

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sixmo 74,2 mg имплантат

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки имплантат съдържа бупренорфинов хидрохлорид, еквивалентен на 74,2 mg бупренорфин (buprenorphine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Имплантат

Бял/почти бял до бледожълт, пръчковиден имплантат с дължина 26,5 mm и диаметър 2,4 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sixmo е показан за заместващо лечение при опиоидна зависимост при клинично стабилни възрастни пациенти, които се нуждаят от не повече от 8 mg/ден сублингвален бупренорфин в схема на медицинско, социално и психологично лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на опиоидна зависимост/наркомания. Въвеждането и изваждането на имплантатите трябва да се извършва от лекар, компетентен в областта на провеждането на малки хирургични интервенции и обучен в провеждането на процедура за въвеждане и изваждане на имплантати. По време на лечението трябва да се вземат подходящи предпазни мерки, като провеждането на визити за наблюдение на пациентите в зависимост от техните нужди и клиничната преценка на лекуващия лекар.

Пациентите, лекувани преди това със сублингвален бупренорфин или сублингвален бупренорфин + налоксон, трябва да са на установена доза между 2 до 8 mg/ден за най-малко 30 дни и лекуващият медицински специалист да ги е оценил като клинично стабилни.

Следните фактори трябва да се имат предвид, когато се определя клиничната стабилност и пригодността на пациентите за лечение със Sixmo.

- период без злоупотреба с опиоиди
- стабилност на жизнената среда
- участие в структурирана дейност/работа
- постоянство при участието в препоръчана поведенческа терапия/програма за взаимопомощ между пациенти със зависимост
- постоянство в придържането към изискванията за клинични посещения

- минимално до липса на желание или необходимост от злоупотреба с опиоиди
- период без епизоди на хоспитализации (наркомания или проблеми с психичното здраве), посещения на спешен кабинет или кризисни интервенции
- система за социална подкрепа

Дозировка

Sixmo трябва да се прилага само при пациенти с поносимост към опиоиди. Всяка доза се състои от четири имплантата за подкожно въвеждане от вътрешната страна на мишницата.

Имплантатите са предназначени да останат на място в продължение на 6 месеца на лечение и да осигуряват непрекъснато доставяне на бупренорфин. Те се изваждат не по-късно от края на шестия месец.

Лечение

Използването на сублингвален бупренорфин трябва да се спре 12 до 24 часа преди подкожното въвеждане на имплантатите.

Критерии за допълнителната употреба на сублингвален бупренорфин

При една подгрупа пациенти е възможно от време на време да се налага допълнително поддържащо лечение със сублингвален бупренорфин, за да се постигне пълен контрол на симптомите на опиоидно отнемане и непреодолимо желание за употреба, т.е. по време на стрес и криза на личността.

Приложението на допълнителни дози сублингвален бупренорфин трябва да се обмисли от лекуващия лекар:

- ако пациентът има симптоми на отнемане, например изпотяване, лакримация, прозяване, гадене, повръщане, тахикардия, хипертония, пилоерекция, разширени зеници;
- в случай на съобщена от самия пациент употреба на хероин, употреба на друг опиоид или непреодолимо желание за употреба и/или проби от урина, положителни за опиоиди.

Въпреки че някои пациенти от време на време може да имат нужда от прием на допълнителна доза бупренорфин, на пациентите не трябва да се предписват сублингвални продукти, съдържащи сублингвален бупренорфин, за употреба при нужда. Вместо това, пациентите, които чувстват необходимост от прием на допълнителна доза, трябва веднага да бъдат прегледани и оценени.

Критерии за спиране на лечението

Лекуващият лекар трябва да обмисли изваждане на имплантата:

- ако пациентът има тежки или непоносими нежелани реакции (включително тежки внезапни и интензивни симптоми на отнемане);
- ако се появят признаци на интоксикация или предозиране (миоза, цианоза на устните, седация, брадикардия, хипотония, потискане на дишането);
- при липса на ефикасност при пациента, което се вижда от продължаващите симптоми на отнемане, изискващи многократно овладяване със сублингвален бупренорфин

Спиране на лечението

Пациентите, които спират лечението със Sixmo трябва да преминат обратно на предишната им доза сублингвален бупренорфин в рамките на 12 до 24 часа след изваждане на имплантатите (т.е. дозата от която са преминали, преди да започнат лечение със Sixmo). Очаква се бупренорфин да се дисоциира от μ -опиоидните рецептори в рамките на няколко дни след спиране на лечението със Sixmo, което ще предотврати появата на симптоми на отнемане непосредствено след изваждане на имплантатите.

Повторно лечение

Ако има желание за продължаване на лечението в края на първия шест-месечен цикъл на лечение, след изваждане на старите имплантати, може да се приложи нов набор от 4 имплантата за един допълнителен цикъл на лечение от шест месеца. Опитът от повторен цикъл на лечение е ограничен. Липсва опит от реимплантация за повече от 12 месеца на лечение. Имплантатите трябва да се въвеждат от вътрешната страна на горната част на противоположната ръка, като се спазват стъпките за поставяне по-долу, за да се определи подходящото място за въвеждане.

Имплантатите за повторно лечение трябва да се въведат подкожно възможно най-скоро след изваждане на предишните имплантати, за предпочитане в същия ден. Ако имплантатите за повторно лечение не са въведени в деня на изваждането на предишните имплантати, пациентите трябва да останат на фиксирана доза сублингвален бупренорфин 2 до 8 mg/ден, както е клинично показано, до започване на провеждането на повторно лечение. Сублингвалният бупренорфин трябва да се спре 12 до 24 часа преди въвеждането на четири имплантата Sixmo.

След едно подкожно въвеждане във всяка ръка (за общо два цикъла на лечение), повечето пациенти следва да преминат обратно на предишната си доза сублингвален бупренорфин (т.е. дозата, от която са преминали на лечение със Sixmo) за продължително лечение. Липсват проспективни данни от приложение на Sixmo извън двата цикъла на лечение и липсва опит от въвеждане на имплантатите в други места на ръката, места различни от мишницата или повторно въвеждане в използвани преди това места.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните проучвания със Sixmo не включват пациенти над 65 години и затова употребата на продукта в тази популация не се препоръчва. Ефикасността и безопасността на бупренорфин при пациенти в старческа възраст > 65 години не са установени. Не може да се направи препоръка за дозировката.

Чернодробно увреждане

Тъй като нивата на бупренорфин не могат да бъдат коригирани по време на лечението, Sixmo е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (точки 4.3, 4.4 и 5.2). Пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh) трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на токсичност или предозиране, предизвикани от повишени нива на бупренорфин (миоза, цианоза на устните, седация, брадикардия, хипотония, потискане на дишането). Пациентите, които развиват чернодробно увреждане, докато са на лечение със Sixmo, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на токсичност или предозиране.

В случай, че се развият симптоми на токсичност или предозиране, се изисква изваждане на имплантатите и преминаване към лекарствен продукт, който позволява коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Бъбречното елиминиране играе относително малка роля (приблизително 30%) в общия клирънс на бупренорфин и плазмените концентрации на бупренорфин не се повишават при пациенти с бъбречно увреждане.

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Препоръчва се да се прилага внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане (креатенинов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Sixmo при деца под 18 години все още не са установени. Липсват данни. Sixmo не трябва да се използва при деца на възраст от 12 до под 18 години, тъй като той не носи значима терапевтична полза в сравнение със съществуващите лечения. Няма съответна употреба на Sixmo при деца на възраст от раждането до под 12 години за показаното заместващо лечение при опиоидна зависимост, тъй като няма такива случаи при посочената педиатрична популация.

Начин на приложение

Подкожно приложение

Подготовка за работа със или приложение на лекарствения продукт

- Въвеждането и изваждането на имплантатите трябва да става при асептични условия.
- Пациентът трябва да е способен да легне по гръб.
- Препоръчва се медицинският специалист да е в седнало положение по време на цялата процедура на въвеждане, така че мястото на въвеждане и придвижване на иглата под кожата да се вижда ясно отстрани. Само медицински специалист, компетентен в областта на провеждането на малки хирургични интервенции, обучен във въвеждането на Sixmo, трябва да извършва процедурата, като използва само апликатора за имплантата, с препоръчителния локален анестетик на разположение.
- Един апликатор се използва за поставяне на всичките четири имплантата.
- Моля, имайте предвид, че трябва да има на разположение апаратура за ултразвуково изследване и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в клиничния център, в който се извършва въвеждането и изваждането на Sixmo.
- На пациенти с противопоказания за ЯМР не трябва да се разрешава да им се поставя имплантатът.

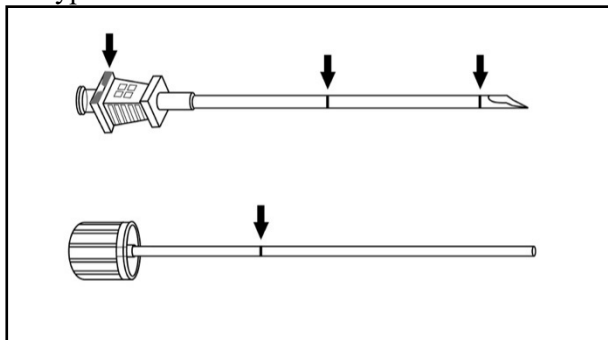
Принадлежности за подкожно въвеждане на Sixmo

Необходими са следните принадлежности за поставяне на имплантат при асептични условия:

- маса за преглед, на която пациентът да легне
- поставка за инструменти, покрита със стерилна покривка
- подходящо осветление, като лампа за глава
- стерилно покривало с дупка
- латексови, стерилни ръкавици без талк
- тампон, напоен със спирт
- хирургически маркер
- антисептичен разтвор, като хлорхексидин
- локален анестетик, като лидокаин 1% с адреналин 1:100 000
- спринцовка 5 ml с игла 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- еднозъба пинсета за меки тъкани на Adson
- скалпел с острие № 15
- тънка адхезивна лента, широка около 6 mm (лента тип „бътерфлай“)
- стерилен марлен компрес 100×100 mm
- адхезивни превръзки
- компресивна превръзка, широка около 8 cm
- течен адхезив
- 4 имплантата Sixmo
- 1 апликатор за имплантатите

Апликаторът за имплантатите (за еднократна употреба) и неговите части са показани на Фигура 1.

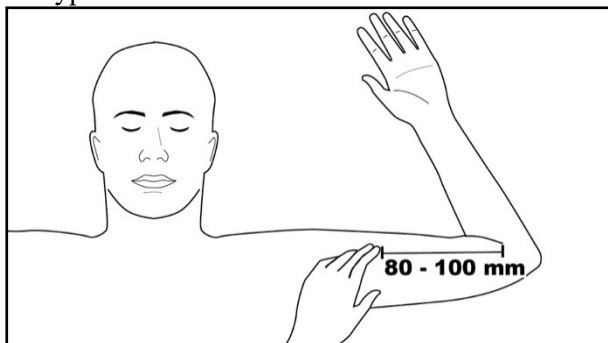
Фигура 1



Указания за подкожно въвеждане на Sixto

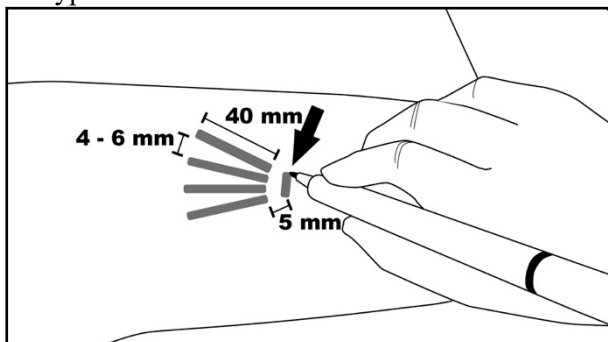
Стъпка 1: Пациентът трябва да легне по гръб, с желаната ръка сгъната в лакътя и обърната навън, така че да е разположена до главата. Определете мястото за въвеждане, което е от вътрешната страна на мишницата, на около 80 до 100 mm (8 до 10 cm) над медиалния епикондил, в сулкуса между двуглавия и триглавия мишничен мускул. Ако накарате пациента да стегне двуглавия мишничен мускул, това може да улесни определянето на мястото (Фигура 2).

Фигура 2



Стъпка 2: Почистете мястото за въвеждане с тампон, напоен със спирт. Маркирайте мястото на поставяне с хирургически маркер. Имплантатите се въвеждат през малък подкожен разрез 2,5 до 3 mm. Маркирайте хода на канала, където ще бъде въведен всеки имплантат, като очертаете 4 линии - всяка с дължина 40 mm. Имплантатите се позиционират близко един до друг, разположени ветрилообразно на отстояние 4 до 6 mm, с отваряне на ветрилото по посока на рамото (Фигура 3).

Фигура 3

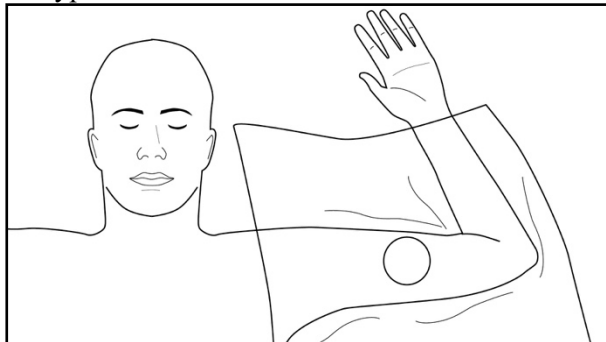


Стъпка 3: Сложете стерилни ръкавици и проверете функционирането на апликатора за имплантатите, като извадите obturatora от канюлата и го заключите отново. Почистете мястото за въвеждане с антисептичен разтвор, като хлорхексидин. Не попивайте и не забърсвайте.

Поставете стерилното покривало с дупка върху ръката на пациента (Фигура 4). Анестезирайте областта за въвеждане на мястото на разреза и точно под кожата, по хода на планираните

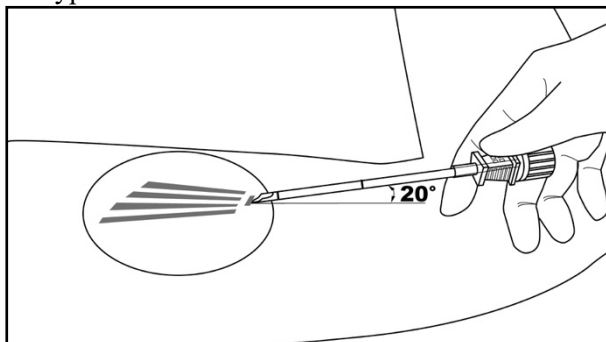
канали за въвеждане, като инжектиране 5 ml лидокаин 1% с адреналин 1:100 000. След като прецените, че анестезията е достатъчна и ефективна, направете плитък разрез с дължина 2,5 до 3 mm по маркировката на мястото за разреза.

Фигура 4



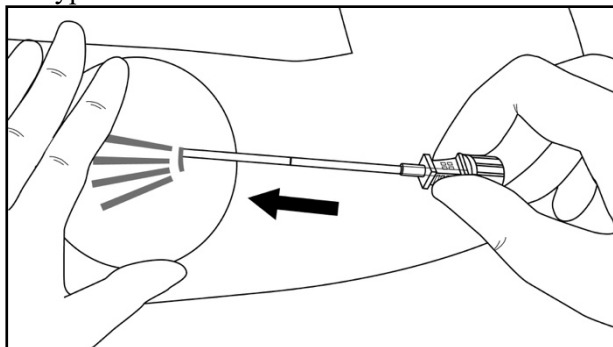
Стъпка 4: Повдигнете ръба на отвора на разреза с еднозъбата пинсета. Като издърпвате кожата нагоре под малък ъгъл (не по-голям от 20 градуса), вкарайте само върха на апликатора в пространството под кожата (на дълбочина 3 до 4 mm под кожата), като скосеният отрязък на стоп маркировката върху канюлата трябва да е насочен нагоре и да се вижда, при напълно заключен обтуратор в канюлата (Фигура 5).

Фигура 5



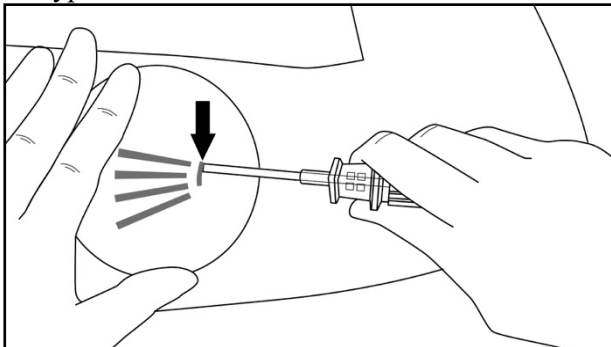
Стъпка 5: Спуснете апликатора до хоризонтално положение; повдигнете кожата нагоре с върха на апликатора, но дръжте канюлатата в подкожната съединителна тъкан (Фигура 6).

