

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sixmo 74,2 mg εμφύτευμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εμφύτευμα περιέχει υδροχλωρική βουπρενορφίνη που ισοδυναμεί με 74,2 mg βουπρενορφίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εμφύτευμα

Λευκό/υπόλευκο έως υποκίτρινο, ραβδόσχημο εμφύτευμα, μήκους 26,5 mm και διαμέτρου 2,4 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sixmo ενδείκνυται για θεραπεία υποκατάστασης για εξάρτηση από οπιοειδή σε κλινικά σταθερούς ενήλικες ασθενείς οι οποίοι απαιτούν όχι περισσότερα από 8 mg/ημέρα υπογλώσσιας βουπρενορφίνης, εντός ενός πλαισίου ιατρικής, κοινωνικής και ψυχολογικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να βρίσκεται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση της εξάρτησης/εθισμού σε οπιοειδείς ουσίες. Η τοποθέτηση και αφαίρεση των εμφυτευμάτων πρέπει να διενεργείται από γιατρό ο οποίος είναι ικανός στη μικροχειρουργική και εκπαιδευμένος για τη διεξαγωγή της διαδικασίας τοποθέτησης και αφαίρεσης. Κατά τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις, όπως η διεξαγωγή επισκέψεων παρακολούθησης του ασθενούς σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς και την κλινική κρίση του θεράποντα γιατρού.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με υπογλώσσια βουπρενορφίνη ή με υπογλώσσια βουπρενορφίνη + ναλοξόνη, πρέπει να βρίσκονται υπό σταθερές δόσεις μεταξύ 2 και 8 mg/ημέρα για τουλάχιστον 30 ημέρες και να θεωρούνται κλινικά σταθεροί από τον θεράποντα επαγγελματία υγείας.

Οι ακόλουθοι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό της κλινικής σταθερότητας και καταλληλότητας για τη θεραπεία με το Sixmo:

- περίοδος χωρίς κατάχρηση οπιοειδών
- σταθερότητα στο περιβάλλον διαβίωσης
- συμμετοχή σε δομημένη δραστηριότητα/εργασία
- συνέπεια στη συμμετοχή στη συνιστώμενη συμπεριφορική θεραπεία/πρόγραμμα στήριξης ομοτίμων
- συνέπεια στη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις επισκέψεων στην κλινική
- ελάχιστη έως καμία επιθυμία ή ανάγκη για κατάχρηση οπιοειδών

- περίοδος χωρίς επεισόδια νοσηλειών (εθισμός ή θέματα ψυχικής υγείας), επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή παρεμβάσεις σε καταστάσεις κρίσεων
- σύστημα κοινωνικής υποστήριξης

Δοσολογία

Το Sixmo πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι είναι ανεκτικοί στα οπιοειδή. Κάθε δόση αποτελείται από τέσσερα εμφυτεύματα, για υποδόρια τοποθέτηση στην εσωτερική πλευρά του μπράτσου.

Τα εμφυτεύματα προορίζονται για να παραμένουν τοποθετημένα για 6 μήνες θεραπείας και παρέχουν συνεχή χορήγηση βουπρενορφίνης. Αφαιρούνται κατά το τέλος του έκτου μήνα.

Θεραπεία

Η υπογλώσσια βουπρενορφίνη πρέπει να διακόπτεται 12 έως 24 ώρες πριν την υποδόρια τοποθέτηση των εμφυτευμάτων.

Κριτήρια για τη χρήση συμπληρωματικής υπογλώσσιας βουπρενορφίνης

Είναι πιθανό ένα υποσύνολο ασθενών να χρειάζεται περιστασιακή υποστήριξη με συμπληρωματική υπογλώσσια βουπρενορφίνη για την επίτευξη πλήρους ελέγχου των συμπτωμάτων στέρησης οπιοειδούς και της έντονης επιθυμίας για χρήση, π.χ. σε περιόδους προσωπικού άγχους ή κρίσης.

Η χορήγηση επιπρόσθετων δόσεων υπογλώσσιας βουπρενορφίνης θα πρέπει να εξετάζεται από τον θεράποντα γιατρό εάν:

- ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα στέρησης, π.χ. εφίδρωση, δακρύρροια, χασμουρητό, ναυτία, έμετο, ταχυκαρδία, υπέρταση, ανόρθωση τριχών, διεσταλμένες κόρες,
- σε περίπτωση αυτοαναφερόμενης από τον ασθενή χρήσης ηρωίνης, χρήσης ή έντονης επιθυμίας για άλλα οπιοειδή ή/και θετικών για οπιοειδή δειγμάτων ούρων.

Παρότι ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται περιστασιακή συμπληρωματική χορήγηση βουπρενορφίνης, δεν πρέπει να παρέχονται στους ασθενείς συνταγές για προϊόντα που περιέχουν υπογλώσσια βουπρενορφίνη για χρήση ανάλογα με τις ανάγκες. Αντ' αυτού, οι ασθενείς που αισθάνονται την ανάγκη για συμπληρωματική χορήγηση θα πρέπει να εξετάζονται και να αξιολογούνται άμεσα.

Κριτήρια διακοπής της θεραπείας

Ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο αφαίρεσης του εμφυτεύματος εάν:

- ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρές ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένης σοβαρής επιταχυνόμενης στέρησης),
- εμφανιστούν σημεία δηλητηρίασης ή υπερδοσολογίας (μύση, κυάνωση των χειλιών, καταστολή, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή),
- ο ασθενής παρουσιάζει έλλειψη αποτελεσματικότητας, όπως αποδεικνύεται από διαρκή συμπτώματα στέρησης τα οποία απαιτούν επαναλαμβανόμενη διαχείριση με υπογλώσσια βουπρενορφίνη.

Διακοπή

Οι ασθενείς οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία με το Sixmo θα πρέπει να επανέρχονται στην προηγούμενη δόση υπογλώσσιας βουπρενορφίνης εντός 12 έως 24 ωρών μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων (δηλ. στη δόση από την οποία μεταφέρθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας με το Sixmo). Η αποσύνδεση της βουπρενορφίνης από τους μ-υποδοχείς οπιοειδών αναμένεται να διαρκέσει αρκετές ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Sixmo, γεγονός το οποίο θα αποτρέψει τα συμπτώματα στέρησης αμέσως μετά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων.

Επανάληψη της θεραπείας

Εάν είναι επιθυμητή η συνέχιση της θεραπείας στο τέλος του πρώτου κύκλου θεραπείας έξι μηνών, μπορεί να χορηγηθεί ένα νέο σετ 4 εμφυτευμάτων μετά την αφαίρεση των παλιών εμφυτευμάτων για έναν πρόσθετο κύκλο θεραπείας έξι μηνών. Η εμπειρία από έναν δεύτερο κύκλο θεραπείας είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη επανεμφύτευση πέρα από τους 12 μήνες. Τα εμφυτεύματα θα πρέπει να εισάγονται στην εσωτερική πλευρά του αντίπλευρου μπράτσου, ακολουθώντας τα βήματα τοποθέτησης παρακάτω για τον εντοπισμό της κατάλληλης θέσης τοποθέτησης.

Τα εμφυτεύματα για επαναληπτική θεραπεία θα πρέπει να εισάγονται υποδορίως όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την αφαίρεση των προηγούμενων εμφυτευμάτων, κατά προτίμηση την ίδια ημέρα. Εάν τα εμφυτεύματα για επαναληπτική θεραπεία δεν εισαχθούν την ίδια ημέρα με την αφαίρεση των προηγούμενων εμφυτευμάτων, τα άτομα θα πρέπει να συντηρούνται σε σταθερή δόση 2 έως 8 mg/ημέρα υπογλώσσιας βουπρενορφίνης, όπως ενδείκνυται κλινικά, μέχρι να λάβει χώρα η επαναληπτική θεραπεία. Η υπογλώσσια βουπρενορφίνη πρέπει να διακόπτεται 12 έως 24 ώρες πριν την τοποθέτηση των τεσσάρων εμφυτευμάτων Sixmo.

Μετά από μία υποδόρια τοποθέτηση σε κάθε μπράτσο (για ένα σύνολο δύο κύκλων θεραπείας), οι περισσότεροι ασθενείς θα πρέπει να επιστρέφουν στην προηγούμενη δόση υπογλώσσιας βουπρενορφίνης (δηλ. στη δόση από την οποία μεταφέρθηκαν στη θεραπεία με το Sixmo) για τη συνέχιση της θεραπείας. Δεν υπάρχουν προοπτικά δεδομένα με το Sixmo πέραν από δύο κύκλους θεραπείας και δεν υπάρχει εμπειρία για την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων σε άλλες θέσεις του άνω άκρου, θέσεις διαφορετικές από το μπράτσο ή την επανατοποθέτηση σε θέσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως.

