rotilla ja havaitsi, että näillä rotilla todettiin vaurioita aivoissa (mineralisaatiota ja nekroosia) suurien fentanyyliannosten annon jälkeen. Tähän mennessä tällaista on havaittu vain rotilla, mutta ei ihmisillä. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.
Serotoniinioireyhtymä, joka johtuu fentanyylin ja serotonergisten lääkeaineiden yhteisvaikutuksesta (Serotoniinioireyhtymä, joka johtuu fentanyylin ja serotonergisten lääkeaineiden yhteisvaikutuksesta)	Serotoniini on hermovälittäjäaine aivoissa. Fentanyyli vaikuttaa siihen, kuten monet muut lääkkeet, varsinkin ne, joita käytetään psyykkisten sairauksien hoitoon (masennus, ahdistuneisuus). Jos kahta tai useampaa tällaista lääkettä otetaan samanaikaisesti, tämä voi aiheuttaa vakavia psyykkisiä häiriöitä. Tämä riski on laajalti tunnettu ja siitä kerrotaan asianmukaisesti kaikissa hermovälittäjäaineisiin vaikuttavien lääkkeiden pakkausselosteissa, myös fentanyylibukkaalikalvojen pakkausselosteessa.
Lääkkeiden väärinkäyttö (Lääkkeiden väärinkäyttö)	Väärinkäyttö on jatkuva tai satunnainen tahallinen ja liiallinen lääkevalmisteen käyttö, johon liittyy haitallisia fyysisiä tai psykologisia vaikutuksia. Koska fentanyyli muiden opioidien tapaan vaikuttaa aivoihin ja aiheuttaa huumaavan vaikutuksen, lääkkeen väärinkäyttö on mahdollista. Fentanyylibukkaalikalvoja on kuitenkin saatavilla vain reseptillä ja lääkärin valvonnassa ja vain läpilyöntikipuun syöpäpotilaille. Lisäksi kalvon uudelleenkäyttö sen jälkeen, kun se on asetettu posken limakalvolle, ei tuo toivottavaa vaikutusta, koska vaikuttava aine absorboituu kalvosta välittömästi.
Lääkeriippuvuus (Lääkeriippuvuus)	Muiden opioidien tavoin fentanyyli voi aiheuttaa riippuvuutta. Tätä riskiä voidaan pienentää ja kontrolloida, koska fentanyyli on reseptilääke ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa.
Käyttö ei-hyväksytyissä indikaatioissa (Off-label käyttö)	Fentanyylibukkaalikalvoja voidaan käyttää muiden kipujen kuin syövän läpilyöntikipuun hoitoon (muun kuin syövän aiheuttamaan äkilliseen tai jatkuvaan kipuun). Oikea käyttöaihe kuvataan asianmukaisesti pakkausselosteessa. Fentanyylibukkaalikalvo on reseptilääke ja sitä käytetään lääkärin valvonnassa.
Tahaton lääkealtistus (Tahaton altistus)	Tietyissä ammateissa on suurempi alttius vahingossa tapahtuvaan lääkealtistukseen, esim. nukutuslääkärit voivat hengittää fentanyyliä leikkauksen aikana. Lisäksi on myös mahdollista, että fentanyyli kulkeutuu elimistöön bukkaalikalvoa käsiteltäessä ennen kuin kalvo asetetaan posken sisäpintaan. Vahingossa tapahtuvan fentanyylialtistuksen riskiä bukkaalikalvosta pidetään hyvin pienenä. Pakkausselosteessa kerrotaan fentanyylibukkaalikalvon oikea