Фигура 6

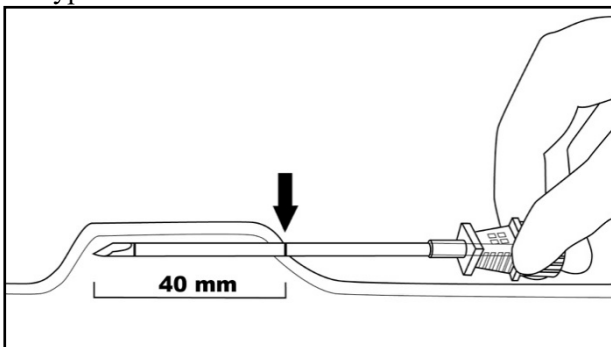


Стъпка 6: Като повдигате кожата, внимателно придвижвайте напред апликатора под кожата по хода на маркировката на канала върху кожата. Веднага спрете след като проксималната маркировка върху канюлата се скрие в разреза (Фигури 7 и 8).

Фигура 7

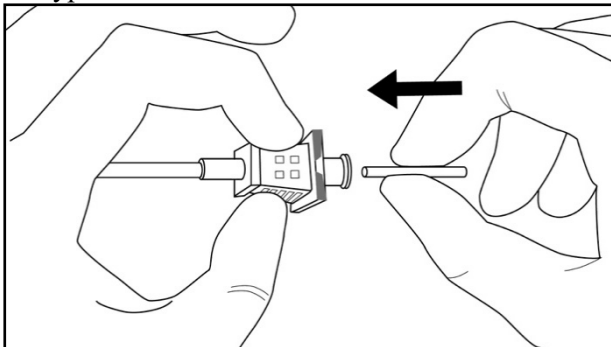


Фигура 8

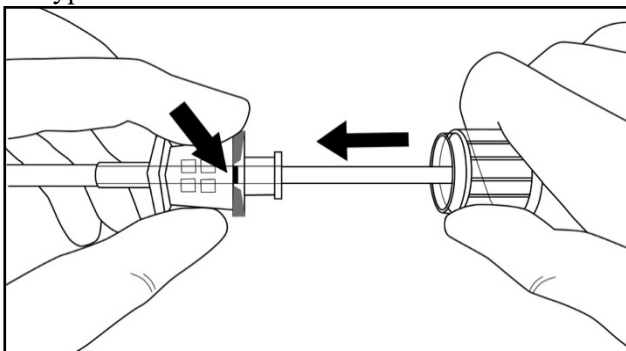


Стъпка 7: Като държите канюлата на място, освободете obtуратора и го извадете. Вкарайте имплантата в канюлата (Фигура 9), отново вкарайте obtуратора и внимателно го бутнете напред (трябва да се усеща леко съпротивление), докато стоп линията на obtуратора се изравни със скосения отрязък на стоп маркировката на канюлата, което показва, че имплантатът е позициониран при върха на канюлата (Фигура 10). **Не избутвайте насила имплантата извън края на канюлата с obtуратора.** Трябва да има поне 5 mm между разреза и имплантата, когато имплантатът е позициониран правилно.

Фигура 9

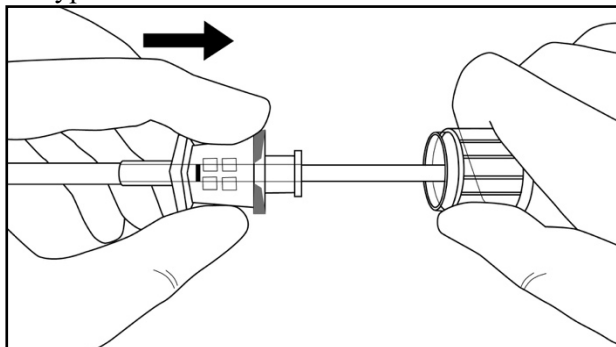


Фигура 10

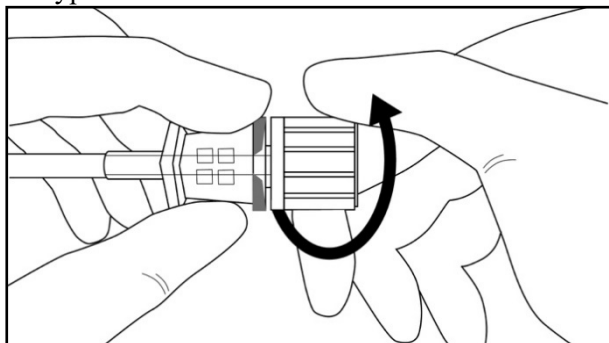


Стъпка 8: Като държите обтуратора на място върху ръката, изтеглете назад канюлата по хода на обтуратора, като оставите имплантата на място (Фигура 11). **Забележка: Не бутайте обтуратора.** Изтеглете канюлата, докато основата ѝ се изравни с обтуратора, след това завъртете обтуратора по посока на часовниковата стрелка, за да се заключи върху канюлата (Фигура 12). Изтеглете назад апликатора, със скосения отрязък, сочещ нагоре, докато дисталната маркировка на канюлата се види при отвора на разреза (с острия връх останал в подкожното пространство).

Фигура 11

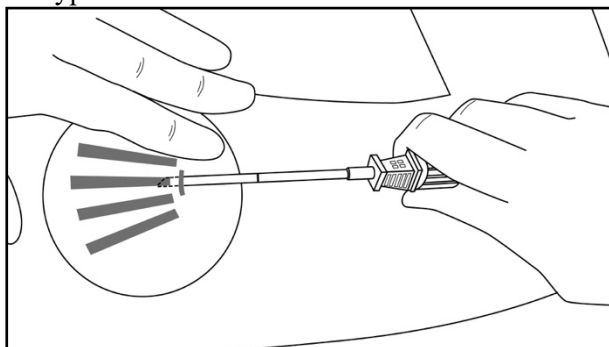


Фигура 12



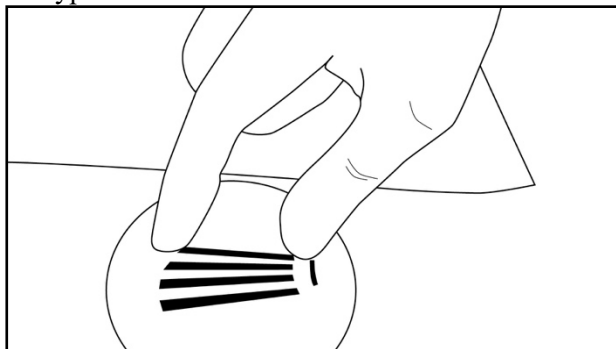
Стъпка 9: Пренасочете апликатора към маркировката на следващия канал, като същевременно стабилизирайте въведения преди това имплантат с показалец, настрани от острия връх (Фигура 13). Следвайте стъпки 6 до 9 за въвеждане на останалите три имплантата през същия разрез.

Фигура 13



Стъпка 10: Проверете наличието на всеки имплантат (с дължина 26,5 mm) чрез палпиране на ръката на пациента веднага след въвеждането, както е показано на Фигура 14. Ако не можете да усетите всеки един от четирите имплантата, или се съмнявате в наличието им, използвайте други методи, за да потвърдите наличието на имплантатите.

Фигура 14



Стъпка 11: Притиснете мястото на разреза за около пет минути, ако е необходимо. Почистете мястото на разреза. Нанесете течен адхезив върху кожните ръбове и оставете да изсъхне, преди да покриете разреза с тънка адхезивна лента, широка около 6 mm (лента тип „бътерфлай“). Поставете малка адхезивна превръзка върху мястото на разреза. Поставете компресивна превръзка със стерилен марлен компрес, за да сведете до минимум кръвонасядането. Инструктирайте пациента, че компресивната превръзка може да се свали след 24 часа, а адхезивната превръзка след три до пет дни, и че трябва да поставя пакет с лед върху ръката за 40 минути на всеки два часа през първите 24 часа, а след това при нужда.

Стъпка 12: Попълнете Сигналната карта на пациента и я дайте на пациента да я съхранява. Също така, сканирайте или впишете подробностите за процедурата по поставяне на имплантатите в медицинския картон на пациента. Посъветвайте пациента как да се грижи правилно за мястото, през което са въведени имплантатите.

Указания за определяне на местоположението на имплантатите преди изваждане

Проверете местоположението на имплантатите чрез палпиране. **Непалпируемите имплантати трябва да се локализируют, преди да се направи опит за изваждане.** В случай на непалпируеми имплантати, изваждането трябва да се извърши при ултразвуково насочване (след тяхното локализиране). Подходящите методи за локализиране включват използване на ултразвуков апарат с линеен високочестотен трансдюсер (10 MHz или повече) или, в случай на неуспешно ултразвуково изследване, ядрено магнитен резонанс (ЯМР). Имплантатите Sixto не са рентгеноконтрастни и не могат да се видят чрез рентгеново или КТ сканиране. Използването на експлоративна хирургия без познаване на точното местоположение на всички имплантати е силно непрепоръчително (вж. точка 4.4).

Принадлежности за изваждане на Sixto

Имплантатите трябва да се изваждат при асептични условия, при което са необходими следните принадлежности:

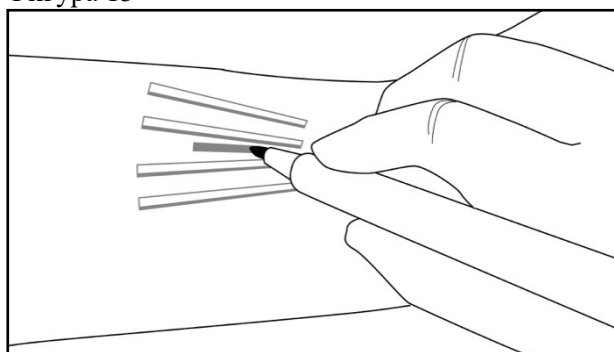
- маса за преглед, на която пациентът да легне
- поставка за инструменти, покрита със стерилна покривка
- подходящо осветление, като лампа за глава
- стерилно покривало с дупка
- латексови, стерилни ръкавици без талк
- тампон, напоен със спирт
- хирургически маркер
- антисептичен разтвор, като хлорхексидин
- локален анестетик, като лидокаин 1% с адреналин 1:100 000
- спринцовка 5 ml с игла 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- еднозяба пинсета за меки тъкани на Adson
- хемостатична щипка тип „москито“
- два броя X-plant клампи (фиксиращи клампи за вазектомия с пръстен с диаметър 2,5 mm)
- ножица с къси режещи рамена
- водач на игла

- скалпел с острие № 15
- стерилна линия
- стерилен марлен компрес 100×100 mm
- адхезивна превръзка
- компресивна превръзка, широка около 8 cm
- конци, като 4-0 Prolene™ с FS-2 режеща игла (може да са абсорбируеми)

Указания за изваждане на Sixto

Стъпка 13: Пациентът трябва да легне по гръб, като ръката с имплантатите да е сгъната в лакътя и обърната навън, така че да е разположена до главата. Проверете отново местоположението на имплантатите чрез палпиране. Почистете мястото за изваждане с тампон, напоен със спирт, преди да маркирате кожата. Като използвате хирургически маркер, маркирайте местоположението на имплантатите и местоположението на разреза. Разрезът трябва да се направи успоредно на оста на ръката, между втория и третия имплантат, за достъп до подкожното пространство (Фигура 15).

Фигура 15



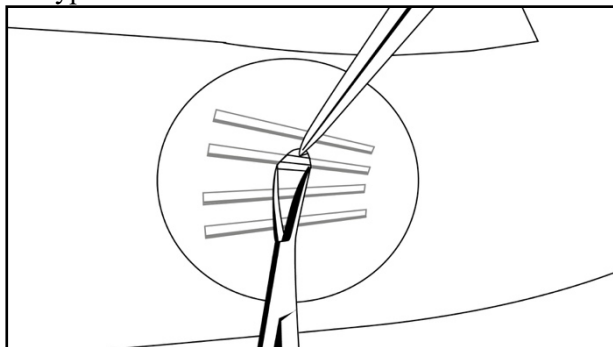
Стъпка 14: Сложете стерилни ръкавици. Като използвате асептична техника, поставете стерилните принадлежности върху стерилното поле на поставката за инструменти. Почистете мястото за изваждане с антисептичен разтвор, като хлорхексидин. Не попивайте и не забърсвайте. Поставете стерилното покривало върху ръката на пациента. Анестезирайте мястото на разреза и подкожното пространство, където са разположени имплантатите (например, като инжектирате 5 до 7 ml лидокаин 1% с адреналин 1:100 000).

ЗАБЕЛЕЖКА: Уверете се, че инжектирате локалния анестетик дълбоко, до центъра на имплантатите; това ефективно ще повдигне имплантатите към кожата, улеснявайки изваждането на имплантатите. След като прецените, че анестезията е достатъчна и ефективна, направете разрез 7 до 10 mm със скалпел, успоредно на оста на ръката, между втория и третия имплантат.

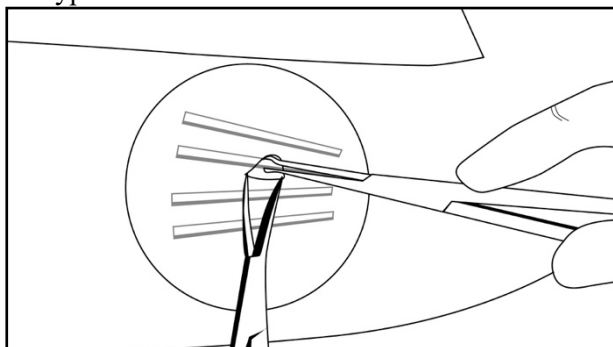
Стъпка 15: Повдигнете ръба на кожата с еднозъбата пинсета за меки тъкани на Adson и отделете тъканта над и под видимия имплантат, като използвате ножицата с къси режещи рамена или извита хемостатична щипка тип „москито“ (Фигура 16).

Хванете имплантата по средата с X-plant клампата(ите) (Фигура 17) и внимателно изтеглете. Ако имплантатът е капсулиран, или виждате места на срастване, използвайте скалпела, за да отрежете срасналата тъкан и да освободите имплантата.

Фигура 16



Фигура 17



Стъпка 16: След изваждане на всеки един имплантат, уверете се, че целият, дълъг 26,5 mm, имплантат е изваден, като измерите неговата дължина. Следвайте стъпки 15 и 16 за изваждането на останалите имплантати през същия разрез. Същата техника се използва за изваждане на подаващи се навън или частично отхвърлени имплантати. Използването на експлоративна хирургия без познаване на точното местоположение на всички имплантати е силно неспоръчително (вж. точка 4.4).

Стъпка 17: След изваждане на всички имплантати почистете мястото на разреза. Затворете разреза с шев. Поставете адхезивна превръзка върху разреза. Използвайте стерилен марлен компрес и леко притиснете мястото на разреза, за пет минути, за да осигурите хемостаза. Поставете компресивна превръзка със стерилен марлен компрес, за да сведете до минимум кръвонасядането. Инструктирайте пациента, че компресивната превръзка може да се свали след 24 часа, а адхезивната превръзка след три до пет дни. Консултирайте пациента как правилно да полага асептична грижа за раната. Инструктирайте пациента да поставя пакет с лед върху ръката за 40 минути на всеки два часа през първите 24 часа, а след това при нужда. Определете дата и час за посещение за махане на конците.

Стъпка 18: Изхвърлянето на имплантатите Sixmo трябва да бъде съобразено с местните изисквания, тъй като съдържат бупренорфин.

Ако имплантат(и) или част(и) от имплантат(и) не се извадят по време на опит за изваждане, трябва да се направи образно изследване на пациента за локализирането му (им) възможно най-скоро, с последващ опит за изваждане, извършен в деня на локализирането. Ако локализирането и повторният опит за изваждане не се извършат в деня на първоначалния опит за изваждане, в промеждутъка раната трябва да е затворена с шев.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка дихателна недостатъчност.

Тежко чернодробно увреждане.

Остър алкохолизъм или делириум тременс (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение на опиоидни антагонисти (налтрексон, налмефен) за лечение на алкохолна или опиоидна зависимост (вж. точка 4.5).

Пациенти с анамнеза за образуване на келоидни или хипертрофични белези не трябва да се подлагат на подкожно въвеждане (вж. точка 4.4).

Пациенти с противопоказания за ЯМР.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдение по време на лечението

Пациентите могат да имат сънливост, особено през първата седмица след въвеждане на имплантатите и трябва да бъдат предупредени за това. (вж. точка 4.7).