Ειδικό πληθυσμό

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το Sixmo δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και, συνεπώς, η χρήση του προϊόντος σε αυτόν τον πληθυσμό δεν συνιστάται. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βουπρενορφίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς >65 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δόσολογία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή τα επίπεδα βουπρενορφίνης δεν μπορούν να προσαρμοστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Sixmo αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (ενότητες 4.3, 4.4 και 5.2). Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B) θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας προκαλούμενα από αυξημένα επίπεδα βουπρενορφίνης (μύση, κυάνωση των χειλιών, καταστολή, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή). Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν ηπατική δυσλειτουργία ενώ λαμβάνουν θεραπεία με το Sixmo θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση που αναπτυχθούν συμπτώματα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας, απαιτείται η αφαίρεση των εμφυτευμάτων και η μετάβαση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική αποβολή παίζει σχετικά μικρό ρόλο (περίπου 30%) στη συνολική κάθαρση της βουπρενορφίνης και οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του Sixmo σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sixmo σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το Sixmo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, διότι δεν αντιπροσωπεύει σημαντικό θεραπευτικό όφελος σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Sixmo σε παιδιά από τη γέννηση έως την ηλικία κάτω των 12 ετών για την ένδειξη της θεραπείας υποκατάστασης για εξάρτηση από οπιοειδή καθώς δεν εμφανίζεται στον συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση

Προετοιμασίες για τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Η τοποθέτηση και η αφαίρεση των εμφυτευμάτων πρέπει να λαμβάνουν χώρα σε άσηπτες συνθήκες.
- Ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει σε ύπτια θέση.
- Συνιστάται ο επαγγελματίας υγείας να βρίσκεται σε καθιστή θέση κατά τη διάρκεια ολόκληρης της διαδικασίας τοποθέτησης, έτσι ώστε η θέση τοποθέτησης και η κίνηση της βελόνας κάτω από το δέρμα να μπορεί να είναι ευδιάκριτα ορατά από το πλάι. Μόνο ένας επαγγελματίας υγείας που είναι ικανός στη μικροχειρουργική και εκπαιδευμένος στην τοποθέτηση του Sixmo πρέπει να διενεργεί τη διαδικασία, χρησιμοποιώντας μόνο το εξάρτημα χορήγησης του εμφυτεύματος, με διαθέσιμο το συνιστώμενο τοπικό αναισθητικό.
- Ένα εξάρτημα χορήγησης χρησιμοποιείται για την τοποθέτηση και των τεσσάρων εμφυτευμάτων.
- Σημειώνεται ότι πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις υπερήχου και απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) στο κλινικό κέντρο στο οποίο πραγματοποιείται η τοποθέτηση και αφαίρεση του Sixmo.
- Οι ασθενείς που έχουν αντενδείξεις για MRI δεν θα πρέπει να επιτρέπεται να λάβουν το εμφύτευμα.

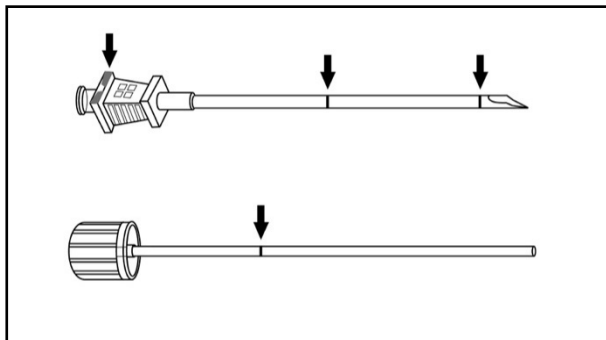
Εξοπλισμός για την υποδόρια τοποθέτηση του Sixmo

Απαιτείται ο ακόλουθος εξοπλισμός για την τοποθέτηση του εμφυτεύματος υπό άσηπτες συνθήκες:

- εξεταστική τράπεζα για να ξαπλώσει ο ασθενής
- στατό εργαλείων καλυμμένο με αποστειρωμένο κάλυμμα
- επαρκής φωτισμός, όπως προβολέας κεφαλής
- αποστειρωμένο οθόνιο
- αποστειρωμένα γάντια από λάτεξ, χωρίς ταλκ
- επίθεμα με αλκοόλη
- χειρουργικός μαρκαδόρος
- αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη
- τοπικό αναισθητικό, όπως λιδοκαΐνη 1% με αδρεναλίνη 1:100.000
- 5 ml σύριγγα με βελόνα 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- λαβίδα ιστού μίας ακίδας Adson
- νυστέρι με λεπίδα αρ. 15
- λεπτή κολλητική ταινία πλάτους περίπου 6 mm (ταινία-πεταλούδα)
- αποστειρωμένη γάζα 100×100 mm
- αυτοκόλλητοι επίδεσμοι
- πιεστικός επίδεσμος πλάτους περίπου 8 cm
- υγρή κόλλα
- 4 εμφυτεύματα Sixmo
- 1 εξάρτημα χορήγησης εμφυτεύματος

Το εξάρτημα χορήγησης εμφυτεύματος (αναλώσιμο) και τα μέρη του παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

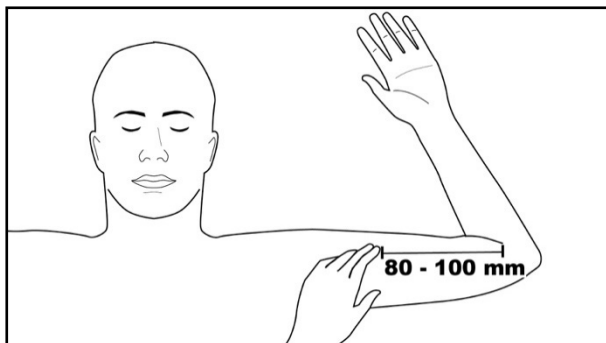
Εικόνα 1



Οδηγίες για την υποδόρια τοποθέτηση του Sixto

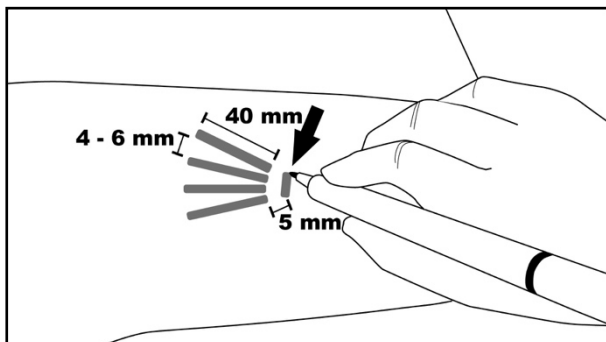
Βήμα 1: Ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει σε ύπτια θέση, με το προοριζόμενο άνω άκρο σε κάμψη αγκώνα και έξω στροφή, έτσι ώστε ο καρπός να βρίσκεται δίπλα στο κεφάλι. Αναγνωρίστε τη θέση τοποθέτησης, η οποία βρίσκεται στην εσωτερική πλευρά του μπράτσου, περίπου 80 έως 100 mm (8 έως 10 cm) πάνω από τον έσω επικόνδυλο, στην αύλακα μεταξύ του δικεφάλου και του τρικεφάλου μυός. Ζητώντας από τον ασθενή να σφίξει τον δικεφαλο μυ μπορεί να διευκολυνθεί η αναγνώριση της θέσης (Εικόνα 2).

Εικόνα 2



Βήμα 2: Καθαρίστε τη θέση τοποθέτησης με ένα επίθεμα με αλκοόλη. Σημειώστε τη θέση τοποθέτησης με τον χειρουργικό μαρκαδόρο. Τα εμφυτεύματα θα εισαχθούν μέσω μιας μικρής υποδόριας τομής 2,5 έως 3 mm. Σημειώστε τις διαδρομές των καναλιών όπου θα εισαχθεί κάθε εμφύτευμα σχεδιάζοντας 4 γραμμές – με κάθε γραμμή να έχει μήκος 40 mm. Τα εμφυτεύματα θα τοποθετηθούν σε στενή κατανομή σχήματος βεντάλιας σε απόσταση 4 έως 6 mm το ένα από το άλλο, με τη βεντάλια να ανοίγει προς τον ώμο (Εικόνα 3).

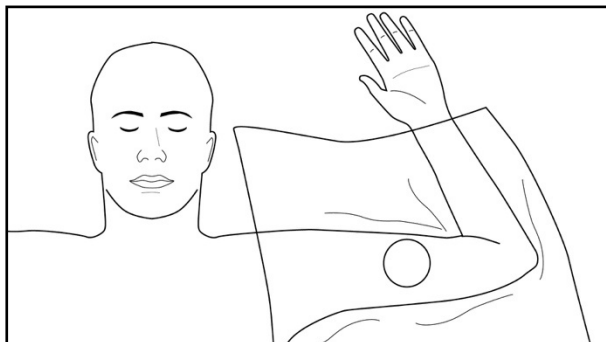
Εικόνα 3



Βήμα 3: Φορέστε αποστειρωμένα γάντια και ελέγξτε τη λειτουργία του εξαρτήματος χορήγησης αφαιρώντας το επιωματικό από τον σωληνίσκο και ξανακλειδώνοντάς το. Καθαρίστε τη θέση τοποθέτησης με αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη. Μη στυπώνετε ή σκουπίζετε. Εφαρμόστε το αποστειρωμένο οθόνιο στο μπράτσο του ασθενούς (Εικόνα 4). Αναισθητοποιήστε την περιοχή τοποθέτησης στη θέση της τομής και ακριβώς κάτω από το δέρμα, κατά μήκος των σχεδιασμένων καναλιών τοποθέτησης, ενίοντας 5 ml λιδοκαΐνης 1% με αδρεναλίνη 1:100.000. Αφού

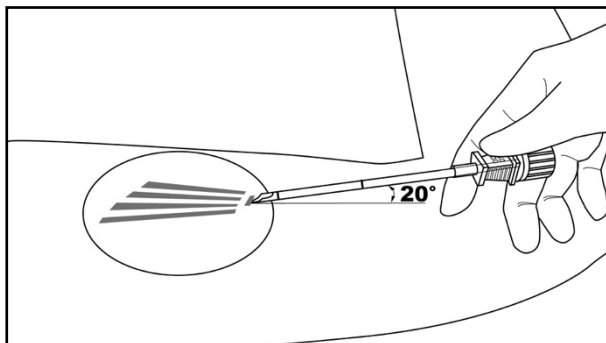
καθοριστεί ότι η αναισθησία είναι επαρκής και αποτελεσματική, διενεργήστε μια ρηχή τομή μήκους 2,5 έως 3 mm στο σημάδι της θέσης τομής.