Riski	Mitä tiedetään
	käsittely, ja lääkäri seuraa hoitoa. Lääke on saatavilla vain reseptillä.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus (Käyttö potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta)	Tähän mennessä ei ole tehty tutkimuksia potilailla, joilla on maksa- tai munuaisvaurio eikä tästä ole saatavilla tietoja. Laskimoon annettavaa fentanyyliä on tutkittu potilailla, joilla on maksa- tai munuaisongelmia ja näitä tutkimustuloksia voidaan soveltaa fentanyylibukkaalikalvoon. Fentanyylibukkaalikalvon annos titrataan aloittaen hoito pienimmällä vahvuudella, minkä pitäisi ehkäistä maksan tai munuaisten vajaatoiminnasta johtuvia haittavaikutuksia.
Pitkäaikaiskäyttö (Pitkäaikaiskäyttö)	Kliinisistä tutkimuksista on saatavilla vain vähän tietoa fentanyylibukkaalikalvon pitkäaikaiskäytöstä: (FEN-290): kaikki 5 tutkimushenkilöä sai bukkaalikalvohoitoa yli 6 kuukautta: Yksi heistä 9 kuukautta, yksi 18 kuukautta ja 3 yli 24 kuukautta (uusia tai odottamattomia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt); osallistumisen jatkuminen katsottiin osoitukseksi tehosta tässä avoimessa turvallisuustutkimuksessa). Fentanyyli voi aiheuttaa riippuvuutta ja pitkäaikaisen käytön lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.
Käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille (Käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille)	Ei ole olemassa tietoja fentanyylin käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille. Breakylin käyttöä ei kuitenkaan suositella raskauden aikana. Tiedetään, että fentanyyli kulkeutuu äidin verenkierrosta kohdussa olevaan lapseen (istukan kautta). Tämä voi aiheuttaa hengenvaarallisen tilan lapselle. Fentanyyli erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa imeväiselle tokkuraisuutta ja hengityslamaa.
Käyttö lapsille ja nuorille (Käyttö pediatriisille potilaille)	Fentanyylin käytöstä lapsille ja nuorille (0-18-vuotiaille) ei ole tietoja. Breakyl on tarkoitettu vain aikuisille.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Ei oleellinen. Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1	20.2.2008	Seuraavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita esitettiin ensimmäisessä riskienhallintasuunnitelmassa:	Tämä riskienhallintasuunnitelma jätettiin myyntilupahakemuksen

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		<p><u>Tärkeät tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hengityslama - Yliannostuksen mahdollinen, varsinkin ei-hyväksytyssä käyttöaiheissa - Kardiovaskulaarinen lama - Yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien kanssa - Yhteisvaikutukset sedatiivien/ unilääkkeiden kanssa - Yhteisvaikutukset opioidiantagonistien ja osittaisten antagonistien kanssa - Yhteisvaikutukset MAO:n estäjien kanssa - Reseptilääkkeiden laiton kauppa <p><u>Tärkeät mahdolliset riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antopaikan reaktiot <p><u>Tärkeät puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta 	yhteydessä
2	12.3.2010	Uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei lisätty	
3	21.6.2012	Uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei lisätty	
4	16.7.2014	<p><u>Lisätty tärkeisiin tunnistettuihin riskeihin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lääkitysvirhe - Väärinkäyttö (ei laittomassa tarkoituksessa) - Laiton kauppa (nimetty uudelleen, aiemmin: mahdollinen laiton väärinkäyttö) - Antopaikan reaktiot (aiemmin tärkeä mahdollinen riski) <p><u>Lisätty tärkeisiin mahdollisiin riskeihin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aivovammat - Serotoniinioireyhtymä, joka johtuu fentanyylin ja serotonergisten lääkeaineiden yhteisvaikutuksesta - Väärinkäyttö - Lääkeriippuvuus - Käyttö ei-hyväksytyissä indikaatioissa - Tahaton altistus <p><u>Lisätty puuttuviin tietoihin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pitkäaikaikäskytön vaikutukset (> 12 kuukauden hoito) - Anto raskaana oleville ja imettäville naisille - Käyttö pediatriisille potilaille 	<p>Siirrytty uuteen GVP RMP-templaattiin</p> <p>Kaikki muutokset tehty PRAC:n arviointilausunnon mukaan (Prosessinnumero: EMEA/H/C/PSUSA/00001369/201304), päivätty 5.12.2013</p>
4.1	07.10.2014	<p><u>Tärkeät tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Muutettu; aiemmin "mahdollinen yliannostus, varsinkin käytettäessä ei-opioiditoleranteille potilaille", nyt "yliannostus". - Muutettu; aiemmin "antopaikan reaktiot", nyt "paikallinen siedettävyyttä" - Muutettu; aiemmin "väärinkäyttö (ei laittomassa tarkoituksessa), nyt 	<p>Muutokset pyydetty BfArM:n arvioinnissa 26.9.2014 (prosessi DE/H/1660/001-006/IB/009)</p>

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		<p data-bbox="587 286 896 313">"lääkkeiden väärinkäyttö"</p> <p data-bbox="488 344 788 371"><u>Tärkeät puuttuvat tiedot</u></p> <ul data-bbox="539 376 1101 663" style="list-style-type: none"><li data-bbox="539 376 1101 488">- Nimetty uudelleen; aiemmin "anto raskaana oleville ja imettäville naisille", nyt "käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille"<li data-bbox="539 492 1101 577">- Nimetty uudelleen; aiemmin "anto pediatriisille potilaille", nyt "käyttö pediatriisille potilaille"<li data-bbox="539 582 1101 663">- Muutettu; aiemmin "pitkäaikaiskäytön (> 12 kuukauden hoito) vaikutukset", nyt "pitkäaikaiskäyttö"	