Мястото на въвеждане трябва да се прегледа една седмица след въвеждане на имплантатите и след това редовно за признаци на инфекция или някакви проблеми със зарастването на раната, включително за наличие на екструзия на имплантата от кожата, както и неправилна употреба или злоупотреба. Препоръчителният график на посещенията за повечето пациенти е не рядко от веднъж месечно - за да има възможност за обсъждане и психологическа подкрепа.

Сериозни усложнения при въвеждането и изваждането на имплантатите

Редки, но сериозни усложнения, включително увреждане на нерв и миграция, водеща до емболизъм и смърт, може да възникнат в резултат на неправилно въвеждане на имплантатите в мишницата (вж. точка 4.8). Допълнителните усложнения могат да включват локална миграция, протрузия, експулсия и счупване на имплантата след въвеждането му или по време на изваждане. Необходима е хирургическа интервенция за изваждане на мигрирал имплантат.

Въвеждането подкожно е от основно значение, тъй като позволява да се потвърди палпаторно правилното поставяне. Ако имплантатите са поставени твърде дълбоко (интрамускулно или във фасцията), това може да доведе до увреждане на нерв или съд при въвеждане или изваждане.

Може да възникне инфекция на мястото на въвеждане или изваждане. Прекаленото палпиране малко след въвеждането на имплантатите може да увеличи възможността за инфекция. Неправилното изваждане носи риск от инфекция на мястото, където е въведен имплантата и счупване на имплантата.

В редки случаи имплантати или части от имплантати не е било възможно да бъдат локализирани и затова не са изваждани (вж. точка 4.2).

Експулсия на имплантата

Ако възникне спонтанна експулсия на имплантата след въвеждането му, трябва да се предприемат следните стъпки:

- На пациента да се назначи повторно посещение при медицинския специалист, поставил имплантата, възможно най-скоро.
- Пациентът трябва да се инструктира да постави имплантата в стъклен буркан с капак, да го съхранява на безопасно място далеч от други хора, особено деца, и да го занесе на медицинския специалист, за да може той да определи дали целият имплантат е отхвърлен.
Бупренорфин може да причини тежко, възможно с летален изход, потискане на дишането

при деца със случайна експозиция.

- Ако пациентът върне отхвърления имплантат, той трябва да се измери, за да е сигурно, че целият имплантат е отхвърлен (с дължина 26,5 mm).
- Мястото на разреза трябва да се прегледа за инфекция. Ако е инфектирано, трябва да се обработи по подходящ начин и да се реши дали останалите имплантати трябва да се извадят.
- Ако отхвърленият имплантат не е цял, медицинският специалист трябва да палпира мястото на въвеждане, за да определи местоположението на останалата част от имплантата. Останалата част от имплантата трябва да се извади, като се използват техниките, описани в точка 4.2.
- Ако не е възможно да се палпира останалата част от имплантата, трябва да се направи визуализация с ултразвук или ЯМР за техниките, описани в точка 4.2.
- Медицинският специалист трябва внимателно да наблюдава пациента, докато имплантатът се замени, за да направи оценка за наличие на симптоми на отнемане или други клинични показатели, предполагащи, че може да е необходимо да се добави прием на сублингвален бупренорфин.
- Имплантатът(ите) за замяна трябва да се въведе(ат) в същата ръка медиално или латерално на *in situ* имплантатите. Друга възможност е имплантатът(ите) за замяна да се въведе(ат) в противоположната ръка.

Неправилна употреба и престъпни действия

Съществува потенциал за злоупотреба с бупренорфин и възможност за извършване на криминални престъпления. Лекарствената форма на Sixmo препятства извършването на престъпни действия и възможността за злоупотреба. Независимо от това е възможно да се извлече бупренорфин от имплантата. Когато се взема решение дали Sixmo е подходящ за пациента, трябва да се имат предвид тези рискове и стабилността на пациента при лечение за опиоидна зависимост,

Злоупотребата с бупренорфин представлява риск от предозирание и смърт. Този риск се увеличава при съпътстваща злоупотреба с бупренорфин и алкохол и други вещества, особено бензодиазепини.

Всички пациенти, получаващи Sixmo, трябва да бъдат наблюдавани за състояния, показателни за извършени престъпни действия или прогресия на опиоидна зависимост и поведение, свързано с пристрастяване, което предполага необходимост от по-интензивно и структурирано лечение на злоупотребата с тези вещества.

Зависимост

Бупренорфин е частичен агонист на μ (мю)-опиоидните рецептори и неговото многократното приложение води до зависимост от опиоиден тип. Проучванията при животни, както и клиничният опит, показват, че бупренорфин може да предизвика зависимост, но в по-малка степен в сравнение с пълен агонист, какъвто е например морфин.

Ако имплантатите не се заменят незабавно след изваждане, пациентите трябва да са на поддържащо лечение със сублингвален бупренорфин (2 до 8 mg/ден), ако е клинично показано, до възобновяване на лечението със Sixmo. Пациентите, предпочели да спрат лечението със Sixmo, трябва да се наблюдават за синдром на отнемане и да се обсъди употреба на постепенно намаляваща доза сублингвален бупренорфин.

Предизвикване на синдром на опиоидно отнемане

Свойствата на бупренорфин като частичен опиоиден агонист може да предизвикат внезапна поява на признаци на опиоидно отнемане при хора, които в момента са физически зависими от пълни опиоидни агонисти - като хероин, морфин или метадон - преди ефектите на пълния опиоиден агонист да са отминали. Уверете се, че пациентите са преминали период на подходящо индукционно лечение със сублингвален бупренорфин или бупренорфин/налоксон, или вече са клинично стабилни на лечение с бупренорфин или бупренорфин/налоксон, преди да въведете имплантатите (вж. точка 4.2).

Потискане на дишането и на централната нервна система (ЦНС)

Има съобщения за редица смъртни случаи вследствие на потискане на дишането по време на лечение с бупренорфин, особено при употреба на бупренорфин в комбинация с бензодиазепини (вж. точка 4.5) или при употреба на бупренорфин, несъобразена с кратката характеристика на продукта. За смъртни случаи се съобщава и във връзка със съпътстващо приложение на бупренорфин и други депресанти, като алкохол, габапентиноиди (като прегабалин и габапентин) (вж. точка 4.5) или други опиоиди. Ако бупренорфин се приложи при някои пациенти без опиоидна зависимост, с непоносимост към ефектите на опиоидите, може да възникне потискане на дишането с потенциален летален изход.

Този продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с астма или дихателна недостатъчност (например хронична обструктивна белодробна болест, белодробно сърце, намален дихателен резерв, хипоксия, хиперкапния, съществуващо от преди потискане на дишането или кифосколиоза [изкривяване на гръбначния стълб, водещо до потенциален задух]).

Бупренорфин може да причини сънливост, особено когато се приема заедно с алкохол или депресанти на ЦНС (като транквилизатори, седативни средства или хипнотици) (вж. точка 4.5).

Преди започване на терапия със Sixmo трябва да се прегледа анамнезата на пациента и проведените при него лечения, включително употреба на неопиоидни психоактивни вещества, за да се гарантира безопасността при започването на лечение със Sixmo.

Хепатит и чернодробни събития

Съобщава се за случаи на остро чернодробно увреждане (включително случаи с летален изход) във връзка с активното вещество бупренорфин при пациенти с опиоидна зависимост, както при клиничните проучвания, така и в съобщенията за нежелани реакции от постмаркетинговия период, вижте точка 4.8. Спектърът на отклоненията варира от преходни безсимптомни повишения на чернодробните трансминази до съобщения за случаи на чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза, хепаторенален синдром, чернодробна енцефалопатия и смърт. В много случаи наличието на съществуващо от преди чернодробно увреждане (генетично заболяване, отклонения от нормалните стойности на чернодробните ензими, инфекция с вируса на хепатит В или хепатит С, злоупотреба с алкохол, анорексия, съпътстваща употреба на други потенциално хепатотоксични лекарствени продукти) и продължаваща употреба на наркотично вещество инжекционно могат да имат причинно-следствена връзка или да са допринесли за появата на тези събития. Тези подлежащи фактори, включително потвърждение за статус на вирусен хепатит, трябва да се имат предвид, преди да се предпише Sixmo и по време на лечението. При подозрения за чернодробно събитие е необходимо да се направи оценка на чернодробната функция, включително да се вземе решение дали да се преустанови лечението със Sixmo. Ако лечението продължи, чернодробната функция трябва да се проследява внимателно.

Чернодробно увреждане

Бупренорфин се метаболизира екстензивно в черния дроб. При едно фармакокинетично проучване със сублингвален бупренорфин е установено, че плазмените нива на бупренорфин са по-високи и че полуживотът му е по-дълъг при пациенти с чернодробно увреждане в умерена и тежка степен, но не и при пациенти с чернодробно увреждане в лека степен (вж. точка 5.2). Пациентите с чернодробно увреждане в лека до умерена степен трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на токсичност или предозиране, причинени от повишени нива на бупренорфин (вж. точка 4.2). Sixmo е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Лечение на остра болка по време на терапия

По време на лечение със Sixmo могат да възникнат ситуации, при които пациентите да имат нужда от овладяване на остра болка или анестезия. Когато е възможно, лекувайте тези пациенти с неопиоидни аналгетици. Пациентите, при които с цел аналгезия е необходима опиоидна терапия, може да бъдат лекувани с опиоиден аналгетик, който е пълен агонист с висок афинитет под наблюдението на медицински специалист, като се обръща особено внимание на дихателната функция. За постигане на болкоуспокояващ ефект може да са необходими по-високи дози. Затова съществува висок потенциал за токсичност при приложение на опиоиди. Ако е необходима опиоидна терапия като част от анестезия, пациентите трябва непрекъснато да се наблюдават в условията на провеждане на анестезия от лица, които не са ангажирани с провеждането на хирургичната или диагностичната процедура. Опиоидната терапия трябва да се провежда от медицински специалист, обучен в употребата на анестетични лекарствени продукти и овладяването на респираторни ефекти, предизвикани от силно действащи опиоиди, по-специално установяването и поддържането на дихателен път на пациента и асистирана вентилация.

Бъбречно увреждане

Елиминирането чрез бъбреците може да се удължи, тъй като 30% от приложената доза се елиминира по този път. Метаболитите на бупренорфин кумулират при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се повишено внимание при прилагане при пациенти с тежко чернодробно увреждане (креатенинов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.2 и 5.2).

СYP3A инхибитори

Лекарствени продукти, които инхибират ензима СYP3A4, може да предизвикат повишени концентрации на бупренорфин. Пациентите, получаващи Sixmo, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност при комбинирано лечение с мощни СYP3A4 инхибитори (например протеазни инхибитори като ритонавир, нелфинавир или индинавир, или азолови антимиотични средства като кетоконазол и итраконазол, или макролидни антибиотици). Медицинският специалист трябва да прегледа проведеното при пациента лечение по отношение на съпътстваща употреба на СYP3A4 инхибитори преди започване на лечение със Sixmo, за да определи доколко то е подходящо (вж. точка 4.5).

Общи предпазни мерки, свързани с приложението на опиоиди

Опиоидите могат да предизвикат ортостатична хипотония при амбулаторни пациенти. Опиоидите могат да повишат налягането на гръбначно-мозъчната течност, което може да предизвика гърчове, затова опиоидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с травма на главата, вътречерепни лезии, други обстоятелства, при които налягането на гръбначно-мозъчната течност може да е повишено, или анамнеза за гърч. Опиоидите трябва да се използват внимателно при пациенти с хипотония, хипертрофия на простатата или уретрална стеноза.

Опиоид-индуцираната миоза, промените в нивото на съзнание или промените във възприятието за болка, които са симптом на заболяване, могат да попречат на оценката на пациента, да затруднят поставянето на диагноза или да маскират клиничния ход на съпътстващо заболяване. Опиоидите трябва да се прилагат внимателно при пациенти с микседем, хипертиреозидизъм или недостатъчност на надбъбречната кора (например болест на Addison).

Доказано е, че опиоидите повишават налягането в жлъчния канал и трябва да се прилагат внимателно при пациенти с дисфункция на жлъчните пътища.

Опиоидите трябва да се прилагат внимателно при хора в старческа възраст и при изтощени пациенти.

Съпътстващата употреба на инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори) може да предизвика усилване на ефектите на опиоидите, на базата на опит с морфин (вж. точка 4.5).

Серотонинов синдром

Съпътстващо приложение на Sixmo и други серотонинергични средства, като например MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни аномалии и/или стомашно-чревни симптоми.

Ако има съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

Кожа

Sixmo трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за съединителнотъканно заболяване (например склеродермия) или анамнеза за рецидивираща метицилин-резистентна инфекция със *Staphylococcus aureus*. Sixmo е противопоказан при пациенти с анамнеза за образуване на келоидни или хипертрофични белези на мястото, където би трябвало да се имплантира Sixmo, тъй като са възможни затруднения при изваждането на имлантата (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждания проучвания за взаимодействията със Sixmo.

Бупренорфин не трябва да се прилага заедно с:

- Опиоидни антагонисти: налтрексон и налмефен могат да блокират фармакологичните ефекти на бупренорфин. Едновременното приложение по време на лечение с бупренорфин е противопоказано поради потенциално опасното взаимодействие, което може да предизвика внезапна поява на продължителни и интензивни симптоми на отнемане (вж. точка 4.3).
- алкохолни напитки или лекарствени продукти, съдържащи алкохол, тъй като алкохолът засилва седативния ефект на бупренорфин. Sixmo е противопоказан при остър алкохолизъм (вж. точка 4.3).

Бупренорфин трябва да се прилага внимателно при едновременно приложение с:

- Бензодиазепини: тази комбинация може да доведе до смърт вследствие на потискане на дишането с централен произход. Ето защо дозите трябва да са ограничени и тази комбинация трябва да се избягва в случаи, при които има риск от неправилна употреба. Пациентите трябва да се предупредят, че докато приемат този продукт, самостоятелното приложение на бензодиазепини, които не са предписани от лекар, докато приемат този продукт, е изключително опасно, както и да им бъде обърнато внимание да използват бензодиазепини съвместно с този продукт само както е указано от техния медицински специалист (вж. точка 4.4).
- Габапентиноиди: тази комбинация може да доведе до смърт вследствие на потискане на дишането. Ето защо дозировките трябва да се съблюдават внимателно и тази комбинация трябва да се избягва в случаи, при които има риск от неправилна употреба. На пациентите трябва да бъде обърнато внимание да използват габапентиноиди (като прагабалин и габапентин) съвместно с този продукт само както е указано от техния лекар (вж. точка 4.4).
- Други средства, потискащи ЦНС: други опиоидни производни (например метадон, аналгетици и противокашлечни лекарства), някои антидепресанти, седативни H_1 -рецепторни антагонисти, барбитурати, анксиолитици, различни от бензодиазепини, невротлептици, клонидин и сродни вещества: тези комбинации засилват потискането на ЦНС. Пониженото ниво на бдителност може да направи опасно шофирането и работата с машини (вж. точка 4.7).
- Опиоидни аналгетици: може да е трудно да се постигне достатъчна аналгезия при приложение на пълнен опиоиден агонист при пациенти, получаващи бупренорфин. Затова съществува възможност за предозиране с пълнен опиоиден агонист, особено при опит за овладяване на ефектите на бупренорфин като частичен агонист или когато плазмените нива на бупренорфин спадат (вж. точка 4.4).
- Инхибитори и индуктори на CYP3A4: бупренорфин се метаболизира до норбупренорфин главно чрез CYP3A4; затова може да възникнат потенциални взаимодействия, когато бупренорфин се прилага съвместно с лекарствени продукти, които повлияват активността на CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 могат да инхибират метаболизма на бупренорфин, което да доведе до повишени C_{max} и AUC на бупренорфин и норбупренорфин. Пациентите, лекувани с CYP инхибитори (например ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин, нелфинавир, нефазодон, верапамил, дилтиазем, амиодарон, ампренавир, фозампренавир, апрепитант, флуконазол, еритромицин и сок от грейпфрут), трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на токсичност или предозиране (миоза, цианоза на устните, седация, брадикардия, хипотония, потискане на дишането). В случай че се наблюдават симптоми на токсичност и предозиране, се изисква изваждане на имплантатите и преминаване към лекарствен продукт, който позволява коригиране на дозата.
- Също така, индукторите на CYP3A4 (например фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампин) могат да имат потенциал да намаляват плазмените концентрации на бупренорфин поради ускорен метаболизъм на бупренорфин до норбупренорфин.
- Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори): Възможно е усилване на ефектите на опиоидите, на базата на опит с морфин.
- Серотонинергични лекарствени продукти, като например MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, тъй като това може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на бупренорфин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Към края на бременността бупренорфин може да предизвика потискане на дишането при новороденото, дори след кратък период на приложение. Продължителното приложение на бупренорфин през последните три месеца на бременността може да причини синдром на отнемане при новороденото (например хипертония, неонатален тремор, неонатална ажитация, миоклонус или конвулсии). Синдромът може да се прояви в по-лека степен и да продължи по-дълго, отколкото при прием на кратко действащи пълни μ -опиоидни агонисти. Появата на синдрома обикновено настъпва няколко часа до няколко дни след раждането. Характерът на синдрома може да варира в зависимост от досегашната употреба на наркотични вещества от майката.