Εικόνα 4



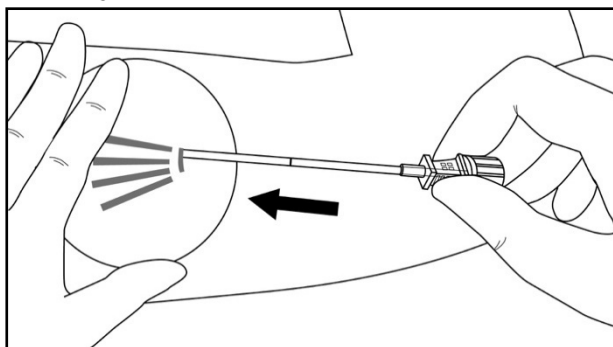
Βήμα 4: Ανασηκώστε την άκρη του ανοίγματος της τομής με τη λαβίδα με ακίδα. Ενώ ασκείτε αντίθετη έλξη στο δέρμα, υπό ελαφρά γωνία (όχι μεγαλύτερη από 20 μοίρες), εισαγάγετε μόνο το άκρο του εξαρτήματος χορήγησης μέσα στον υποδόριο χώρο (βάθος 3 έως 4 mm κάτω από το δέρμα), με τη σήμανση στοπ της άνω πλευράς της λοξότομησης στον σωληνίσκο να κοιτάζει προς τα πάνω και να είναι ορατή με το επιπωματικό τελειώς κλειδωμένο μέσα στον σωληνίσκο (Εικόνα 5).

Εικόνα 5



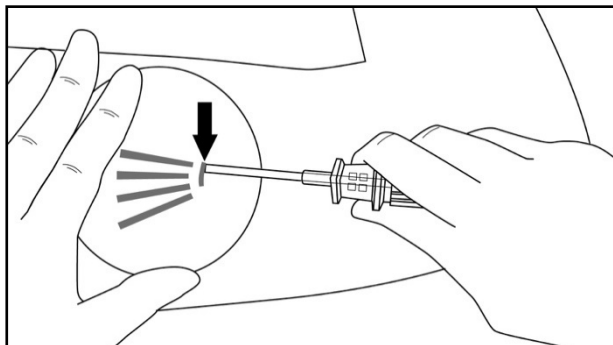
Βήμα 5: Χαμηλώστε το εξάρτημα χορήγησης σε οριζόντια θέση· ανασηκώστε το δέρμα προς τα πάνω με το άκρο του εξαρτήματος χορήγησης, αλλά διατηρήστε τον σωληνίσκο μέσα στον υποδόριο συνδετικό ιστό (Εικόνα 6).

Εικόνα 6

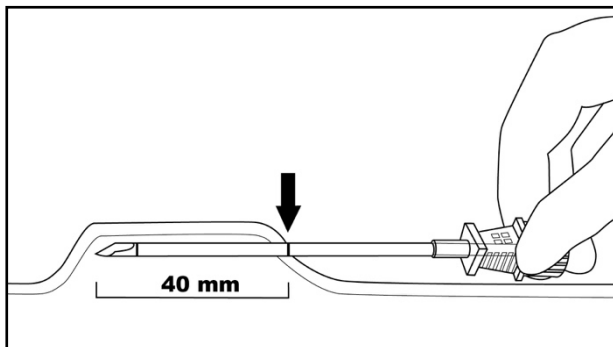


Βήμα 6: Ενώ ανασηκώνετε, προωθήστε απαλά το εξάρτημα χορήγησης υποδορίως κατά μήκος του σημαδιού καναλιού στο δέρμα. Σταματήστε αμέσως μόλις η εγγύς σήμανση στον σωληνίσκο έχει εξαφανιστεί μέσα στην τομή (Εικόνες 7 και 8).

Εικόνα 7

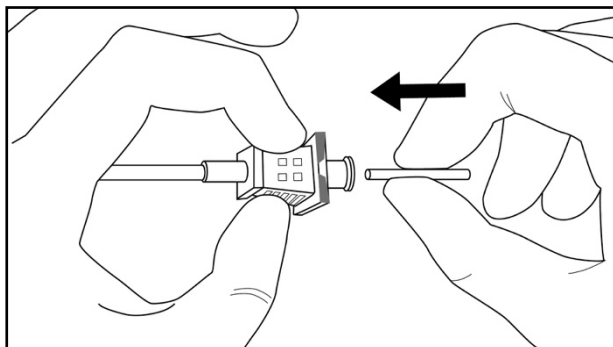


Εικόνα 8

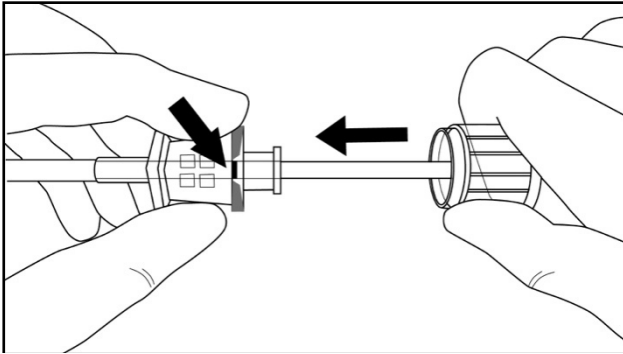


Βήμα 7: Ενώ κρατάτε τον σωληνίσκο στη θέση του, ξεκλειδώστε το επιπωματικό και αφαιρέστε το επιπωματικό. Εισαγάγετε ένα εμφύτευμα μέσα στον σωληνίσκο (Εικόνα 9), επανεισαγάγετε το επιπωματικό και ωθήστε απαλά το επιπωματικό προς τα εμπρός (θα πρέπει να συναντήσετε ήπια αντίσταση) μέχρι η γραμμή στοπ του επιπωματικού να είναι στο ίδιο επίπεδο με τη σήμανση στοπ της άνω πλευράς της λοξότμησης, το οποίο υποδεικνύει ότι το εμφύτευμα βρίσκεται στο άκρο του σωληνίσκου (Εικόνα 10). **Μην πιέζετε με δύναμη το εμφύτευμα πέρα από το άκρο του σωληνίσκου με το επιπωματικό.** Θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 5 mm μεταξύ της τομής και του εμφυτεύματος όταν το εμφύτευμα είναι τοποθετημένο σωστά.

Εικόνα 9

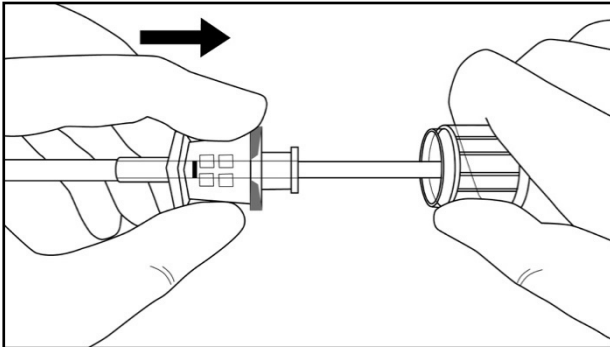


Εικόνα 10

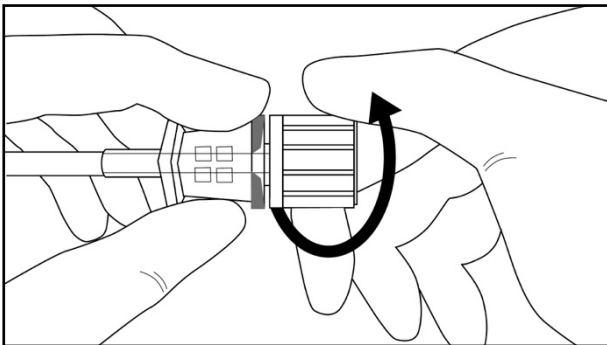


Βήμα 8: Ενώ κρατάτε το επιωματικό στη θέση του στο μπράτσο, αποσύρετε τον σωληνίσκο κατά μήκος του επιωματικού, αφήνοντας το εμφύτευμα στη θέση του (Εικόνα 11). **Σημείωση: Μην ωθείτε το επιωματικό.** Αποσύρετε τον σωληνίσκο μέχρι ο ομφαλός να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το επιωματικό, και στη συνέχεια στρίψτε το επιωματικό δεξιόστροφα για να το κλειδώσετε στον σωληνίσκο (Εικόνα 12). Αποσύρετε το εξάρτημα χορήγησης, με τη λοξότμηση προς τα πάνω, μέχρι η άνω σήμανση του σωληνίσκου να είναι ορατή στο άνοιγμα της τομής (το αιχμηρό άκρο παραμένει μέσα στον υποδόριο χώρο).