Поради дългия полуживот на бупренорфин трябва да се има предвид наблюдение на плода в продължение на няколко дни в края на бременността, за да се избегне рискът от потискане на дишането или поява на синдром на отнемане при новороденото.

Поради липса на гъвкавост при повишаване на дозата и изисквания към повишените дози по време на бременност, Sixmo не се счита за оптимално лечение на избор при бременни жени, затова не трябва да се започва лечение със Sixmo при бременни жени. Sixmo не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция. Ако настъпи бременност по време на лечението със Sixmo трябва да се оцени ползата за пациентката спрямо риска за фетуса. Обикновено други лекарства/лекарствени форми, съдържащи бупренорфин се считат за по-подходящи в тази ситуация.

Кърмене

Бупренорфин и неговите метаболити се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Затова кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Sixmo.

Фертилитет

Липсват или има ограничени данни относно ефектите на бупренорфин върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бупренорфин може да повлияе способността за шофиране и работа с машини и може да наруши психическите или физическите способности, необходими за изпълнението на потенциално опасни задачи, като шофиране на кола или работа с машини. Този продукт може да причини замаяност, сънливост или седация, особено в началото на лечението.

Плазмените концентрации на бупренорфин след въвеждане на Sixmo са най-високи през първите 24 до 48 часа. По-специално пациентите могат да имат сънливост до една седмица след подкожно въвеждане; затова те трябва да бъдат предупредени относно шофирането или работата с опасни машини, особено през този период от време. Преди да се заемат с шофиране или работа с опасни машини пациентите трябва да са наистина сигурни, че Sixmo не повлиява неблагоприятно способността им да се занимават с такива дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции са групирани като нежелани реакции, свързани с имплантатите или несвързани с имплантатите.

Най-честите, несвързани с имплантатите нежелани реакции при клиничните проучвания със Sixmo са главоболие (5,8%), констипация (5,5%) и безсъние (3,9%). Това са чести нежелани реакции при приложение на бупренорфин.

Честите нежелани реакции, свързани с мястото на поставяне на имплантатите, като болка, сърбеж, хематом, кръвене, зачервяване и белег на мястото на поставяне на импланта, са съобщени при 25,9% и 14,1% от пациентите, съответно в двойнослепите проучвания и продълженията на проучванията.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съобщените нежелани реакции от клиничните проучвания и от постмаркетинговия период за бупренорфин, включително Sixmo, са изброени в следната Таблица 1. Тези нежелани реакции са представени по системо-органни класове по MedDRA, предпочитан термин и честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, изброени по системи

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	чести	вирусна инфекция, bronхит**, инфекция**, грип**, фарингит**, ринит**
	нечести	целулит, кожна инфекция, перитонзиларен абсцес, пустулозен обрив, инфекция на пикочните пътища, вулвовагинална микотична инфекция, инфекция на мястото на имплантата*, абсцес на мястото на имплантата*
Нарушения на кръвта и лимфната система	нечести	лимфаденопатия, неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	чести	намален апетит
	нечести	прекомерно покачване на тегло, дехидратация, повишен апетит
Психични нарушения	чести	безсъние, безпокойство, враждебност**, нервност**, параноя**
	нечести	депресия, понижено либидо, нарушение на съня, апатия, еуфорично настроение, по-слабо изживяване на оргазъм, безпокойство,

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
		раздразнителност, лекарствена зависимост***, ажитация***, променено мислене***
Нарушения на нервната система	чести	главоболие, замаяност, сънливост, хипертония**, синкоп**
	нечести	хипоестезия, мигрена, понижено ниво на съзнанието, прекалена сънливост, парестезия, тремор
Нарушения на очите	чести	мидриаза**
	нечести	отделяне на секрет от очите, нарушено сълзоотделяне, замъглено зрение
Сърдечни нарушения	чести	сърцебиене**
	нечести	предсърдно трептене, брадикардия
Съдови нарушения	чести	горещи вълни, вазодилатация**, хипертония**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	чести	кашлица**, диспнея**
	нечести	потискане на дишането, прозяване
Стомашно-чревни нарушения	чести	констипация, гадене, повръщане, диария, коремна болка, стомашно-чревно разстройство**, нарушение на зъбите**
	нечести	сухота в устата, диспепсия, флатуленция, хематохезия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	хиперхидроза
	нечести	студена пот, суха кожа, обрив, кожна лезия, екхимоза*
Нарушения на мускулно-скелетната система и	чести	болка в костите**, миалгия**

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
съединителната тъкан	нечести	мускулни спазми, дискомфорт в крайниците, мускулно-скелетна болка, болка във врата, болка в крайниците, темпоромандибуларен ставен синдром, артралгия***
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	нечести	колебливост на струята при уриниране, неотложни позиви за уриниране, полакиурия
Нарушение на възпроизводителната система и гърдата	нечести	дисменорея, еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	умора, втрисане, астения, болка, хематом на мястото на имплантата*, болка на мястото на имплантата*, сърбеж на мястото на имплантата*, кървене на мястото на имплантата*, зачервяване на мястото на имплантата*, белег на мястото на имплантата*, болка в гръдния кош**, неразположение***, синдром на отнемане***
	нечести	периферен оток, дискомфорт, оток на лицето, чувство на студ, пирексия, подуване, оток на мястото на имплантата*, реакция на мястото на имплантата*, експулсия на имплантата*, нарушено заздравяване*, парестезия на мястото на имплантата*, обрив на мястото на имплантата*, образуване на cicatricis*
Изследвания	чести	повишена аланин аминотрансфераза
	нечести	повишена аспартат аминотрансфераза, намалено тегло, повишена лактатдехидрогеназа в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, увеличено тегло, намалена алкална фосфатаза в кръвта, повишена амилаза, повишени бикарбонати в кръвта, повишен билирубин в кръвта, понижен холестерол в кръвта, повишена глюкоза в кръвта, понижен хематокрит, понижен хемоглобин, повишена липаза, понижен брой лимфоцити, повишен среден клетъчен хемоглобин,

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
		отклонения от нормата на средния клетъчен обем, увеличен брой моноцити, увеличен брой неутрофили, намален брой тромбоцити, намален брой червени кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	чести	болка, свързана с процедурата*, реакция на мястото на процедурата*
	нечести	усложнения след процедурата (*), контузия (*), отваряне на раната*, миграция на имплантата***, счупване на имплантата***

* Нежелани лекарствени реакции на мястото на имплантата

(*) Наблюдавана нежелана лекарствена реакция като свързана и несвързана с мястото на имплантата

** Съобщена при друг разрешен за употреба лекарствен продукт, съдържащ само бупренорфин

*** Данни само от постмаркетинговия период

Описание на избрани нежелани реакции

Риск от сериозни усложнение при въвеждане и изваждане на имплантатите

Редки но сериозни усложнения, включително увреждане на нерв и миграция, водеща до емболизъм и смърт, могат да възникнат в резултат на неправилно въвеждане на имплантати (вж. точка 4.4). При постмаркетингови условия са съобщени 2 случая на локална миграция на имплантати от мястото на въвеждане. При 3-ма пациенти, лекувани в клинични проучвания, и 1 пациент, лекуван в постмаркетинговия период, имплантати или фрагменти от имплантати не е могло да бъдат локализирани и затова не са изваждани в края на лечението. При клинични проучвания и от постмаркетинговите данни са наблюдавани 7 случая на клинично значимо счупване на имплантат (т.е. счупване, свързано с нежелана реакция).

Риск от експулсия на имплантата

Неправилното въвеждане или инфекции могат да доведат до протрузия или експулсия. При клинични проучвания със Sixmo се съобщава за няколко случая на протрузия или експулсия на имплантати, отдавани главно на неправилна техника на въвеждане (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Проявите на остро предозиране на бупренорфин включват точковидни зеници, седация, хипотония, потискане на дишането и смърт.

Лечение

Приоритетите са възстановяването на пациента, осигуряване на дихателен път и приложение на асистирана вентилация, ако е необходимо. Трябва да се предприемат поддържащи мерки (включващи кислород, съдосвиващи средства) при овладяването на циркулаторния шок и белодробния оток, както е показано. При сърдечен арест или аритмии е необходима съвременна животоподдържаща апаратура.

Опиоидният антагонист налоксон е специфичен антидот при потискане на дишането в резултат на предозиране на опиоиди. Налоксон може да е от полза при овладяване на предозиране на бупренорфин. Може да са необходими по-високи от нормалните дози и многократно приложение.

Медицинските специалисти трябва да имат предвид потенциалната роля и въздействието на бупренорфин, когато се прилага заедно с други лекарствени продукти, потискащи ЦНС, СУРЗА4 инхибитори, други опиоиди, както и в случаи на чернодробно увреждане, когато трябва да вземе решение дали имплантатите трябва да се извадят (вж. точки 4.4 и 4.5).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система, лекарства, използвани при опиоидна зависимост, АТС код: N07BC01

Механизъм на действие

Бупренорфин е опиоиден частичен агонист/антагонист, който се свързва с μ (мю) и κ (капа) рецепторите в мозъка. Неговото действие при поддържащо опиоидно лечение се отдава на обратимите му свойства на ниво μ рецептори, което, за продължителен период, свежда до минимум необходимостта от употреба на други опиоиди.

По време на клинични фармакологични проучвания при пациенти с опиоидна зависимост, бупренорфин показва "ceiling" (граничен) ефект по отношение на редица фармакодинамични показатели и показатели за безопасност. Той има сравнително широк терапевтичен прозорец вследствие на частичните си агонистични/антагонистични свойства, които отслабват потискането на сърдечносъдовата и дихателната функция.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на имплантатите, съдържащи бупренорфин, са изследвани в 3 двойнослепи клинични проучвания фаза 3, в които общо 309 пациенти са лекувани със Sixmo в продължение на до 6 месеца (1 период с поставени имплантати). От тези 309 пациенти 107 пациенти са лекувани за още 6 месеца в продължения на проучванията (т.е. 2 периода с поставени имплантати).

Ефикасността се демонстрира най-вече в проучване PRO-814 - рандомизирано, двойносляпо и активно контролирано проучване фаза 3 при възрастни пациенти, които отговарят на критериите за опиоидна зависимост и които са клинично стабилизирани при лечение със сублингвален бупренорфин. В това проучване приблизително 75% от пациентите съобщават като основен опиоид, с който злоупотребяват, опиоиди, отпускани по лекарско предписание, а 21% от пациентите съобщават хероин като основен опиоид, с който злоупотребяват. Времето, за което са поставени имплантатите е 24 седмици. В това проучване са включени 84 пациенти в групата на лечение със Sixmo и 89 пациенти в групата на лечение със сублингвален бупренорфин, медиана на възрастта (диапазон) 36 (21 до 63) години и 37 (22 до 64) години, съответно в групите на лечение със Sixmo и сублингвален бупренорфин. В това двойносляпо и двойнозаслепено проучване, пациенти на поддържащо лечение със сублингвален бупренорфин при дози 8 mg/ден или по-ниски са преминали на 4 имплантата Sixmo (и ежедневен прием на

плацебо сублингвално) или на сублингвален бупренорфин 8 mg/ден или по-ниска доза (и 4 имплантата с плацебо). Първичната крайна точка е процентът на респондерите, дефинирани като пациенти с не повече от 2 от 6 месеца, през които има данни за употреба на незаконни опиоиди, въз основа сборно на тестовете на урина и на съобщенията от самите пациенти резултати. Тази крайна точка се счита за клинично значима за таргетното показание. Sixmo показва не по-малка ефикасност спрямо сублингвален бупренорфин, с процент на респондерите 87,6% в групата на сублингвален бупренорфин и 96,4% в групата на Sixmo. Освен това, след установяване на не по-малката ефикасност, е тествано и доказано превъзходство на Sixmo над сублингвален бупренорфин ($p=0,034$). Придържането към лечението е високо, при 96,4% от пациентите на лечение със Sixmo и при 94,4% от пациентите на сублингвален бупренорфин. Две допълнителни рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 предоставят данни в подкрепа на ефикасността и фармакокинетиката (ФК) (проучвания PRO-805 и PRO-806). И при двете проучвания възрастни пациенти с опиоидна зависимост, които са нови участници, започнали лечение с бупренорфин, са лекувани в продължение на 24 седмици с 4 имплантата Sixmo или 4 имплантата плацебо. При пациенти с недостатъчно повлияване от дозата, доставяна от 4 имплантата, е можело да се постави пети имплантат. Проучване PRO-806 включва рамо на открито лечение с компаратор - сублингвален бупренорфин (12 до 16 mg/ден). На пациентите във всички групи е разрешено да използват допълнително сублингвален бупренорфин за контрол на симптомите на отнемане/непреодолимо желание за употреба, според предварително определените критерии. Характеристиката на пациентите в тези проучвания е дадена по-долу.

Таблица 2: Характеристика на пациентите в проучванията PRO-805 и PRO-806

	Проучване PRO-805		Проучване PRO-806		
	Sixmo N=108	Плацебо N=55	Sixmo N=114	Плацебо N=54	сублингвален бупренорфин N=119
Медиана на възрастта (диапазон), години	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Основен опиоид, с който се злоупотребява, n (%)					
Хероин	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Опиоиди, отпускани по лекарско предписание	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* При 1 пациент (0,8%) основният опиоид, с който злоупотребява е "друг".

Първичната крайна точка за ефикасност и при двете проучвания е кумулативната функция на разпределение (КФР) на процента на пробите урина, отрицателни за незаконни опиоиди (както е оценено чрез токсикологични тестове на урина три пъти седмично и от съобщенията на самите пациенти за употреба на опиоиди).

В проучване PRO-805 първичната крайна точка е КФР на процента на пробите урина, отрицателни за забранени опиоиди, през седмици 1-16, докато КФР през седмици 17-24 е оценена като вторична крайна точка.

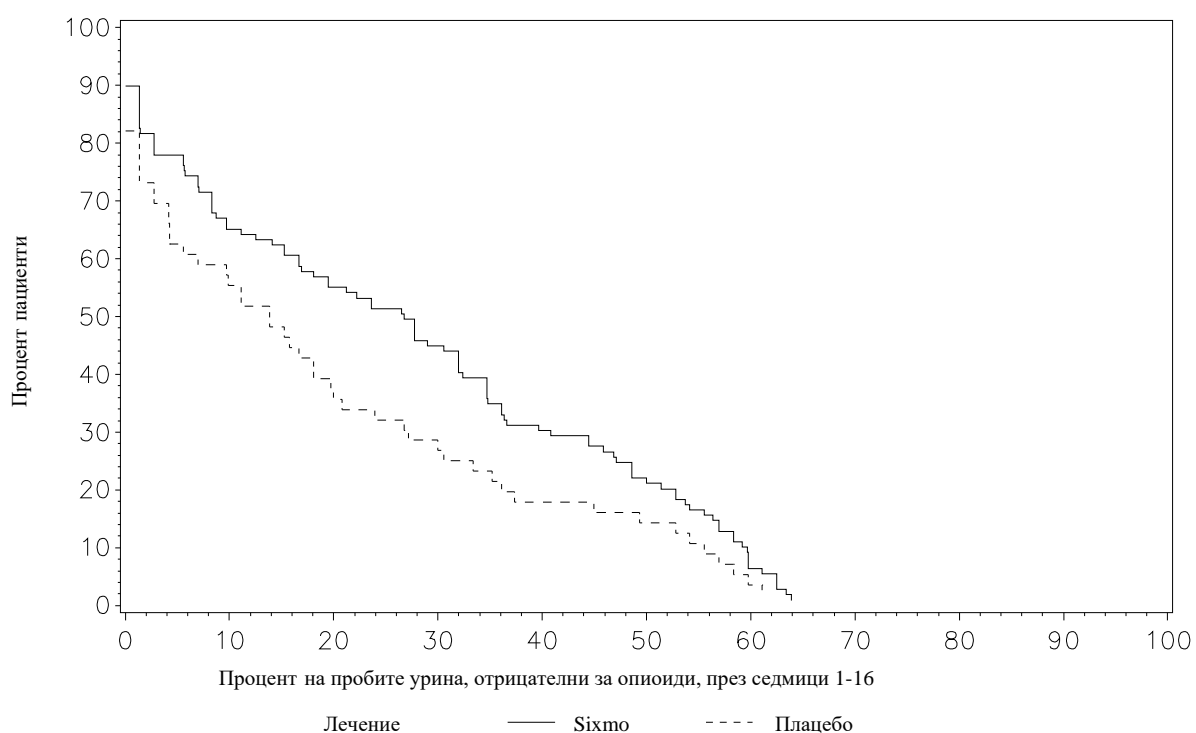
Таблица 3: Процент на пробите урина, отрицателни за опиоиди, за седмица 1 до 16 и седмица 17 до 24, проучване PRO-805 (ITT)

Процент отрицателни резултати	Sixmo N=108	Плацебо N=55
Седмица 1 до 16		
Средна стойност (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
ДИ на средната стойност	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Медиана (диапазон)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
Седмица 17 до 24		
Средна стойност (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
ДИ на средната стойност	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Медиана (диапазон)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

ДИ=доверителен интервал, ITT=популация с намерение за лечение (intent-to-treat), N=брой участници, SE=стандартна грешка (standard error)

В анализа на КФР (седмица 1 до 16) е наблюдавана статистически значима разлика между лечението (p=0,0361) в полза на Sixmo.

Фигура 1: Кумулативна функция на разпределение на пробите урина, отрицателни за опиоиди, през седмици 1-16, проучване PRO-805 (ITT)



ITT=с намерение за лечение (intent-to-treat)

Бупренорфин не е включен в токсикологичните оценки на проби урина.

Проучване PRO-806 има две съставни първични крайни точки - КФР на процента на пробите урина, отрицателни за незаконни опиоиди, през седмици 1-24 в групите на лечение със Sixmo и плацебо (съставна първична 1) и КФР на процента проби урина, отрицателни за незаконни опиоиди, през седмици 1-24 в групите на лечение със Sixmo и плацебо, с косвени данни, базирани на съобщения от самите пациенти за употреба на незаконни лекарства (съставна първична 2).

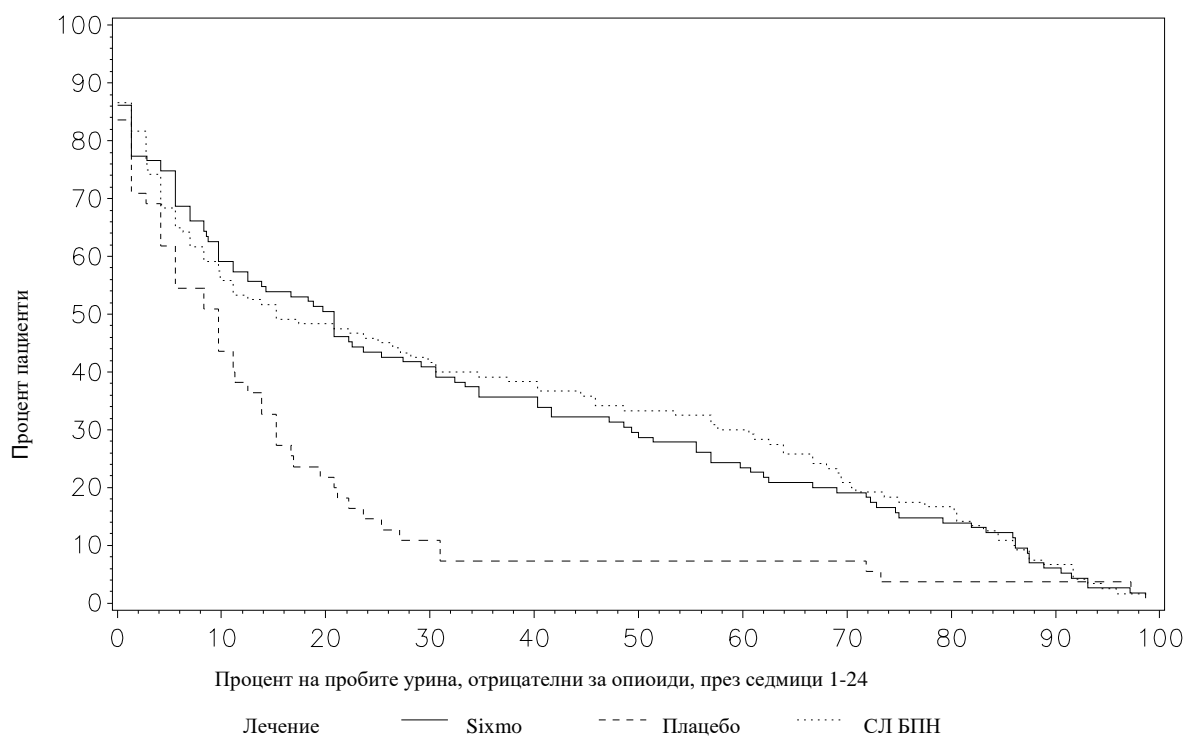
Таблица 4: Процент на пробите урина, отрицателни за опиоиди, през седмици 1-24, проучване PRO-806 (ITT)

Процент отрицателни резултати	Sixmo N=114	Плацебо N=54	Сублингвален бупренорфин N=119
Средна стойност (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
ДИ на средната стойност	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Медиана (диапазон)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

ДИ=доверителен интервал, ITT=с намерение за лечение (intent-to-treat), N=брой участници, SE=стандартна грешка (standard error)

В анализа на КФР (съставна първична крайна точка 1), е наблюдавана статистически значима разлика между лечението (p< 0,0001) в полза на Sixmo.

Фигура 2: Кумулативна функция на разпределение на процента на пробите урина, отрицателни за опиоиди, през седмици 1-24 (съставна първична крайна точка 1), проучване PRO-806 (ITT популация)



ITT=с намерение за лечение (intent-to-treat), СЛ БПН = сублингвален бупренорфин
Бупренорфин не е включен в токсикологичните оценки на проби урина.

Резултатите от КФР за съставната първична крайна точка 2 в основата си са идентични с тези за крайна точка 1 (p< 0,0001).

Основна вторична крайна точка в проучване PRO-806 е разликата в съотношението на пробите урина, отрицателни за опиоиди, в течение на 24 седмици при приложение на Sixmo спрямо сублингвален бупренорфин. Независимо от използването на рамо на открито лечение с компаратор, тази крайна точка се счита за надеждна, тъй като се основава на токсикологични изследвания на урина. При този анализ, процентът на пробите урина, отрицателни за опиоиди, в групата на лечение със сублингвален бупренорфин е много сходен с резултатите в групата на лечение със Sixmo (33% спрямо 31%) и е показана не по-малка ефикасност на Sixmo спрямо сублингвален бупренорфин.

В проучвания PRO-805 и PRO-806, съответно 62,0% и 39,5% от пациентите, лекувани със Sixmo, са имали нужда от СЛ бупренорфин допълнително. Средните седмични дози при участниците, лекувани със Sixmo, в проучвания PRO-805 и PRO-806, са съответно 5,16 mg и 3,16 mg, с относително малък среден брой дни на употреба седмично, съответно 0,45 и 0,31. При всяко от двете проучвания съотношението на участниците, нуждаещи се допълнително от СЛ БПН, е значително по-висок в плацебо групата, отколкото в групата на лечение със Sixmo (90,9% и 66,7% от участниците, със среден брой дни на употреба за една седмица – 2,17 и 1,27, съответно в проучвания PRO-805 и PRO-806).

Придържането към лечението е по-високо в групите на лечение със Sixmo, като съответно 65,7% и 64,0% от пациентите са завършили проучвания PRO-805 и PRO-806.

По-голямата част от пациентите (около 80%) и в двете проучвания са получили адекватно лечение с 4 имплантата; около 20% от пациентите са имали нужда от увеличаване на дозата с поставяне на пети имплантат.

При една подгрупа пациенти има счупване на имплантати Sixmo по време на изваждане на имплантатите. Честотата на счупване е намалена при проучвания с използване на съвременни техники и обучение. Обикновено счупването не се възприема от изследователите като съображение за безопасност за пациента.

Таблица 5: Счупване на имплантати при двойносляпо проучване със Sixmo фаза 3

	Съвременна техника и обучение		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Брой (%) счупени имплантати	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Брой (%) пациенти със счупен(и) имплантат(и)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N=брой пациенти, за които има налични данни.

Неевропейска популация

Клиничният опит със Sixmo при пациенти, които не са от европейската раса, понастоящем са ограничени.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Sixmo във всички подгрупи на педиатричната популация за поддържащо лечение на опиоидна зависимост (вж. точка 4.2).

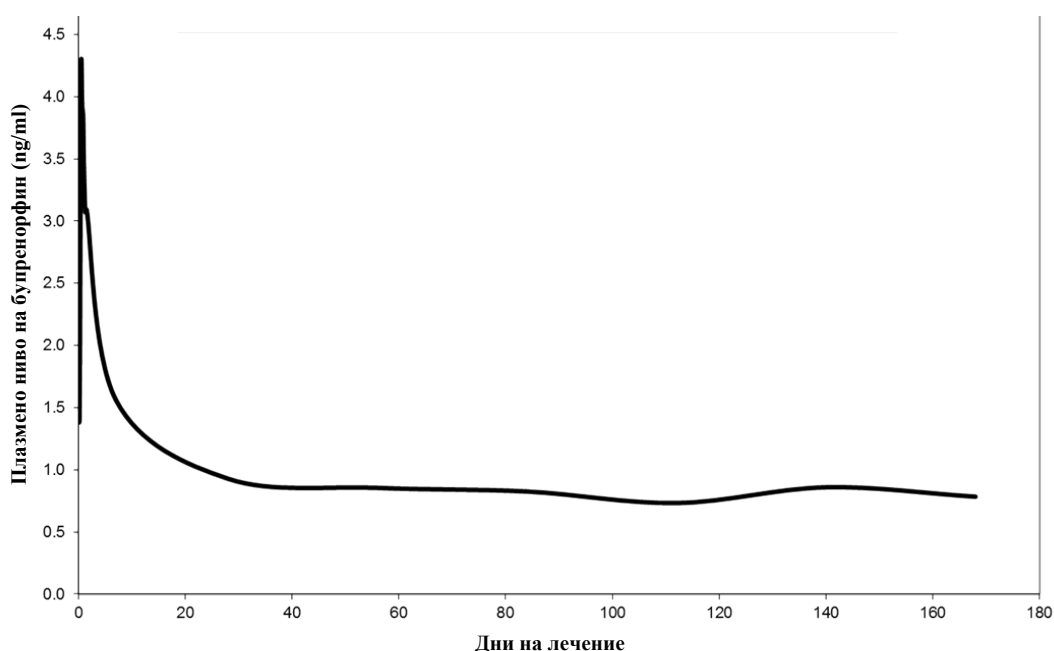
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

ФК на Sixmo е оценена при пациенти с опиоидна зависимост, лекувани със Sixmo, в проучвания TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 и PRO-811. Преди да бъдат включени в проучвания PRO-805, PRO-806, PRO-810 и TTP-400-02-01 за остра токсичност, пациентите са били нелекувани преди това възрастни, с умерена до тежка опиоидна зависимост. При повечето пациенти хероин е основният употребяван опиоид. След въвеждане на имплантати Sixmo е наблюдаван първоначален пик на бупренорфин и медианата на T_{max} настъпва 12 часа след въвеждане. След първоначалния пик на бупренорфин плазмените концентрации на бупренорфин бавно се понижават и стационарни плазмени концентрации на бупренорфин се достигат приблизително до седмица 4. Средните стационарни плазмени

концентрации на бупренорфин са съпоставими при всички клинични проучвания, при приблизително 0,5 до 1 ng/ml (при дозата от 4 имплантата) и се задържат приблизително 20 седмици (седмица 4 до седмица 24) по време на 24-седмичния период на лечение. В стационарно състояние се съобщава и за слабо понижаване на концентрациите на бупренорфин между седмица 4 и седмица 24. Обикновено концентрациите са сравними с най-ниската концентрация бупренорфин при прием на 8 mg дневно сублингвален бупренорфин. Плазмените концентрации на бупренорфин след приложение на Sixmo са илюстрирани на фигура 3. Средните плазмени концентрации на бупренорфин до ден 28 са базирани на данни от проучването за относителна бионаличност PRO-810 (с интензивно събиране на ФК проби), докато концентрациите след ден 28 са базирани на сборни данни от проучвания PRO-805, PRO-806, PRO-807 и PRO-811.

Фигура 3: Плазмени концентрации на бупренорфин след въвеждане на Sixmo (концентрациите до ден 28 са базирани на проучване PRO-810, докато концентрациите след ден 28 са базирани на проучвания PRO-805, PRO-806, PRO-807 и PRO-811)



Разпределение

Бупренорфин е приблизително 96% свързан с протеини, предимно с алфа и бета глобулин.

Биотрансформация

Бупренорфин се подлага на N-деалкилиране до неговия основен фармакологично активен метаболит норбупренорфин и последващо глюкурониране. Първоначално е установено, че образуването на норбупренорфин се медира от CYP3A4; последващи проучвания показват участието на CYP2C8. Както бупренорфин, така и норбупренорфин могат допълнително да бъдат подложени на глюкурониране чрез UDP-глюкуронилтрансферази.

Елиминиране

Проучване за баланс на масите на бупренорфин показва пълно възстановяване на радиобелязан бупренорфин в проби урина (30%) и фекалии (69%), събрани до 11 дни след прилагане. Почти цялата доза се елиминира под формата на бупренорфин, норбупренорфин и два неидентифицирани метаболита на бупренорфин. В урината по-голямата част от бупренорфин и норбупренорфин са конюгирани (бупренорфин: 1% неконюгиран и 9,4% конюгиран; норбупренорфин: 2,7% неконюгиран и 11% конюгиран). Във фекалиите почти цялото

количество бупренорфин и норбупренорфин са неконюгирани (бупренорфин: 33% неконюгиран и 5% конюгиран; норбупренорфин: 21% неконюгиран и 2% конюгиран).

Бупренорфин има среден плазмен елиминационен полуживот от в диапазона от 24 до 48 часа.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на Sixmo не е проучен. Бупренорфин се метаболизира екстензивно в черния дроб и е установено, че случаите на повишени плазмени нива нарастват при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Sixmo е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Бъбречното елиминиране играе относително малка роля (приблизително 30%) в общия клирънс на бупренорфин и плазмените концентрации на бупренорфин не се повишават при пациенти с бъбречно увреждане. Затова не се счита за необходимо коригирането на дозата Sixmo при пациенти с бъбречно увреждане.

Старческа възраст

Клиничните проучвания на Sixmo не включват пациенти над 65 години; затова употребата на продукта в тази популация не се препоръчва. Ефикасността и безопасността на бупренорфин при пациенти в старческа възраст > 65 години не са установени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите от стандартен набор от тестове за генотоксичност, проведени с екстракти от имплантати Sixmo и плацебо от етилен-винилацетат (EVA) са отрицателни. Литературните данни не показват генотоксични свойства на бупренорфин.

Липсват съмнения за канцерогенност на базата на клиничната употреба на бупренорфин.

Липсва публикувана информация относно потенциален ефект на бупренорфин върху мъжкия и женския фертилитет. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност.

При експозиция на бременни женски плъхове на бупренорфин чрез осмотични минипомпи от гестационен ден 7 нататък, приемът на храна и вода от майката намалява в гестационни дни 7 до 20. Индексът на смъртността нараства значително в групите на бупренорфин. Имало е повече случаи на фетална резорбция и увеличен брой мъртви раждания. Родените малки са с тенденция за по-малко тегло на ден 1 след раждането, в сравнение с контроли. Малките, изложени на бупренорфин само по време на пренаталния период имат сходно телесно тегло в сравнение с контролите през първите 3 постнатални седмици. Обаче малките с постнатална експозиция на опиоиди показват значимо намаляване на теглото. Експозицията на майката на бупренорфин увеличава пренаталната смъртност и води до забавяне в някои важни етапи от неонаталното развитие при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съполимер на етилен-винилацетат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всеки имплантат е опакован индивидуално в ламинирано саче от PET/LDPE/Al/LDPE с отлепващо се фолио.

Набор имплантати: 4 имплантата с 1 апликатор

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Изваденият имплантат съдържа значително количество остатъчен бупренорфин.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A,
Strada Statale 67, Loc. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1369/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

L. Molteni & C. dei Fratelli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67, Loc. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по специално и ограничено лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Sixmo във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали, включително средствата за комуникация, начинът на разпространение и други аспекти на програмата , с националните компетентни органи (НКО).

ПРУ ще осигури във всяка държава членка, в която Sixmo е на пазара, всички лекари, които се очаква да въвеждат, изваждат подкожен (s.c.) имплантат Sixmo, да бъдат снабдени с обучителна програма, насочена към превенция/свеждане до минимум на значимия установен риск от протрузия/(спонтанна) експулсия на имплантата, значимия потенциален риск от увреждане на нерв или кръвоносни съдове по време на процедурата на въвеждане/изваждане, (разместване и) миграция/липсващ (частичен) имплантат.