Εικόνα 11

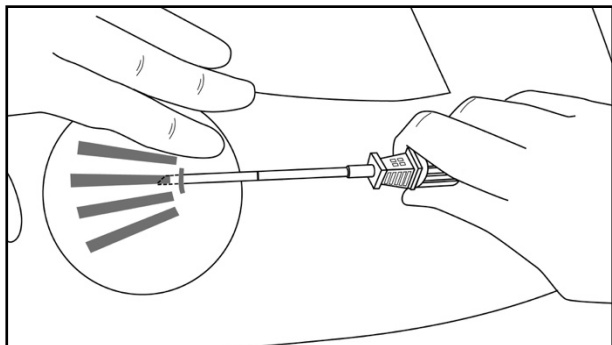


Εικόνα 12



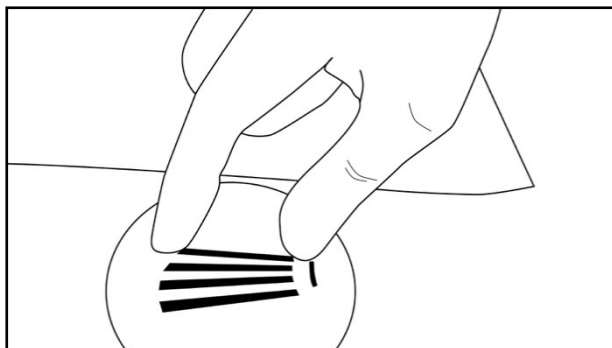
Βήμα 9: Ανακατευθύνετε το εξάρτημα χορήγησης στο επόμενο σημάδι καναλιού, ενώ σταθεροποιείτε το εμφύτευμα που τοποθετήθηκε προηγουμένως με τον δείκτη σας, μακριά από το αιχμηρό άκρο (Εικόνα 13). Ακολουθήστε τα βήματα 6 έως 9 για την τοποθέτηση των υπόλοιπων τριών εμφυτευμάτων μέσω της ίδιας τομής.

Εικόνα 13



Βήμα 10: Επαληθεύστε την παρουσία του κάθε εμφυτεύματος (μήκους 26,5 mm) με ψηλάφηση του μπράτσου του ασθενούς αμέσως μετά την τοποθέτηση, όπως φαίνεται στην Εικόνα 14. Εάν δεν μπορείτε να αισθανθείτε καθένα από τα τέσσερα εμφυτεύματα, ή αμφιβάλλετε για την παρουσία τους, χρησιμοποιήστε άλλες μεθόδους για να επιβεβαιώσετε την παρουσία του εμφυτεύματος.

Εικόνα 14



Βήμα 11: Ασκήστε πίεση στη θέση της τομής για περίπου πέντε λεπτά εάν είναι απαραίτητο. Καθαρίστε τη θέση της τομής. Εφαρμόστε υγρή κόλλα στα όρια του δέρματος και αφήστε να στεγνώσει πριν κλείσετε την τομή με τη λεπτή κολλητική ταινία πλάτους περίπου 6 mm (ταινία-πεταλούδα). Τοποθετήστε έναν μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο επάνω από τη θέση τοποθέτησης. Εφαρμόστε πιεστικό επίδεσμο με αποστειρωμένη γάζα για να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό μώλωπα. Υποδείξτε στον ασθενή ότι ο πιεστικός επίδεσμος μπορεί να αφαιρεθεί μετά από 24 ώρες και ο αυτοκόλλητος επίδεσμος να αφαιρεθεί σε τρεις έως πέντε ημέρες, και ότι θα πρέπει να τοποθετεί παγοκύστη στο μπράτσο για 40 λεπτά κάθε δύο ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, και στη συνέχεια όπως απαιτείται.

Βήμα 12: Συμπληρώστε την Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και δώστε την στον ασθενή για να την έχει. Επίσης, σαρώστε ή εισαγάγετε τις λεπτομέρειες της διαδικασίας του εμφυτεύματος στα ιατρικά αρχεία του ασθενούς. Συμβουλευστε τον ασθενή σχετικά με τη σωστή φροντίδα της θέσης τοποθέτησης.

Οδηγίες εντοπισμού των εμφυτευμάτων πριν την αφαίρεση

Επαληθεύστε τη θέση των εμφυτευμάτων με ψηλάφηση. **Μη ψηλαφήσιμα εμφυτεύματα πρέπει να εντοπίζονται πριν την επιχειρούμενη αφαίρεση.** Στην περίπτωση μη ψηλαφήσιμων εμφυτευμάτων, η αφαίρεση θα πρέπει να διεξάγεται υπό καθοδήγηση με υπέρηχο (μετά τον εντοπισμό τους). Οι κατάλληλες μέθοδοι εντοπισμού περιλαμβάνουν υπέρηχο με μορφοτροπέα γραμμικής συστοιχίας υψηλής συχνότητας (10 MHz ή υψηλότερη) ή, σε περίπτωση που ο υπέρηχος δεν είναι επιτυχής, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI). Τα εμφυτεύματα Sixmo δεν είναι ακτινοσκοπικά και δεν μπορούν να εντοπιστούν μέσω ακτίνων X ή αξονικής τομογραφίας (CT). Διερευνητική χειρουργική επέμβαση χωρίς γνώση της ακριβούς θέσης όλων των εμφυτευμάτων δεν συνιστάται κατηγορηματικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξοπλισμός για την αφαίρεση του Sixto

Τα εμφυτεύματα πρέπει να αφαιρούνται υπό άσηπτες συνθήκες, στο πλαίσιο των οποίων απαιτείται ο ακόλουθος εξοπλισμός:

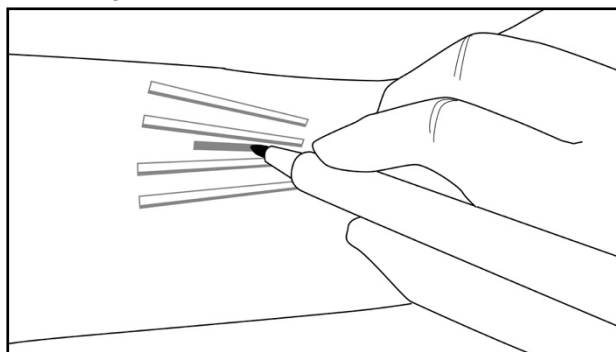
- εξεταστική τράπεζα για να ξαπλώσει ο ασθενής
- στατό εργαλείων καλυμμένο με αποστειρωμένο κάλυμμα
- επαρκής φωτισμός, όπως προβολέας κεφαλής
- αποστειρωμένα οθόνια
- αποστειρωμένα γάντια από λάτεξ, χωρίς ταλκ
- επίθεμα με αλκοόλη
- χειρουργικός μαρκαδόρος
- αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη
- τοπικό αναισθητικό, όπως λιδοκαΐνη 1% με αδρεναλίνη 1:100.000
- 5 ml σύριγγα με βελόνα 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- λαβίδα ιστού μίας ακίδας Adson
- λαβίδα Mosquito
- δύο σφιγκτήρες X-plant (σφιγκτήρες στερέωσης αγγειεκτομής με διάμετρο δακτυλίου 2,5 mm)
- φαλίδι Iris
- οδηγός βελόνας
- νυστέρι με λεπίδα αρ. 15
- αποστειρωμένος χάρακας
- αποστειρωμένη γάζα 100×100 mm
- αυτοκόλλητος επίδεσμος
- πιεστικός επίδεσμος πλάτους περίπου 8 cm
- ράμματα, όπως 4-0 Prolene™ με κόπτουσα βελόνα FS-2 (μπορούν να είναι απορροφήσιμα)

Οδηγίες για την αφαίρεση του Sixto

Βήμα 13: Ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει σε ύπτια θέση, με το άνω άκρο με τα εμφυτεύματα σε κάμψη αγκώνα και έξω στροφή, έτσι ώστε ο καρπός να βρίσκεται δίπλα στο κεφάλι.

Επανεπιβεβαιώστε τη θέση των εμφυτευμάτων με ψηλάφηση. Καθαρίστε τη θέση αφαίρεσης με επίθεμα με αλκοόλη πριν σημειώσετε στο δέρμα. Χρησιμοποιώντας χειρουργικό μαρκαδόρο, σημειώστε τη θέση των εμφυτευμάτων και τη θέση της τομής. Η τομή θα πρέπει να διενεργηθεί παράλληλα στον άξονα του βραχίονα, μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου εμφυτεύματος, για πρόσβαση στον υποδόριο χώρο (Εικόνα 15).

Εικόνα 15



Βήμα 14: Φορέστε αποστειρωμένα γάντια. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, τοποθετήστε τον αποστειρωμένο εξοπλισμό στο στείρο πεδίο του στατό εργαλείων. Καθαρίστε τη θέση αφαίρεσης με αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη. Μη στυπώνετε ή σκουπίζετε. Εφαρμόστε το αποστειρωμένο οθόνιο στο μπράτσο του ασθενούς. Αναισθητοποιήστε τη θέση της τομής και τον υποδόριο χώρο που περιέχει τα εμφυτεύματα (για παράδειγμα, ενίοντας 5 έως 7 ml λιδοκαΐνης 1% με αδρεναλίνη 1:100.000).