Програмата за обучение на лекарите, предоставяна заедно с кратката характеристика на продукта (КХП), трябва да включва лекции със слайдове и подробно, лице в лице, стъпка по стъпка описание и демонстрация на живо на хирургичната процедура на въвеждане и изваждане на Sixmo. Лекарите трябва да бъдат информирани и за рисковете и усложненията от тази процедура (напр. миграция, протрузия и експулсия на имплантата и увреждане на нерв).

ПРУ трябва също така да осигури във всяка държава членка, където Sixmo е на пазара, всеки пациент, на който се предписва този имплантат за s.c. приложение, да получи от лекуващия лекар листовка и сигнална карта на пациента (с подходящ размер за поставяне в портмоне), която да носи по всяко време, докато е на лечение със Sixmo и да я показва на другите медицински специалисти преди провеждането на всяко медицинско лечение/интервенция.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа:

- информация, че притежателят на картата използва Sixmo (лечение за опиоидна зависимост само с бупренорфин чрез s.c. имплантат, поставен от вътрешната страна на мишницата)
 - датата(ите) на въвеждане и датата (ите) на изваждане след 6 месеца
 - името и данните за контакт с лекуващия лекар
 - съображенията за безопасност, свързани с лечението със Sixmo (например потенциални животозастрашаващи взаимодействия с други, съпътстващи терапии)
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
MOLTeNI-2019-01 – Ретроспективно и проспективно, наблюдателно (неинтервенционно) постмаркетингово кохортно проучване за безопасност за оценка на честотата на счупване и усложнения при въвеждане/изваждане на имплантати, съдържащи бупренорфин (Sixmo), при рутинна клинична грижа.	4-ро тримесечие 2026 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка (набор)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sixmo 74,2 mg имплантат
бупренорфин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки имплантат съдържа бупренорфинов хидрохлорид, еквивалентен на 74,2 mg бупренорфин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също съполимер на етилен-винилацетат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Имплантат

4 имплантата
1 апликатор за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля съгласно местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A,
Strada Statale 67, Loc. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/19/1369/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sixmo 74,2 mg имплантат
бупренорфин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки имплантат съдържа бупренорфинов хидрохлорид, еквивалентен на 74,2 mg бупренорфин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа жъщо съполимер на етилен-винилацетат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 имплантат

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля съгласно местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A,
Strada Statale 67, Loc. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze)
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/19/1369/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Сигнална карта на пациента

- Притежателят на тази карта е на лечение на опиоидна зависимост като използва лекарството Sixmo, което съдържа само бупренорфин.
- Имплантатите са поставени под кожата, от вътрешната страна на мишницата.
- Винаги носете тази карта с Вас, докато сте на лечение.
- Покажете тази карта на Вашия лекар, стоматолог или хирург преди всяко лечение или хирургична операция.
- Свържете се с Вашия лекар, ако имате необичайни симптоми, като проблеми с дишането, травма на главата, повишено вътречерепно налягане.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sixmo 74,2 mg имплантат
бупренорфин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Данни за контакт с локалния представител

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Лекуващ лекар (име/данни за контакт):

Име на пациента:

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПРОЦЕДУРАТА

Дата на въвеждане:

Дата на изваждане след 6-месеца:

Място на поставяне на имплантата: (мишница: лява/дясна)

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ

Всеки имплантат съдържа бупренорфинов хидрохлорид, еквивалентен на 74,2 mg бупренорфин.

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Sixmo 74,2 mg имплантат бупренорфин (buprenorphine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sixmo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Sixmo
3. Как да използвате Sixmo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sixmo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sixmo и за какво се използва

Sixmo съдържа активното вещество бупренорфин, което е вид опиоидно лекарство. То се използва за лечение на опиоидна зависимост при възрастни, които получават също и медицинска, социална и психологическа подкрепа.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Sixmo

Не използвайте Sixmo:

- ако сте алергични към бупренорфин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате тежки проблеми с дишането
- ако имате силно понижена чернодробна функция
- ако имате остър алкохолизъм или алкохолен делир, предизвикан в резултат на отказване от алкохол
- ако използвате налтрексон или налмефен за лечение на алкохолна или опиоидна зависимост
- ако знаете, че при Вас заздравяването на рани е свързано с прекомерно разрастване на белега

На пациенти, които не могат да бъдат изследвани с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), не трябва да се разрешава да им бъдат поставени имплантати Sixmo.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Sixmo, ако имате:

- астма или други проблеми с дишането
- леки или умерени чернодробни проблеми
- понижена бъбречна функция
- травма на главата или други обстоятелства, при които налягането в главата може да е повишено, тъй като опиоидите могат да причинят повишаване на налягането на гръбначно-мозъчната течност (течност, която заобикаля главния и гръбначния мозък)
- анамнеза за припадъци
- ниско кръвно налягане
- увеличена простата или стеснена уретра
- понижена функция на щитовидната жлеза
- понижена функция на надбъбречните жлези, като Адисонова болест
- нарушена функция на жлъчния канал
- обща отпадналост и лошо здравословно състояние, или ако сте в старческа възраст
- заболяване на съединителната тъкан, като склеродермия, в миналото, тъй като това може да затрудни изваждането на имплантатите
- повтарящи се инфекции с метицилин-резистентни стафилококи в миналото
- депресия или други състояния, които се лекуват с антидепресанти.
Употребата на тези лекарства заедно с Sixmo може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вижте „Други лекарства и Sixmo“).

Важни аспекти, които трябва да се имат предвид по време на лечението:

- Може да възникне **сънливост**, особено през първата седмица след въвеждането. Вижте “Шофиране и работа с машини”.
- Вашият лекар трябва да преглежда **мястото на въвеждане** за инфекции и проблеми с раната:
 - една седмица след въвеждане на имплантатите и
 - поне веднъж месечно след това
- Може да възникне **инфекция на мястото на въвеждане или изваждане** на имплантата. Прекаленото опипване на имплантатите или на мястото на въвеждане скоро след въвеждането може да увеличи възможността за инфекция. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате признаци на инфекция (като зачервяване или възпаление) на мястото на въвеждане или изваждане.
- Ако не е въведен правилно, или вследствие на инфекция, **даден имплантат може да се покаже извън** кожата на ръката след въвеждането му. Ако това се случи, не се опитвайте да го изваждате самостоятелно, тъй като това може да е много опасно, и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- Ако **даден имплантат излезе от мястото, където е поставен** след въвеждането му, предприемете следните стъпки:
 - Запишете си час за посещение при лекаря, направил въвеждането, възможно най-скоро.
 - Поставете имплантата в стъклен буркан с капак. Съхранявайте буркана далеч от други хора, особено деца. Занесете го на лекаря, въвел имплантите, за да определи дали целият имплантат е изхвърлен.
Моля, обърнете внимание: бупренорфин може да предизвика тежко, възможно водещо до смърт, потискане на дишането (задух или спиране на дишането) при деца, случайно изложени на неговото действие.
 - Лекарят ще Ви наблюдава докато дойде време за замяна на имплантата за оценка за наличие на симптоми на отнемане.
- **Избягвайте движението на имплантатите** под кожата и значителното наддаване на тегло след въвеждане на Sixmo, тъй като това може да затрудни определянето на местоположението на имплантатите.
- **Неправилна употреба и злоупотреба:** злоупотребата с бупренорфин може да доведе до предозиране и смърт. Този риск се увеличава при допълнителна употреба на алкохол или други вещества.

- Това лекарство може да доведе до **зависимост**, но в по-малка степен от други вещества като морфин. Ако спрете лечението със Sixmo, Вашият лекар ще Ви наблюдава за **симптоми на отнемане** (като изпотяване, чувство на горещина и студ).
- Има съобщения за редица смъртни случаи поради **потискане на дишането** по време на употреба на бупренорфин. По специално, това възниква при допълнителна употреба на алкохол, други опиоиди или определени успокояващи, сънотворни или отпускащи мускулите лекарства. Бупренорфин може да предизвика дихателни проблеми, които да завършат със смърт при хора или деца, които не са зависими. Sixmo трябва да се използва внимателно при пациенти с астма или други дихателни проблеми.
- Има съобщения за **чернодробно увреждане**, включително чернодробна недостатъчност, при употреба на бупренорфин. Това може да е свързано със съществуващо понижаване на чернодробната функция и продължаваща инжекционна употреба на наркотик. При подозрение за чернодробни проблеми Вашият лекар ще направи изследвания, за да реши дали лечението трябва да се спре.
- При употреба на Sixmo могат да възникнат ситуации, при които да имате нужда от лечение на остра **болка** или **анестезия**. В такива случаи се посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт.
- Вещества като бупренорфин могат да направят зениците Ви **точковидни**, да **променят съзнанието** или да променят **чувствителността Ви към болка**.
- Вещества като бупренорфин могат да предизвикат внезапно спадане на **кръвното налягане**, причиняващо замаяност при бързо изправяне.

Деца и юноши

Sixmo не се препоръчва при деца под 18 години.

Пациенти над 65 години

Sixmo не се препоръчва при пациенти над 65 години.

Други лекарства и Sixmo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не трябва да използвате това лекарство и трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате лекарства за лечение на зависимост, като:

- налтрексон
- налмефен

Те могат да блокират ефектите на бупренорфин и да причинят внезапна поява на продължителни, интензивни симптоми на отнемане (вижте също точка 2 „Не използвайте Sixmo“).

Информирайте Вашия лекар по време на лечение със Sixmo, преди да използвате:

- бензодиазепини (използвани за успокояване, предизвикване на сън или отпускане на мускулите), като диазепам, темазепам или алпразолам. Тази комбинация може да доведе до смърт поради потискане на дишането. Затова използвайте тези лекарства по време на лечение със Sixmo само по препоръка на лекар и при предписаната доза.
- габапентиноиди (използвани за лечение на епилепсия или невропатична болка): габапентин или прегабалин. Приемът на твърде голямо количество габапентиноид може да доведе до смърт, защото и двете лекарства могат да причинят много забавено и повърхностно дишане (потискане на дишането). Трябва да използвате дозата, която Ви е предписал Вашият лекар.
- други лекарства, които може да Ви накарат да се почувствате сънливи, да намалят бдителността Ви и да направят шофирането и работата с машини опасни:

- други опиоиди като метадон, някои болкоуспокояващи и потискащи кашлицата лекарства
- антидепресанти (използвани за лечение на депресия)
- антихистамини (използвани за лечение на алергични реакции, нарушения на съня, простуда или за предотвратяване и лечение на гадене и повръщане)
- барбитурати (използвани за лечение на епилепсия или успокояване), като фенобарбитал или секобарбитал
- някои анксиолитици, различни от бензодиазепини (използвани за лечение на безпокойство)
- невролептици (използвани за лечение на умствени или тревожни разстройства, с успокояващ ефект)
- клонидин (лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане и високо очно налягане)
- опиоидни болкоуспокояващи лекарства, като морфин. Тези лекарства може да не действат правилно, когато се приемат заедно със Sixmo, и може да повишат риска от предозиране.
- лекарства, които може да засилят ефектите на това лекарство:
 - антиретровирусни лекарства (използвани за лечение на ХИВ инфекции) като ритонавир, нелфинавир, ампренавир, фозампренавир
 - някои противогъбични лекарства (използвани за лечение на гъбични инфекции, като млечница) като кетоконазол, итраконазол, флуконазол
 - макролидни антибиотици (използвани за лечение на бактериални инфекции) като кларитромицин, еритромицин, тролеандомицин
 - нефазодон (лекарство за лечение на депресия)
 - лекарства за лечение на високо кръвно налягане и сърдечни нарушения като верапамил, дилтиазем, амиодарон
 - апрепитант (лекарство за предотвратяване на гадене и повръщане)
 - инхибитори на моноаминооксидазата (използвани за лечение на депресия или болест на Паркинсон) като фенелзин, изокарбоксазид, ипрониазид и транилципромин
- лекарства, които може да отслабят ефектите на това лекарство:
 - лекарства за лечение на епилепсия и други заболявания като фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин
 - рифампицин (лекарство за лечение на туберкулоза или някои други инфекции)
 - антидепресанти като моклобемид, транилципромин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин, доксепин или тримипрамин. Тези лекарства може да взаимодействат с Sixmo и може да развияте симптоми като неволеви, ритмични съкращения на мускулите, включително мускулите, които контролират движенията на окото, възбуда, халюцинации, кома, прекомерно изпотяване, треперене, усиляване на рефлексите, повишено мускулно напрежение, телесна температура над 38 °C. Свържете се с Вашия лекар, ако развияте такива симптоми.

Sixmo с храна, напитки и алкохол

- Не пийте алкохол по време на лечение със Sixmo, тъй като той засилва успокояващия ефект (вижте също точка 2 „Важни аспекти, които трябва да се имат предвид по време на лечението“).
- Избягвайте употребата на сок от грейпфрут, за да предотвратите възможни нежелани реакции.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- **бременност**
Sixmo не се препоръчва по време на бременност, нито при жени в детеродна възраст, които не използват контрацепция.
При употреба по време на бременност, особено късна бременност, бупренорфин може да предизвика симптоми на отнемане, включително проблеми с дишането, при новороденото бебе. Това може да се случи няколко дни след раждането.
- **кърмене**
Не трябва да кърмите по време на лечение със Sixmo, тъй като бупренорфин преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Бупренорфин може да намали способността за шофиране и работа с машини, особено през първите 24 до 48 часа до една седмица след въвеждане на имплантатите. Може да чувствате замаяност, сънливост и да сте по-малко бдителни.

Не шофирайте или не извършвайте опасни дейности, докато не сте сигурни, че Sixmo не намалява способността Ви за такива дейности.

3. Как да използвате Sixmo

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Имплантатите Sixmo трябва да се въвеждат, изваждат и пациентите да се проследяват от медицински специалисти, запознати с процедурата, с опит в овладяването на зависимост към опиоиди.

Преди да Ви бъдат поставени имплантати Sixmo

Трябва да сте на установена доза бупренорфин между 2 до 8 mg на ден, приемана под езика. Това трябва да продължи най-малко 30 дни и решението да е взето от Вашия лекар.

Бупренорфин, който се приема под езика, ще бъде спряен 12 до 24 часа преди въвеждане на имплантатите Sixmo.

Лечение с имплантати Sixmo

Всяка доза се състои от **4 имплантата**.

Преди въвеждане на Sixmo, Вашият лекар ще Ви приложи локален анестетик, за да изтръпне мястото. След това имплантатите ще бъдат въведени под кожата от вътрешната страна на мишницата.

След въвеждането на имплантатите лекарят ще постави стерилен марлен компрес със стягаща превръзка, за да сведе до минимум възможността за образуване на синина. Може да свалите стягащата превръзка след 24 часа, а залепващата превръзка след пет дни. Поставете пакет с лед върху ръката за 40 минути на всеки два часа през първите 24 часа, а след това при нужда.

Вашият лекар ще Ви даде и Сигнална карта на пациента, в която са посочени

- мястото и датата на въвеждане
- последната дата, на която имплантатите трябва да се извадят

Съхранявайте тази карта на сигурно място, тъй като информацията в нея може да улесни изваждането.

Вашият лекар ще прегледа мястото на въвеждане една седмица след въвеждане на имплантатите и минимум веднъж месечно след това за признаци на:

- инфекция или някакви проблеми със заздравяването на раната
- признаци за излизане на имплантат от кожата

Моля, присъствайте на всичките необходими посещения. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако смятате, че имате инфекция на мястото на имплантата или ако имплантатът започне да излиза.

Ако почувствате нужда от допълнителни дози бупренорфин, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Изваждане на имплантати Sixmo

Имплантатите Sixmo са предназначени да останат на място в продължение на **6 месеца** и да осигуряват непрекъснато доставяне на бупренорфин. Те се изваждат от лекаря в края на шестия месец.

Имплантатите трябва да се изваждат само от лекар, който е добре запознат с процедурата. Ако местоположението на имплантатите не може да бъде определено, лекарят може да използва ултразвук или вид сканиране, наречено ядрено магнитен резонанс (ЯМР).

След изваждане на имплантатите лекарят ще постави стерилен марлен компрес със стягаща превръзка, за да сведе до минимум възможността за образуване на синина. Може да свалите стягащата превръзка след 24 часа, а залепващата превръзка след пет дни. Поставайте пакет с лед върху ръката за 40 минути на всеки два часа през първите 24 часа, а след това при нужда.

Повторно лечение с имплантати Sixmo

Когато изтече първият 6-месечен период на лечение, след изваждането на старите имплантати, може да се приложи нов набор имплантати Sixmo, за предпочитане в същия ден. Новите имплантати ще бъдат поставени в другата ръка.

Ако не се въведе друг комплект имплантати в деня на изваждането на предишния комплект: препоръчва се да се приема под езика доза бупренорфин между 2 и 8 mg дневно, преди началото на повторно лечение. Този прием трябва да се спре 12 до 24 часа преди въвеждане на следващия комплект имплантати.

Не пропускайте уговорено посещение при Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без да сте се консултирали с Вашия лекуващ лекар. Ако желаете да спрете лечението със Sixmo, попитайте Вашия лекар как да го направите. Спирането на лечението може да причини симптоми на отнемане.

Ако получавате повече от необходимата доза Sixmo

В някои случаи доставяната доза от имплантатите може да е по-висока от тази, която Ви е необходима. Симптомите на предозиране включват:

- точковидни зеници
- седация (успокоение)
- ниско кръвно налягане
- затруднено дишане, забавено дишане

В най-лошия случай то може да доведе до спиране на дишането, сърдечна недостатъчност и смърт.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако възникнат горните симптоми или отидете в най-близката болница и носете с Вас тази листовка и Вашата Сигнална карта на пациента. Не се опитвайте сами да изваждате имплантатите, тъй като това може да е много опасно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага, ако имате нежелани реакции, като:

- Болка в ръката, която се усеща като крампи, подуване на ръката, червен или син оттенък на кожата, слабост или неподвижност на ръката. Това може да са признаци на наличие на кръвен съсирек поради неправилно въвеждане на имплантата.
- Затруднено дишане или замаяност, подуване на клепачите, лицето, езика, устните, гърлото или ръцете, обрив или сърбеж, особено по цялото тяло. Това може да са признаци на животозастрашаваща алергична реакция.

Може да възникнат други нежелани реакции със следната честота:

Чести, могат да засегнат до 1 на 10 души

- запек, гадене, повръщане, диария
- други стомашни и чревни разстройства, нарушения на зъбите
- болка, като коремна болка, болка в костите, болка в мускулите, болка в гръдния кош, главоболие
- замаяност, сънливост
- безсъние, безпокойство, враждебност, нервност
- умствено разстройство, характеризиращо се с налудности и безразсъдство
- високо кръвно налягане, усещане за сърцебиене
- припадък
- разширени зеници
- горещи вълни, образуване на синини, разширяване на кръвоносните съдове
- синдром на отнемане, като изпотяване, чувство на горещина или студ
- умора, втрисане, слабост, повишен мускулен тонус
- инфекция, като вирусна инфекция (например грип)
- кашлица, задух
- възпаление на дихателните пътища, гърлото или лигавицата на носа
- увеличено изпотяване, неразположение
- намален апетит
- повишено ниво на един чернодробен ензим, аланин аминотрансфераза, при изследванията на кръвта
- реакция на мястото на имплантата
 - болка, сърбеж
 - реакция на мястото на процедурата, като болка по време на процедурата на въвеждане
 - образуване на синина, зачервяване на кожата, образуване на белег
 - кървене

Нечести, могат да засегнат до 1 на 100 души

- сухота в устата, газове, лошо храносмилане, кървави изпражнения
- мигрена, тремор
- прекомерна сънливост
- необичайно усещане като боцкане, мравучкане, изтръпване и сърбеж

- намалено съзнание
- нарушение на съня, безразличие
- депресия, еуфория
- понижено сексуално желание, по-слабо изживяване на оргазъм
- безпокойство, възбуда, раздразнителност, променено мислене
- зависимост
- намалено усещане за докосване или намалена чувствителност
- повишена температура, чувство на студ, дискомфорт
- оток, включително оток на тъканите на ръцете, краката или лицето поради задържане на течности
- мускулни спазми, дискомфорт в крайниците
- болка, засягаща мускулите и скелета, врата, крайниците и ставите
- болка и нарушена функция на дъвкательните мускули и ставите, наречена темпоромандибуларен ставен синдром
- потискане на дишането, прозяване
- целулит, кожна инфекция, цирей
- усложнения на сливиците
- обрив, обрив с гноjni пъпки, кожни лезии
- студена пот, суха кожа
- малки подкожни кръвоизливи
- промени в кръвните нива
 - повишени нива на ензимите: аспартат аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза, лактат дехидрогеназа в кръвта, липаза, амилаза
 - понижени нива на ензима алкална фосфатаза
 - повишено ниво на бикарбонати
 - повишено ниво на билирубин – жълто на цвят вещество, получено вследствие на разграждане на кръвен пигмент
 - повишено ниво на глюкоза
 - понижено ниво на холестерол
 - понижен хематокрит - процент на кръвните клетки в обем кръв
 - понижен хемоглобин - пигмента на червените кръвни клетки, повишен среден клетъчен хемоглобин
 - повишен брой на някои бели кръвни клетки: моноцити, неутрофили
 - понижен брой клетки: тромбоцити, червени кръвни клетки, лимфоцити
- отклонения от нормата на средния клетъчен обем
- увеличено или намалено тегло, включително прекомерно напълняване
- обезводняване, повишен апетит
- болезнена менструация, еректилна дисфункция
- отделяне на секрет от очите, замъглено зрение, нарушено съзодделяне
- забавен пулс, нарушен сърдечен ритъм, който започва от предсърдието на сърцето
- колебливост на струята при уриниране, неотложни позиви за уриниране, по-често уриниране на малки количества урина
- инфекция на пикочните пътища
- вулвовагинална гъбична инфекция
- заболяване на лимфните възли
- недостиг на вид бели кръвни клетки, наречени неутрофили
- усложнения след процедурата
- миграция, счупване или изтласкване на имплантат(и)
- отваряне на затворена рана
- реакция на мястото на имплантата
 - инфекция, включително инфекция на раната
 - обрив, образуване на белег
 - затруднено заздравяване
 - подута област, съдържаща гной

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Sixmo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение. В случай че даден имплантат излезе от мястото, където е поставен, след въвеждането, поставете имплантата в стъклен буркан с капак и го съхранявайте далеч от други хора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sixmo

- Активното вещество е бупренорфин.
Всеки имплантат съдържа бупренорфинов хидрохлорид, еквивалентен на 74,2 mg бупренорфин.
- Другата съставка е съполимер на етилен-винилацетат.

Как изглежда Sixmo и какво съдържа опаковката

Sixmo е бял/почти бял до бледожълт, пръчковиден имплантат с дължина 26,5 mm и диаметър 2,4 mm.

Sixmo се доставя в картонена опаковка. Той се състои от четири имплантата, индивидуално опаковани в сашета от ламинирано фолио и един индивидуално опакован стерилен апликатор за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A,
Strada Statale 67, Loc. Granatieri
50018 Scandicci (Firenze),
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Accord Healthcare bv
Tél/Tel: +32 51 79 40 12

Lietuva
Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 577 28 00

Česká republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

Accord Healthcare Italia Srl
Τηλ: +39 02 943 23 700

España

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

France

Accord Healthcare France SAS
Tél: +33 (0)320 401 770

Hrvatska

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Ireland

Accord Healthcare Ireland Ltd
Tel: +353 (0) 21 461 9040

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Soc.Es.S.p.A
Tel: +39 055 73611

Κύπρος

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Magyarország

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 577 28 00

Malta

Accord Healthcare Ireland Ltd
Tel: +44 (0) 208 901 3370

Nederland

Accord Healthcare B.V.
Tel: +31 30 850 6014

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

Accord Healthcare GmbH
Tel: +43 (0)662 424899-0

Polska

Molteni Farmaceutici Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (12) 653 15 71

Portugal

Accord Healthcare, Unipessoal Lda
Tel: +351 214 697 835

România

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Slovenija

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Slovenská republika

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 577 28 00

Suomi/Finland

Accord Healthcare Oy
Puh/Tel. +358 10 231 4180

Sverige

Accord Healthcare AB
Tel: + 46 (0)8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord-UK Ltd
Tel: +44 (0)1271 385257

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Въвеждането и изваждането на Sixmo трябва да се извършва при условия, които позволяват въвеждане при асептични условия, където пациентът може да легне по гръб. Препоръчва се медицинският специалист да е в седнало положение по време на цялата процедура на въвеждане, така че мястото на въвеждане и придвижване на иглата под кожата да се вижда ясно отстрани.

Само медицински специалист, обучен в поставянето на Sixmo, трябва да извършва процедурата, като използва само апликатора за имплантатите с препоръчителния локален анестетик на разположение. Един апликатор се използва за въвеждане на всичките четири имплантата. Имплантати, въведени по-дълбоко от подкожно (дълбоко въвеждане) може да не са палпируеми и да е трудно да бъдат локализирани и/или извадени. Ако имплантатите са въведени дълбоко, може да възникне нервно-мускулно увреждане. При пациенти, които се връщат за последващо лечение със Sixmo, трябва да се направи подготовка, така че изваждането и въвеждането на Sixmo да се извършат при едно посещение. Изваденият имплантат съдържа значително количество остатъчен бупренорфин. С него трябва да се борави по безопасен начин и да се подхожда отговорно с цел правилно изхвърляне съгласно местните изисквания.

Основни указания за правилно въвеждане

В основата на успешната употреба и последващо изваждане на Sixmo е правилното и внимателно подкожно въвеждане на имплантатите според указанията. Правилно поставени имплантати са тези, които са поставени непосредствено под кожата, като е използван апликаторът за имплантатите, около 80 до 100 mm (8 до 10 cm) над медиалния епикондил, във вдлъбнатината между двуглавия и триглавия мишичен мускул от вътрешната страна на мишницата. Имплантатите трябва да се разположат под формата на ветрило, най-малко на 5 mm от разреза, и да са палпируеми след поставянето. Колкото по-близо един до друг се разположат имплантатите по време на въвеждането, толкова по-лесно ще могат да се извадят.

Принадлежности за подкожно въвеждане на Sixmo

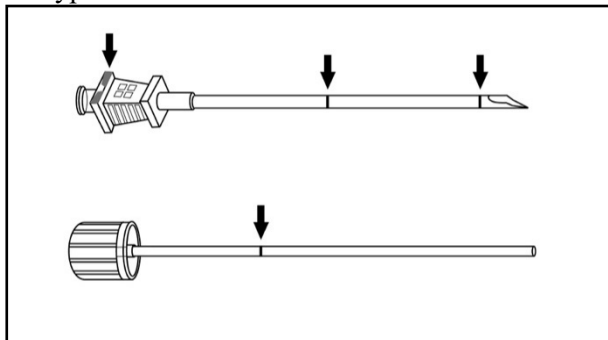
Необходими са следните принадлежности за поставяне на имплантат при асептични условия:

- маса за преглед, на която пациентът да легне
- поставка за инструменти, покрита със стерилна покривка
- подходящо осветление, като лампа за глава
- стерилно покривало с дупка
- латексови, стерилни ръкавици без талк
- тампон, напоен със спирт
- хирургически маркер
- антисептичен разтвор, като хлорхексидин
- локален анестетик, като лидокаин 1% с адреналин 1:100 000
- спринцовка 5 ml с игла 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- еднозъба пинсета за меки тъкани на Adson
- скалпел с острие № 15
- тънка адхезивна лента, широка около 6 mm (лента тип „бътерфлай“)
- стерилен марлен компрес 100×100 mm
- адхезивни превръзки

- компресивна превръзка, широка около 8 cm
- течен адхезив
- 4 имплантата Sixmo
- 1 апликатор за имплантатите

Апликаторът за имплантатите (заеднократна употреба) и неговите части са показани на Фигура 1.

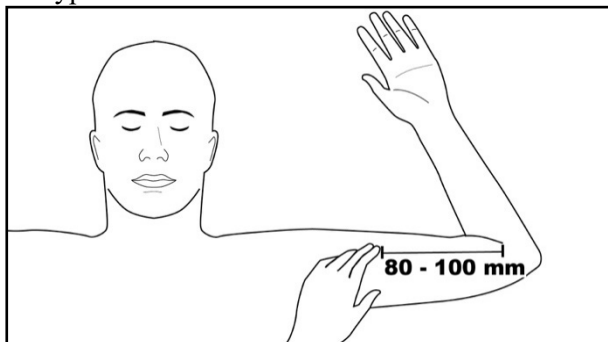
Фигура 1



Указания за подкожно въвеждане на Sixmo

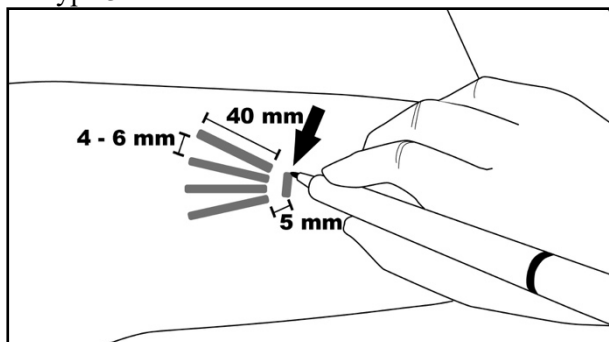
Стъпка 1: Пациентът трябва да легне по гръб, с желаната ръка сгъната в лакътя и обърната навън, така че да е разположена до главата. Определете мястото за въвеждане, което е от вътрешната страна на мишницата, на около 80 до 100 mm (8 до 10 cm) над медиалния епикондил, в сулкуса между двуглавия и триглавия мишничен мускул. Ако накарате пациента да стегне двуглавия мишничен мускул, това може да улесни определянето на мястото (Фигура 2).

Фигура 2



Стъпка 2: Почистете мястото за въвеждане с тампон, напоен със спирт. Маркирайте мястото на поставяне с хирургически маркер. Имплантатите се въвеждат през малък подкожен разрез 2,5 до 3 mm. Маркирайте хода на канала, където ще бъде въведен всеки имплантат, като очертаете 4 линии - всяка с дължина 40 mm. Имплантатите се позиционират близко един до друг, разположени ветрилообразно на отстояние 4 до 6 mm, с отваряне на ветрилото по посока на рамото (Фигура 3).

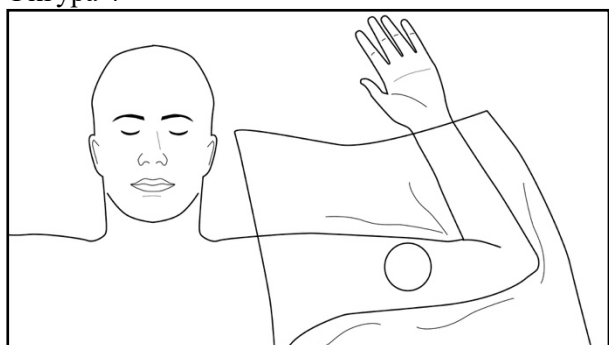
Фигура 3



Стъпка 3: Сложете стерилни ръкавици и проверете функционирането на апликатора за имплантатите, като извадите obturator от канюлата и го заключите отново. Почистете мястото за въвеждане с антисептичен разтвор, като хлорхексидин. Не попивайте и не забърсвайте.

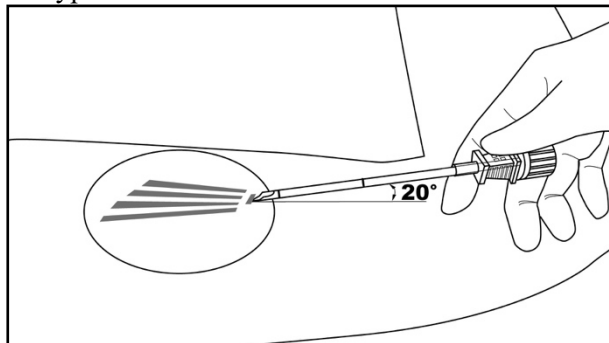
Поставете стерилното покривало с дупка върху ръката на пациента (Фигура 4). Анестезирайте областта за въвеждане на мястото на разреза и точно под кожата, по хода на планираните канали за въвеждане, като инжектиране 5 ml лидокаин 1% с адреналин 1:100 000. След като прецените, че анестезията е достатъчна и ефективна, направете плитък разрез с дължина 2,5 до 3 mm по маркировката на мястото за разреза.

Фигура 4



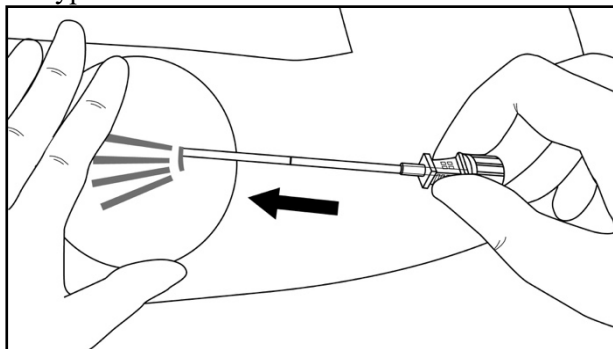
Стъпка 4: Повдигнете ръба на отвора на разреза с еднозъбата пинсета. Като издърпвате кожата нагоре под малък ъгъл (не по-голям от 20 градуса), вкарайте само върха на апликатора в пространството под кожата (на дълбочина 3 до 4 mm под кожата), като скосеният отрязък на стоп маркировката върху канюлата трябва да е насочен нагоре и да се вижда, при напълно заключен obturator в канюлата (Фигура 5).