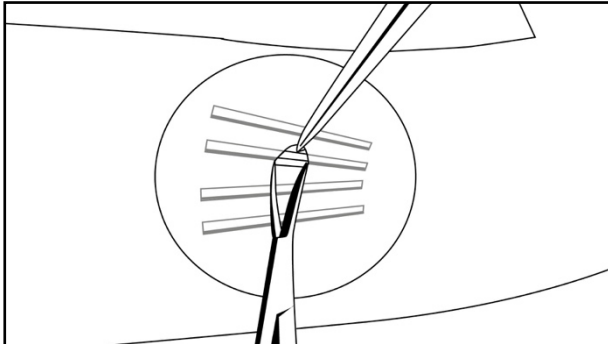
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Βεβαιωθείτε ότι ενίετε το τοπικό αναισθητικό βαθιά στο κέντρο των εμφυτευμάτων· αυτό θα ανασηκώσει τα εμφυτεύματα προς το δέρμα, διευκολύνοντας την αφαίρεση των

εμφυτευμάτων. Αφού καθοριστεί ότι η αναισθησία είναι επαρκής και αποτελεσματική, διενεργήστε μια τομή 7 έως 10 mm με το νυστέρι, παράλληλα στον άξονα του βραχίονα, μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου εμφυτεύματος.

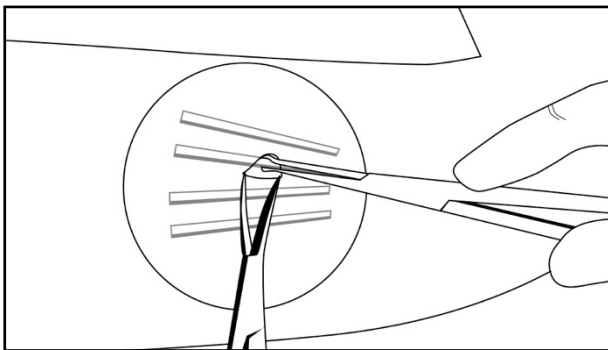
Βήμα 15: Πιάστε και σηκώστε την άκρη του δέρματος με τη λαβίδα ιστού μίας ακίδας Adson και ξεχωρίστε τους ιστούς επάνω και κάτω από το ορατό εμφύτευμα, χρησιμοποιώντας ένα ψαλίδι Iris ή μια κυρτή λαβίδα Mosquito (Εικόνα 16).

Κρατήστε σταθερά το κέντρο του εμφυτεύματος με τον(ους) σφιγκτήρα(ες) X-plant (Εικόνα 17) και ασκήστε ήπια έλξη. Εάν το εμφύτευμα είναι ενθυλακωμένο, ή εάν παρατηρήσετε πτύχωση, χρησιμοποιήστε το νυστέρι για να αφαιρέσετε ένα λεπτό στρώμα του προσκολλημένου ιστού για να απελευθερώσετε το εμφύτευμα.

Εικόνα 16



Εικόνα 17



Βήμα 16: Μετά την αφαίρεση κάθε εμφυτεύματος, επιβεβαιώστε ότι έχει αφαιρεθεί ολόκληρο το εμφύτευμα μήκους 26,5 mm μετρώντας το μήκος του. Ακολουθήστε τα βήματα 15 και 16 για την αφαίρεση των υπόλοιπων εμφυτευμάτων μέσω της ίδιας τομής. Η ίδια τεχνική χρησιμοποιείται για την αφαίρεση εμφυτευμάτων που προεξέχουν ή έχουν εν μέρει εξωθηθεί. Διερευνητική χειρουργική επέμβαση χωρίς γνώση της ακριβούς θέσης όλων των εμφυτευμάτων δεν συνιστάται κατηγορηματικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Βήμα 17: Μετά την αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων, καθαρίστε τη θέση της τομής. Κλείστε την τομή με ράμματα. Τοποθετήστε ένα αυτοκόλλητο επίδεσμο επάνω από την τομή. Χρησιμοποιήστε την αποστειρωμένη γάζα και ασκήστε ήπια πίεση στη θέση της τομής, για πέντε λεπτά, για να διασφαλίσετε την αιμόσταση. Εφαρμόστε πιεστικό επίδεσμο με αποστειρωμένη γάζα για να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό μώλωπα. Υποδείξτε στον ασθενή ότι ο πιεστικός επίδεσμος μπορεί να αφαιρεθεί μετά από 24 ώρες και ο αυτοκόλλητος επίδεσμος να αφαιρεθεί σε τρεις έως πέντε ημέρες. Συμβουλευστε τον ασθενή σχετικά με την κατάλληλη άσηπτη φροντίδα του τραύματος. Υποδείξτε στον ασθενή να τοποθετεί παγοκύστη στο μπράτσο για 40 λεπτά κάθε δύο ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, και στη συνέχεια όπως απαιτείται. Προγραμματίστε ένα ραντεβού για την αφαίρεση των ραμμάτων.

Βήμα 18: Η απόρριψη των εμφυτευμάτων Sixmo θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις, καθώς περιέχουν βουπρενορφίνη.

Εάν κάποιο(α) εμφύτευμα(τα) ή θραύσμα(τα) εμφυτεύματος δεν αφαιρεθεί(ούν) κατά τη διάρκεια μιας προσπάθειας αφαίρεσης, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε απεικόνιση για τον εντοπισμό μόλις είναι εφικτό, με την επακόλουθη προσπάθεια αφαίρεσης να διενεργηθεί την ίδια ημέρα με τον εντοπισμό. Εάν ο εντοπισμός και μια δεύτερη προσπάθεια αφαίρεσης δεν διενεργηθούν την ίδια ημέρα με την αρχική προσπάθεια αφαίρεσης, το τραύμα θα πρέπει ενδιάμεσα να κλείσει με ράμματα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Οξεία μέθη ή τρομώδες παραλήρημα (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών (ναλτρεξόνη, ναλμεφένη) για τη θεραπεία της εξάρτησης από το αλκοόλ ή τα οπιοειδή (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με ιστορικό σχηματισμού χηλοειδών ή υπερτροφικών ουλών δεν πρέπει να υποβάλλονται σε υποδόρια τοποθέτηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που έχουν αντενδείξεις για MRI.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση της θεραπείας

Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν υπνηλία, ιδιαίτερα κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και θα πρέπει να ειδοποιούνται για την πιθανότητα αυτή (βλ. παράγραφο 4.7).

Η θέση τοποθέτησης θα πρέπει να εξετάζεται μία εβδομάδα μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων και τακτικά στη συνέχεια, για σημεία λοίμωξης ή οποιαδήποτε προβλήματα με την επούλωση της πληγής, συμπεριλαμβανομένων ενδείξεων εξώθησης του εμφυτεύματος από το δέρμα, καθώς και κακή χρήση ή κατάχρηση. Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα επισκέψεων για τους περισσότερους ασθενείς ορίζει συχνότητα τουλάχιστον μία φορά μηνιαίως για συνεχιζόμενη συμβουλευτική και ψυχοκοινωνική υποστήριξη.

Σοβαρές επιπλοκές από την τοποθέτηση και αφαίρεση των εμφυτευμάτων

Σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης νευρικής βλάβης και μετανάστευσης με αποτέλεσμα εμβολή και θάνατο, μπορεί να προκύψουν από την ακατάλληλη τοποθέτηση των εμφυτευμάτων στο μπράτσο (βλ. παράγραφο 4.8). Πρόσθετες επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν τοπική μετανάστευση, προβολή, απόρριψη και θραύση του εμφυτεύματος μετά την τοποθέτηση ή κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης. Χειρουργική παρέμβαση είναι απαραίτητη για την αφαίρεση ενός εμφυτεύματος που έχει μεταναστεύσει.

Κατά την υποδόρια τοποθέτηση είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της κατάλληλης τοποθέτησης με ψηλάφηση. Εάν τα εμφυτεύματα τοποθετηθούν υπερβολικά βαθιά (ενδομυϊκά ή μέσα στην περιτονία), μπορεί να προκληθεί νευρικός ή αγγειακός τραυματισμός κατά την τοποθέτηση ή την αφαίρεση.

Λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί στη θέση της τοποθέτησης ή της αφαίρεσης. Η υπερβολική ψηλάφηση σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα λοίμωξης. Η ακατάλληλη αφαίρεση ενέχει κίνδυνο λοίμωξης στη θέση του εμφυτεύματος και θραύση του εμφυτεύματος.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, εμφυτεύματα ή μέρη εμφυτευμάτων δεν ήταν δυνατό να εντοπιστούν και, συνεπώς, δεν αφαιρέθηκαν (βλ. παράγραφο 4.2).