Фигура 5



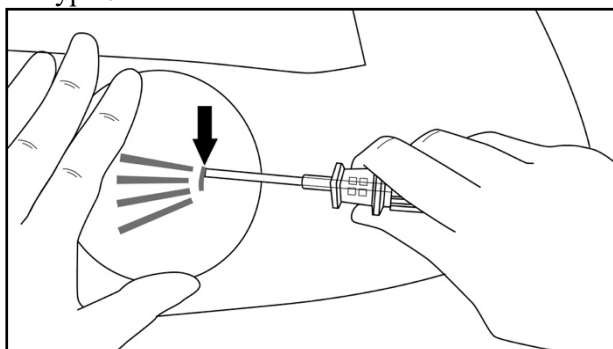
Стъпка 5: Спуснете апликатора до хоризонтално положение; повдигнете кожата нагоре с върха на апликатора, но дръжте канюлатата в подкожната съединителна тъкан (Фигура 6).

Фигура 6

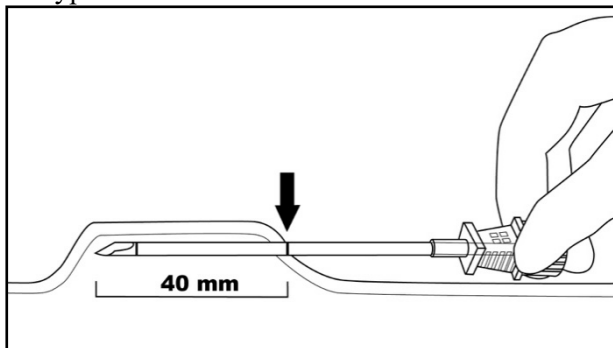


Стъпка 6: Като повдигате кожата, внимателно придвижвайте напред апликатора под кожата по хода на маркировката на канала върху кожата. Веднага спрете след като проксималната маркировка върху канюлата се скрие в разреза (Фигури 7 и 8).

Фигура 7

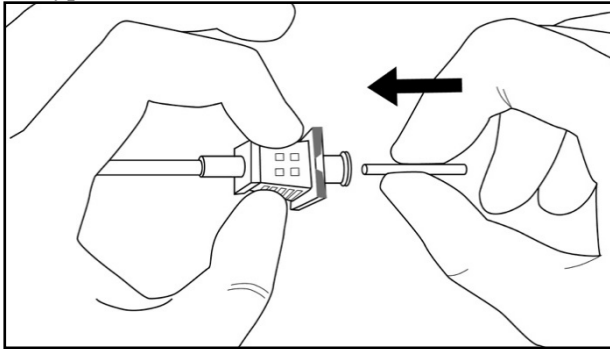


Фигура 8

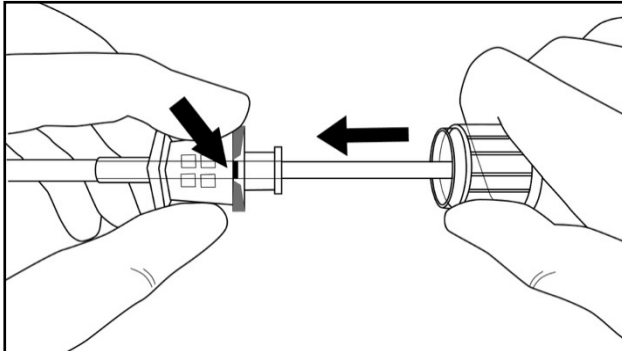


Стъпка 7: Като държите канюлата на място, освободете obturatora и го извадете. Вкарайте имплантата в канюлата (Фигура 9), отново вкарайте obturatora и внимателно го бутнете напред (трябва да се усеща леко съпротивление), докато стоп линията на obturatora се изравни със скосения отрязък на стоп маркировката на канюлата, което показва, че имплантатът е позициониран при върха на канюлата (Фигура 10). **Не избутвайте насила имплантата извън края на канюлата с obturatora.** Трябва да има поне 5 mm между разреза и имплантата, когато имплантатът е позициониран правилно.

Фигура 9

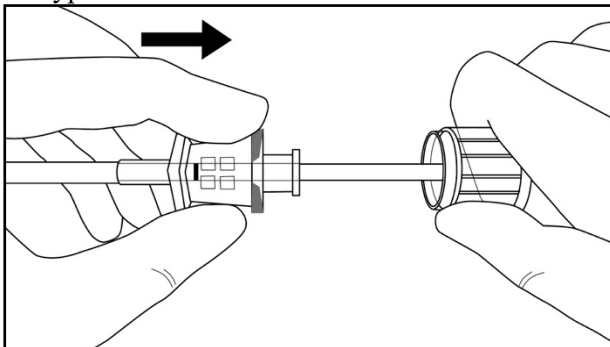


Фигура 10

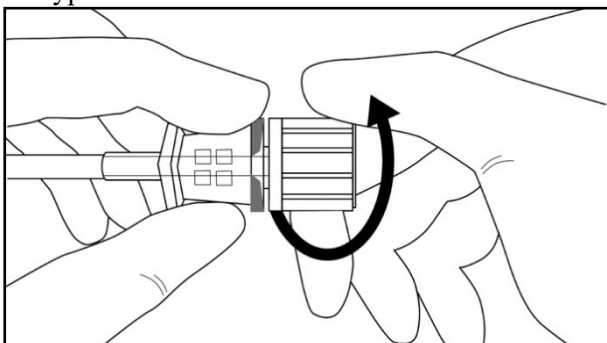


Стъпка 8: Като държите обтуратора на място върху ръката, изтеглете назад канюлата по хода на обтуратора, като оставите имплантата на място (Фигура 11). **Забележка: Не бутайте обтуратора.** Изтеглете канюлата, докато основата ѝ се изравни с обтуратора, след това завъртете обтуратора по посока на часовниковата стрелка, за да се заключи върху канюлата (Фигура 12). Изтеглете назад апликатора, със скосения отрязък, сочещ нагоре, докато дисталната маркировка на канюлата се види при отвора на разреза (с острия връх останал в подкожното пространство).

Фигура 11

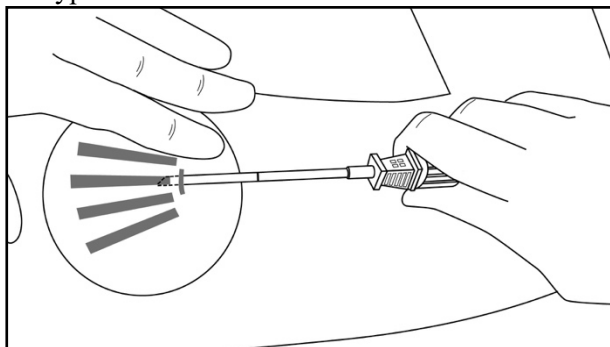


Фигура 12



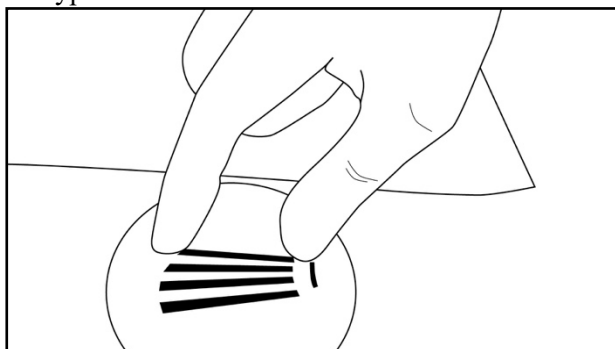
Стъпка 9: Пренасочете апликатора към маркировката на следващия канал, като същевременно стабилизирайте въведения преди това имплантат с показалец, настрани от острия връх (Фигура 13). Следвайте стъпки 6 до 9 за въвеждане на останалите три имплантата през същия разрез.

Фигура 13



Стъпка 10: Проверете наличието на всеки имплантат (с дължина 26,5 mm) чрез палпиране на ръката на пациента веднага след въвеждането, както е показано на Фигура 14. Ако не можете да усетите всеки един от четирите имплантата, или се съмнявате в наличието им, използвайте други методи, за да потвърдите наличието на имплантатите.

Фигура 14



Стъпка 11: Притиснете мястото на разреза за около пет минути, ако е необходимо. Почистете мястото на разреза. Нанесете течен адхезив върху кожните ръбове и оставете да изсъхне, преди да покриете разреза с тънка адхезивна лента, широка около 6 mm (лента тип „бътерфлай“). Поставете малка адхезивна превръзка върху мястото на разреза. Поставете компресивна превръзка със стерилен марлен компрес, за да сведете до минимум кръвонасядането. Инструктирайте пациента, че компресивната превръзка може да се свали след 24 часа, а адхезивната превръзка след три до пет дни, и че трябва да поставя пакет с лед върху ръката за 40 минути на всеки два часа през първите 24 часа, а след това при нужда.

Стъпка 12: Попълнете Сигналната карта на пациента и я дайте на пациента да я съхранява. Също така, сканирайте или напишете подробностите за процедурата по поставяне на имплантатите в медицинския картон на пациента. Посъветвайте пациента как да се грижи правилно за мястото, през което са въведени имплантатите.

Указания за определяне на местоположението на имплантатите преди изваждане

Проверете местоположението на имплантатите чрез палпиране. **Непалпируемите имплантати трябва да се локализируют, преди да се направи опит за изваждане.** В случай на непалпируеми имплантати, изваждането трябва да се извърши при ултразвуково насочване (след тяхното локализиране). Подходящите методи за локализиране включват използване на ултразвуков апарат с линеен високочестотен трансдюсер (10 MHz или повече) или, в случай на неуспешно ултразвуково изследване, ядрено магнитен резонанс (ЯМР). Имплантатите Sixmo не са рентгеноконтрастни и не могат да се видят чрез рентгеново или КТ сканиране. Използването на експлоративна хирургия без познаване на точното местоположение на всички имплантати е силно непрепоръчително.

Принадлежности за изваждане на Sixmo

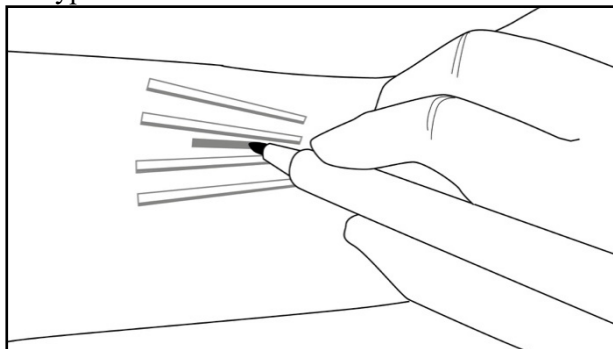
Имплантатите трябва да се изваждат при асептични условия, при което са необходими следните принадлежности:

- маса за преглед, на която пациентът да легне
- поставка за инструменти, покрита със стерилна покривка
- подходящо осветление, като лампа за глава
- стерилно покривало с дупка
- латексови, стерилни ръкавици без талк
- тампон, напоен със спирт
- хирургически маркер
- антисептичен разтвор, като хлорхексидин
- локален анестетик, като лидокаин 1% с адреналин 1:100 000
- спринцовка 5 ml с игла 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- еднозъба пинсета за меки тъкани на Adson
- хемостатична щипка тип „москито“
- два броя X-plant клампи (фиксиращи клампи за вазектомия с пръстен с диаметър 2,5 mm)
- ножица с къси режещи рамена
- водач на игла
- скалпел с острие № 15
- стерилна линия
- стерилен марлен компрес 100×100 mm
- адхезивна превръзка
- компресивна превръзка, широка около 8 cm
- конци, като 4-0 Prolene™ с FS-2 режеща игла (може да са абсорбируеми)

Указания за изваждане на Sixmo

Стъпка 13: Пациентът трябва да легне по гръб, като ръката с имплантатите да е сгъната в лакътя и обърната навън, така че да е разположена до главата. Проверете отново местоположението на имплантатите чрез палпиране. Почистете мястото за изваждане с тампон, напоен със спирт, преди да маркирате кожата. Като използвате хирургически маркер, маркирайте местоположението на имплантатите и местоположението на разреза. Разрезът трябва да се направи успоредно на оста на ръката, между втория и третия имплантат, за достъп до подкожното пространство (Фигура 15).

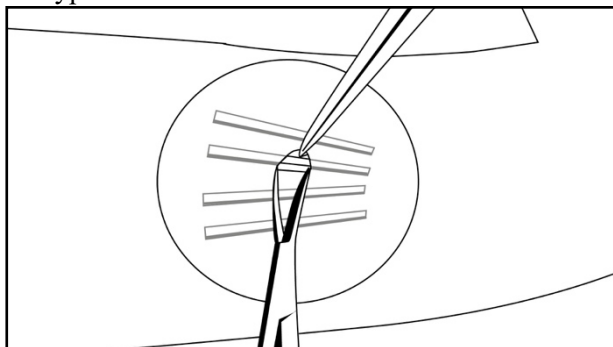
Фигура 15



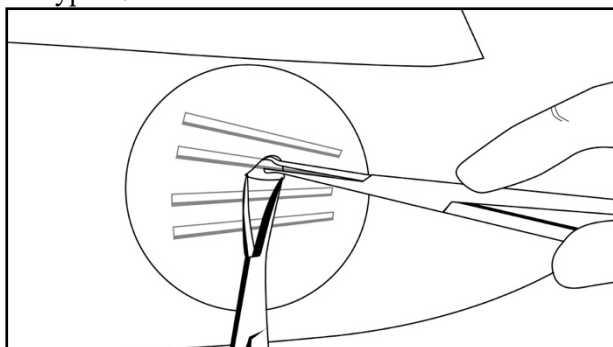
Стъпка 14: Сложете стерилни ръкавици. Като използвате асептична техника, поставете стерилните принадлежности върху стерилното поле на поставката за инструменти. Почистете мястото за изваждане с антисептичен разтвор, като хлорхексидин. Не попивайте и не забърсвайте. Поставете стерилното покривало върху ръката на пациента. Анестезируйте мястото на разреза и подкожното пространство, където са разположени имплантатите (например, като инжектирате 5 до 7 ml лидокаин 1% с адреналин 1:100 000).
ЗАБЕЛЕЖКА: Уверете се, че инжектирате локалния анестетик дълбоко, до центъра на имплантатите; това ефективно ще повдигне имплантатите към кожата, улеснявайки изваждането на имплантатите. След като прецените, че анестезията е достатъчна и ефективна, направете разрез 7 до 10 mm със скалпел, успоредно на оста на ръката, между втория и третия имплантат.

Стъпка 15: Повдигнете ръба на кожата с еднозъбъта пинсета за меки тъкани на Adson и отделете тъканта над и под видимия имплантат, като използвате ножицата с къси режещи рамена или извита хемостатична щипка тип „москито“ (Фигура 16).
Хванете имплантата по средата с X-plant клампата(ите) (Фигура 17) и внимателно изтеглете. Ако имплантатът е капсулиран, или виждате места на срастване, използвайте скалпела, за да отрежете срасналата тъкан и да освободите имплантата.

Фигура 16



Фигура 17



Стъпка 16: След изваждане на всеки един имплантат, уверете се, че целият, дълъг 26,5 mm,

имплантат е изваден, като измерите неговата дължина. Следвайте стъпки 15 и 16 за изваждането на останалите имплантати през същия разрез. Същата техника се използва за изваждане на подаващи се навън или частично отхвърлени имплантати. Използването на експлоративна хирургия без познаване на точното местоположение на всички имплантати е силно не препоръчително.

Стъпка 17: След изваждане на всички имплантати почистете мястото на разреза. Затворете разреза с шев. Поставете адхезивна превръзка върху разреза. Използвайте стерилен марлен компрес и леко притиснете мястото на разреза, за пет минути, за да осигурите хемостаза. Поставете компресивна превръзка със стерилен марлен компрес, за да сведете до минимум кръвонасядането. Инструктирайте пациента, че компресивната превръзка може да се свали след 24 часа, а адхезивната превръзка след три до пет дни. Консултирайте пациента как правилно да полага асептична грижа за раната. Инструктирайте пациента да поставя пакет с лед върху ръката за 40 минути на всеки два часа през първите 24 часа, а след това при нужда. Определете дата и час за посещение за махане на конците.

Стъпка 18: Изхвърлянето на имплантатите Sixmo трябва да бъде съобразено с местните изисквания, тъй като съдържат бупренорфин.

Ако имплантат(и) или част(и) от имплантат(и) не се извадят по време на опит за изваждане, трябва да се направи образно изследване на пациента за локализирането му (им) възможно най-скоро, с последващ опит за изваждане, извършен в деня на локализирането. Ако локализирането и повторният опит за изваждане не се извършат в деня на първоначалния опит за изваждане, в промеждутъка раната трябва да е затворена с шев.