Απόρριψη του εμφυτεύματος

Εάν προκύψει αυθόρμητη απόρριψη του εμφυτεύματος μετά την τοποθέτηση, θα πρέπει να ληφθούν τα ακόλουθα μέτρα:

- Θα πρέπει να προγραμματιστεί ένα ραντεβού για την όσο το δυνατόν ταχύτερη επιστροφή του ασθενούς στον επαγγελματία υγείας.
- Θα πρέπει να υποδεικνύεται στον ασθενή να τοποθετήσει το εμφύτευμα μέσα σε γυάλινο βάζο με καπάκι, να το φυλάξει με ασφάλεια μακριά από άλλους, ιδιαίτερα παιδιά, και να το φέρει στον επαγγελματία υγείας για να καθοριστεί εάν έχει αποβληθεί ολόκληρο το εμφύτευμα. Η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, δυνητικά θανατηφόρα αναπνευστική καταστολή σε παιδιά που εκτεθούν κατά λάθος σε αυτήν.
- Εάν ο ασθενής επιστρέψει το εμφύτευμα που αποβλήθηκε, αυτό θα πρέπει να μετρηθεί για να διασφαλιστεί ότι έχει αποβληθεί ολόκληρο το εμφύτευμα (μήκους 26,5 mm).
- Η θέση της τομής θα πρέπει να επιθεωρείται για λοίμωξη. Σε περίπτωση λοίμωξης, θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη θεραπεία και να καθοριστεί εάν απαιτείται να αφαιρεθούν τα υπόλοιπα εμφυτεύματα.
- Εάν το εμφύτευμα που αποβλήθηκε δεν είναι ακέραιο, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να ψηλαφήσει τη θέση τοποθέτησης για να προσδιορίσει τη θέση τυχόν μερών του εμφυτεύματος. Τα υπολειπόμενα μέρη του εμφυτεύματος θα πρέπει να αφαιρεθούν με χρήση των τεχνικών που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.
- Εάν δεν είναι δυνατή η ψηλάφηση του υπολειπόμενου εμφυτεύματος, θα πρέπει να διενεργηθεί υπέρηχος ή MRI σύμφωνα με τις τεχνικές που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.
- Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να παρακολουθεί προσεκτικά τον ασθενή μέχρι την αντικατάσταση του εμφυτεύματος με σκοπό την αξιολόγηση για στέρηση ή άλλους κλινικούς δείκτες που υποδεικνύουν ότι ενδέχεται να χρειάζεται συμπληρωματική υπογλώσσια βουπρενορφίνη.
- Το(α) εμφύτευμα(τα) αντικατάστασης θα πρέπει να εισάγεται(ονται) στο ίδιο μπράτσο είτε έσω είτε πλευρικά στα *in situ* εμφυτεύματα. Εναλλακτικά, το(α) εμφύτευμα(τα) μπορεί να εισαχθεί στο αντίπλευρο μπράτσο.

Κακή χρήση και εκτροπή

Η βουπρενορφίνη έχει τη δυνατότητα να υποστεί κατάχρηση και είναι επιρρεπής σε παράνομη εκτροπή. Το Sixmo είναι μορφοποιημένο ως σκεύασμα που αποτρέπει την εκτροπή και την κατάχρηση. Ωστόσο, είναι δυνατό να εξαχθεί η βουπρενορφίνη από το εμφύτευμα. Αυτοί οι κίνδυνοι και η σταθερότητα του ασθενούς στη θεραπεία για εξάρτηση από οπιοειδή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό της καταλληλότητας του Sixmo για τον ασθενή.

Η κατάχρηση της βουπρενορφίνης ενέχει κίνδυνο υπερδοσολογίας και θανάτου. Αυτός ο κίνδυνος είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη κατάχρηση βουπρενορφίνης και οιοπνευματωδών και άλλων ουσιών, ιδιαίτερα βενζοδιαζεπινών.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Sixmo θα πρέπει να παρακολουθούνται για καταστάσεις που είναι ενδεικτικές εκτροπής ή εξέλιξης της εξάρτησης από οπιοειδή και συμπεριφορές εθισμού που υποδεικνύουν την ανάγκη για πιο εντατική και δομημένη θεραπεία για χρήση ουσιών.

Εξάρτηση

Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής στον μ (μ)-υποδοχέα οπιοειδών και χρόνια χορήγηση δημιουργεί εξάρτηση του οπιοειδούς τύπου. Μελέτες σε ζώα, καθώς και η κλινική εμπειρία, έχουν δείξει ότι η βουπρενορφίνη μπορεί να δημιουργήσει εξάρτηση, αλλά σε χαμηλότερο επίπεδο από ό,τι ένας πλήρης αγωνιστής, π.χ. η μορφίνη.

Εάν τα εμφυτεύματα δεν αντικατασταθούν αμέσως κατά την αφαίρεση, οι ασθενείς θα πρέπει να συντηρούνται με υπογλώσσια βουπρενορφίνη (2 έως 8 mg/ημέρα), όπως ενδείκνυται κλινικά, μέχρι να συνεχιστεί η θεραπεία με το Sixmo. Οι ασθενείς που επιλέγουν να διακόψουν τη θεραπεία με το Sixmo θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης, εξετάζοντας τη χρήση προοδευτικής μείωσης της δόσης της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης.

Επιτάχυνση συνδρόμου στέρησης οπιοειδούς

Οι ιδιότητες μερικού αγωνιστή οπιοειδών της βουπρενορφίνης μπορεί να επιταχύνει τα σημεία και συμπτώματα στέρησης οπιοειδούς σε άτομα που είναι επί του παρόντος φυσικά εξαρτώμενα από πλήρεις αγωνιστές οπιοειδών – όπως ηρωίνη, μορφίνη ή μεθαδόνη – πριν υποχωρήσουν οι επιδράσεις του πλήρους αγωνιστή οπιοειδών. Επαληθεύστε ότι οι ασθενείς έχουν ολοκληρώσει μια κατάλληλη περίοδο επαγωγής με υπογλώσσια βουπρενορφίνη ή βουπρενορφίνη/ναλοξόνη, ή είναι ήδη κλινικά σταθεροί με βουπρενορφίνη ή βουπρενορφίνη/ναλοξόνη πριν την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναπνευστική καταστολή και καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS)

Έχει αναφερθεί ένας αριθμός περιπτώσεων θανάτου λόγω αναπνευστικής καταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουπρενορφίνη, ιδιαίτερα όταν η βουπρενορφίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες (βλ. παράγραφο 4.5) ή όταν η βουπρενορφίνη δεν χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης. Έχουν επίσης αναφερθεί θάνατοι σε σύνδεση με την ταυτόχρονη χορήγηση βουπρενορφίνης και άλλων κατασταλτικών όπως οιοπνευματώδη, γκαμπαπεντινοειδή (όπως πρεγκαμπαλίνη και γκαμπαπεντίνη) (βλ. παράγραφο 4.5) ή άλλα οπιοειδή. Εάν η βουπρενορφίνη χορηγηθεί σε ορισμένα άτομα εξαρτημένα σε μη οπιοειδή, τα οποία δεν είναι ανεκτικά στις επιδράσεις των οπιοειδών, ενδέχεται να εμφανιστεί θανατηφόρος αναπνευστική καταστολή.

Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άσθμα ή αναπνευστική ανεπάρκεια (π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονική καρδιά (cor pulmonale), μειωμένη αναπνευστική εφεδρεία, υποξία, υπερκαπνία, προϋπάρχουσα αναπνευστική καταστολή ή κυφοσκολίωση [κυρτότητα της σπονδυλικής στήλης η οποία οδηγεί σε πιθανή δύσπνοια]).

Η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ιδιαίτερα όταν λαμβάνεται μαζί με οιοπνευματώδη ή κατασταλτικούς παράγοντες του ΚΝΣ (όπως ηρεμιστικά, κατασταλτικά ή υπνωτικά) (βλ. παράγραφο 4.5).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Sixmo, πρέπει να εξετάζεται το ιατρικό και θεραπευτικό ιστορικό του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μη οπιοειδών ψυχοδραστικών ουσιών, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η θεραπεία με το Sixmo μπορεί να ξεκινήσει με ασφάλεια.

Ηπατίτιδα και ηπατικά συμβάντα

Περιπτώσεις οξείας ηπατικής βλάβης (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) έχουν αναφερθεί με τη δραστική ουσία βουπρενορφίνη σε εξαρτημένα από οπιοειδή άτομα τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και στις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, βλ. παράγραφο 4.8. Το φάσμα των διαταραχών κυμαίνεται από παροδικές ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών έως αναφορές περιπτώσεων ηπατικής ανεπάρκειας, ηπατικής νέκρωσης, ηπατονεφρικού συνδρόμου, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και θανάτου. Σε πολλές περιπτώσεις, η παρουσία προϋπάρχουσας ηπατικής δυσλειτουργίας (γενετική νόσος, διαταραχές των ηπατικών ενζύμων, λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C, κατάχρηση οιοπνευματωδών, ανορεξία, ταυτόχρονη χρήση άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων) και η συνεχιζόμενη χρήση ενέσιμων ναρκωτικών μπορεί να έχει έναν αιτιώδη ή ενισχυτικό ρόλο. Αυτοί οι υποκείμενοι παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της επιβεβαίωσης της κατάστασης ιογενούς ηπατίτιδας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη συνταγογράφηση του Sixmo καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όταν πιθανολογείται ένα ηπατικό συμβάν, απαιτείται αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας, στο πλαίσιο της οποίας θα πρέπει να εξεταστεί εάν θα διακοπεί η θεραπεία με το Sixmo. Εάν η θεραπεία συνεχιστεί, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη με υπογλώσσια βουπρενορφίνη, τα επίπεδα της βουπρενορφίνης στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι υψηλότερα και η ημίσεια ζωή βρέθηκε ότι είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αλλά όχι σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας προκαλούμενα από αυξημένα επίπεδα βουπρενορφίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Το Sixmo αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Θεραπεία του οξέος πόνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sixmo, ενδέχεται να προκύψουν καταστάσεις όπου οι ασθενείς χρειάζονται διαχείριση οξέος πόνου ή αναισθησία. Αντιμετωπίστε αυτούς τους ασθενείς με ένα μη οπιοειδές αναλγητικό όποτε είναι δυνατόν. Οι ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με οπιοειδή για αναλγησία μπορούν να αντιμετωπιστούν με ένα υψηλής συγγένειας πλήρες οπιοειδές αναλγητικό υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας, με ιδιαίτερη προσοχή στην αναπνευστική λειτουργία. Ενδέχεται να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις για αναλγητική δράση. Συνεπώς, υπάρχει υψηλότερη δυνατότητα για τοξικότητα με τη χορήγηση οπιοειδούς. Εάν απαιτείται αγωγή με οπιοειδή ως μέρος αναισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται διαρκώς σε περιβάλλον αναισθησιολογικής φροντίδας από άτομα που δεν συμμετέχουν στη διεξαγωγή της χειρουργικής ή διαγνωστικής διαδικασίας. Η αγωγή με οπιοειδή πρέπει να παρέχεται από επαγγελματίες υγείας που είναι εκπαιδευμένοι στη χρήση αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων και στη διαχείριση των αναπνευστικών επιδράσεων των ισχυρών οπιοειδών, ιδιαίτερα στη δημιουργία και διατήρηση βατού αεραγωγού και υποβοηθούμενου αερισμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική αποβολή μπορεί να παραταθεί, καθώς 30% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται διά της νεφρικής οδού. Οι μεταβολίτες της βουπρενορφίνης συσσωρεύονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αναστολείς του CYP3A

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις βουπρενορφίνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Sixmo πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας εάν συνδυάζεται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αναστολείς πρωτεάσης όπως ριτοναβίρη, νελφίναβιρη ή ινδιναβίρη, ή αντιμυκητιασικά αζόλης όπως κετοκοναζόλη και ιτρακοναζόλη, ή μακρολιδικά αντιβιοτικά). Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να εξετάσει το θεραπευτικό ιστορικό του ασθενούς για ταυτόχρονη χρήση αναστολέων CYP3A4 πριν την έναρξη της θεραπείας με το Sixmo για να καθορίσει την καταλληλότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Γενικές προφυλάξεις σχετικά με τη χορήγηση οπιοειδών

Τα οπιοειδή ενδέχεται να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση σε περιπατητικούς ασθενείς. Τα οπιοειδή ενδέχεται να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η οποία μπορεί να επιφέρει επιληπτικές κρίσεις. Επομένως, τα οπιοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με κάκωση κεφαλής, ενδοκρανιακές βλάβες, άλλες περιπτώσεις κατά τις οποίες μπορεί να εμφανίζεται αυξημένη πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.

Τα οπιοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με υπόταση, υπερτροφία του προστάτη ή στένωση της ουρήθρας.

Η επαγόμενη από τα οπιοειδή μύση, οι αλλαγές του επιπέδου συνείδησης ή οι αλλαγές στην αντίληψη του πόνου ως σύμπτωμα πάθησης μπορεί να επηρεάσουν την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς ή να στρεβλώσουν τη διάγνωση ή την κλινική αγωγή για συνυπάρχουσα νόσο.

Τα οπιοειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μυξοίδημα, υποθυρεοειδισμό ή φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια (π.χ. νόσος του Addison).

Έχει αποδειχθεί ότι τα οπιοειδή αυξάνουν την εσωτερική πίεση του χοληφόρου πόρου και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της χοληφόρου οδού.

Τα οπιοειδή θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς.

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση των επιδράσεων των οπιοειδών, βάσει της εμπειρίας με τη μορφίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Η συγχορήγηση του Sixmo με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, όπως αναστολείς ΜΑΟ, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRI) ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να οδηγήσουν στο σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η θεραπεία με συγχορήγηση άλλων σεροτονινεργικών παραγόντων κρίνεται απαραίτητη κλινικά, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά την αύξηση των δόσεων.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές στην ψυχική κατάσταση, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, νευρομυϊκές ανωμαλίες και/ή συμπτώματα του γαστρεντερικού.

Εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο σεροτονίνης, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Δέρμα

Το Sixmo πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του συνδετικού ιστού (π.χ. σκληρόδερμα) ή ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων με ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*. Το Sixmo αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό σχηματισμού χηλοειδών ή υπερτροφικών ουλών στη θέση όπου πρόκειται να εμφυτευθεί το Sixmo, καθώς είναι πιθανές δυσκολίες στην ανάκτηση του εμφυτεύματος (βλ. παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Sixmo.

Η βουπρενορφίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με:

- Ανταγωνιστές οπιοειδών: η ναλτρεξόνη και η ναλμεφένη μπορούν να αποκλείσουν τις φαρμακολογικές επιδράσεις της βουπρενορφίνης. Η συγχορήγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουπρενορφίνη αντενδείκνυται, λόγω της δυνητικά επικίνδυνης αλληλεπίδρασης που ενδέχεται να επιταχύνει την αιφνίδια εμφάνιση παρατεταμένων και έντονων συμπτωμάτων στέρησης οπιοειδούς (βλ. παράγραφο 4.3).
- Οινοπνευματώδη ποτά ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλκοόλ, καθώς το αλκοόλ αυξάνει την κατασταλτική δράση της βουπρενορφίνης. Το Sixmo αντενδείκνυται σε οξύ αλκοολισμό (βλ. παράγραφο 4.3).

Η βουπρενορφίνη πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά όταν συγχωρηγείται με:

- Βενζοδιαζεπίνες: Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο λόγω της αναπνευστικής καταστολής κεντρικής προέλευσης. Για τον λόγο αυτό, οι δόσεις πρέπει να είναι περιορισμένες και αυτός ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κίνδυνος κακής χρήσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι είναι εξαιρετικά επικίνδυνη η αυτοχορήγηση μη συνταγογραφούμενων βενζοδιαζεπινών κατά τη λήψη του συγκεκριμένου προϊόντος και πρέπει επίσης να γνωρίζουν ότι η χρήση βενζοδιαζεπινών παράλληλα με αυτό το προϊόν θα πρέπει να γίνεται μόνο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού τους (βλ. παράγραφο 4.4).
- Γκαμπαπεντινοειδή: Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο λόγω της αναπνευστικής καταστολής. Για τον λόγο αυτό, οι δοσολογίες πρέπει να παρακολουθούνται στενά και αυτός ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κίνδυνος κακής χρήσης. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν ότι η χρήση γκαμπαπεντινοειδών (όπως η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη) παράλληλα με αυτό το προϊόν θα πρέπει να γίνεται μόνο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού τους (βλ. παράγραφο 4.4).
- Άλλους κατασταλτικούς παράγοντες του ΚΝΣ: Άλλα παράγωγα των οπιοειδών (π.χ. μεθαδόνη, αναλγητικά και αντιβηχικά), ορισμένα αντικαταθλιπτικά, κατασταλτικούς ανταγωνιστές των Η1-υποδοχέων, βαρβιτουρικά, άλλα αγχολυτικά εκτός των βενζοδιαζεπινών, νευροληπτικά, κλονιδίνη και σχετικές ουσίες: αυτοί οι συνδυασμοί αυξάνουν την καταστολή του ΚΝΣ. Το μειωμένο επίπεδο εγρήγορης μπορεί να καταστήσει επικίνδυνη την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.7).
- Οπιοειδή αναλγητικά: Η επίτευξη επαρκούς αναλγησίας ενδέχεται να είναι δύσκολη κατά τη χορήγηση ενός πλήρους αγωνιστή οπιοειδών σε ασθενείς που λαμβάνουν βουπρενορφίνη. Επομένως, υπάρχει η δυνατότητα υπερδοσολογίας με έναν πλήρη αγωνιστή, ιδιαίτερα όταν επιχειρείται η υπερίσχυση έναντι των επιδράσεων μερικού αγωνιστή της βουπρενορφίνης ή όταν παρατηρείται μείωση των επιπέδων της βουπρενορφίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4: Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται σε νορβουπρενορφίνη κυρίως από το CYP3A4· συνεπώς, ενδέχεται να εμφανιστούν πιθανές αλληλεπιδράσεις όταν η βουπρενορφίνη χορηγηθεί ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Οι αναστολείς του CYP3A4 ενδέχεται να αναστείλουν τον μεταβολισμό της βουπρενορφίνης οδηγώντας σε αυξημένη C_{max} και AUC της βουπρενορφίνης και της νορβουπρενορφίνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του CYP (π.χ. ριτοναβίρη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τρολεανδομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, βελφίναβιρη, νεφαζοδόνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, αμιοδαρόνη, αμπρεναβίρη, φουσαμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη και χυμός γκρέιπ-φρουτ) θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας (μύση, κυάνωση των χειλιών, καταστολή, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή). Σε περίπτωση που παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας, απαιτείται η αφαίρεση των εμφυτευμάτων και η μετάβαση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης.
- Ομοίως, οι επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη) μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα λόγω αυξημένου μεταβολισμού της βουπρενορφίνης σε νορβουπρενορφίνη.
- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI): Πιθανή παρόξυνση των επιδράσεων των οπιοειδών, βάσει της εμπειρίας με τη μορφίνη.
- Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αναστολείς MAO, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRI) ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, καθώς ο κίνδυνος για σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, είναι αυξημένος (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βουπρενορφίνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Προς το τέλος της εγκυμοσύνης, η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή στο νεογνό ακόμα και μετά από μικρή περίοδο χορήγησης. Μακροχρόνια χορήγηση βουπρενορφίνης κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης στο νεογνό (π.χ. υπερτονία, νεογνικό τρόμο, νεογνική υπερδιέγερση, μυόκλωνο ή σπασμούς). Το σύνδρομο μπορεί να είναι ηπιότερο και πιο παρατεταμένο από εκείνο από πλήρεις μ-αγωνιστές οπιοειδών βραχείας διάρκειας δράσης. Γενικά, η εμφάνιση του συνδρόμου καθυστερεί αρκετές ώρες έως αρκετές ημέρες μετά τη γέννηση. Η φύση του συνδρόμου μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το ιστορικό χρήσης ναρκωτικών της μητέρας.

Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της βουπρενορφίνης, το ενδεχόμενο παρακολούθησης του νεογνού για αρκετές ημέρες θα πρέπει να εξετάζεται στο τέλος της εγκυμοσύνης, για να αποτραπεί ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής ή συνδρόμου στέρησης σε νεογνά.

Λόγω της έλλειψης ευελιξίας όσον αφορά τις αυξήσεις δόσης και τις αυξημένες δοσολογικές απαιτήσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το Sixmo δεν θεωρείται ότι αποτελεί ιδανική θεραπευτική επιλογή για έγκυες γυναίκες, συνεπώς η θεραπεία με το Sixmo δεν πρέπει να αρχίζει σε έγκυες γυναίκες. Το Sixmo δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sixmo, το όφελος για την ασθενή θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου για το έμβρυο. Γενικά, άλλες θεραπείες/σκευάσματα βουπρενορφίνης θεωρούνται πιο κατάλληλα σε αυτήν την κατάσταση.

Θηλασμός

Η βουπρενορφίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε οι επιδράσεις της/τους στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη να είναι πιθανή. Συνεπώς, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Sixmo.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της βουπρενορφίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βουπρενορφίνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων και μπορεί να επηρεάσει τις πνευματικές και σωματικές ικανότητες που απαιτούνται για την εκτέλεση δυνητικά επικίνδυνων εργασιών όπως η οδήγηση αυτοκινήτου ή ο χειρισμός μηχανημάτων. Αυτό το προϊόν μπορεί να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή καταστολή ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα μετά την τοποθέτηση του Sixmo είναι υψηλότερες κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 έως 48 ωρών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν υπνηλία για έως μία εβδομάδα μετά την υποδόρια τοποθέτηση· συνεπώς, θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την οδήγηση ή τον χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Πριν οδηγήσουν ή χειριστούν επικίνδυνα μηχανήματα, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι εύλογα βέβαιοι ότι το Sixmo δεν επηρεάζει αρνητικά την ικανότητά τους να εκτελούν τέτοιες δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατηγοριοποιήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες του εμφυτεύματος ή μη εμφυτεύματος.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του εμφυτεύματος στις κλινικές μελέτες με το Sixmo ήταν κεφαλαλγία (5,8%), δυσκοιλιότητα (5,5%) και αϋπνία (3,9%). Αυτές είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη βουπρενορφίνη.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θέση του εμφυτεύματος όπως πόνος, κνησμός, αιμάτωμα, αιμορραγία, ερύθημα και ουλή στη θέση του εμφυτεύματος αναφέρθηκαν στο 25,9% και 14,1% των ασθενών στις διπλά τυφλές και στις μελέτες επέκτασης, αντίστοιχα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά για τη βουπρενορφίνη, συμπεριλαμβανομένου του Sixmo, παρατίθενται στον ακόλουθο Πίνακα 1. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενο όρο και συχνότητα MedDRA.

Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατιθέμενες ανά σωματικό σύστημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	συχνές	ιογενής λοίμωξη, βρογχίτιδα**, λοίμωξη**, γρίπη**, φαρυγγίτιδα**, ρινίτιδα**
	όχι συχνές	κυτταρίτιδα, δερματική λοίμωξη, περιαμυγδαλικό απόστημα, εξάνθημα φλυκταινώδες, λοίμωξη των ουροφόρων οδών, αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, λοίμωξη στη θέση του εμφυτεύματος*, απόστημα στη θέση του εμφυτεύματος*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	όχι συχνές	λεμφαδενοπάθεια, ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	συχνές	μειωμένη όρεξη
	όχι συχνές	μη φυσιολογική αύξηση σωματικού βάρους, αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές	αϋπνία, άγχος, εχθρότητα**, νευρικότητα**, παράνοια**
	όχι συχνές	κατάθλιψη, γενετήσια ορμή μειωμένη, διαταραχή του ύπνου, απάθεια, ευφορική συναισθηματική διάθεση, οργασμός μειωμένος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, φαρμακευτική εξάρτηση***, διέγερση***, σκεψη μη φυσιολογική***
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, υπέρτονια**, συγκοπή**
	όχι συχνές	υπαισθησία, ημικρανία, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπερυπνία, παραισθησία, τρόμος
Οφθαλμικές διαταραχές	συχνές	μυδρίαση**
	όχι συχνές	οφθαλμικό έκκριμα, δακρυϊκή διαταραχή, όραση θαμπή
	συχνές	αίσθημα παλμών**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καρδιακές διαταραχές	όχι συχνές	κολπικός πτερυγισμός, βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	συχνές	έξαψη, αγγειοδιαστολή**, υπέρταση**
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	συχνές	βήχας**, δύσπνοια**
	όχι συχνές	αναπνευστική καταστολή, χασμουρητό
Διαταραχές του γαστρεντερικού	συχνές	δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος**, διαταραχή οδόντος**
	όχι συχνές	ξηροστομία, δυσπεψία, μετεωρισμός, αιματοχεσία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	υπεριδρωσία
	όχι συχνές	κρύος ιδρώτας, ξηροδερμία, εξάνθημα, δερματική αλλοίωση, εκχύμωση*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	συχνές	οστικός πόνος**, μυαλγία**
	όχι συχνές	μυϊκοί σπασμοί, δυσφορία των άκρων, μυοσκελετικός πόνος, αυχεναλγία, πόνος των άκρων, σύνδρομο της κροταφογοναθικής άρθρωσης, αρθραλγία***
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	όχι συχνές	δυσκολία στην ούρηση, επιτακτική ούρηση, πολουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	όχι συχνές	δυσμηνόρροια, στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	συχνές	κόπωση, ρίγη, εξασθένιση, πόνος, αιμάτωμα στη θέση του εμφυτεύματος*, πόνος στη θέση του εμφυτεύματος*, κνησμός στη θέση του εμφυτεύματος*, αιμορραγία στη θέση του εμφυτεύματος*, ερύθημα στη θέση του εμφυτεύματος*, ουλή στη θέση του εμφυτεύματος*, θωρακικός πόνος**, αίσθημα κακουχίας***,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		σύνδρομο στέρησης***
	όχι συχνές	οίδημα περιφερικό, δυσφορία, οίδημα προσώπου, αίσθημα κρύου, πυρεξία, οίδημα, οίδημα στη θέση του εμφυτεύματος*, αντίδραση στη θέση του εμφυτεύματος*, απόρριψη εμφυτεύματος*, καθυστερημένη επούλωση*, παραίσθησία στη θέση του εμφυτεύματος*, εξάνθημα στη θέση του εμφυτεύματος*, ουλοποίηση*
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη
	όχι συχνές	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, σωματικό βάρος αυξημένο, αλκαλική φωσφατάση αίματος μειωμένη, αμυλάση αυξημένη, διττανθρακικά αίματος αυξημένα, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, χοληστερόλη αίματος μειωμένη, γλυκόζη αίματος αυξημένη, αιματοκρίτης μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, λιπάση αυξημένη, αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος, μέσο ποσοστό αιμοσφαιρίνης ανά κύτταρο αυξημένο, μέσος κυτταρικός όγκος μη φυσιολογικός, αριθμός μονοκυττάρων αυξημένος, αριθμός ουδετεροφίλων αυξημένος, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, αριθμός ερυθροκυττάρων μειωμένος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές	πόνος από την επέμβαση*, αντίδραση στη θέση ιατρικής πράξης*
	όχι συχνές	επιπλοκή μετά την επέμβαση (*), μώλωπας (*), διάνοιξη τραύματος*, μετανάστευση του εμφυτεύματος***, θραύση εμφυτεύματος***

* Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου στη θέση του εμφυτεύματος

* Παρατηρήθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου στη θέση του εμφυτεύματος και μη εμφυτεύματος

** Αναφέρθηκε με άλλο εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν μόνο βουπρενορφίνης

*** Δεδομένα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου μόνο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών τοποθέτησης και αφαίρεσης των εμφυτευμάτων

Σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης νευρικής βλάβης και μετανάστευσης με αποτέλεσμα εμβολή και θάνατο μπορεί να προκύψουν από την ακατάλληλη τοποθέτηση των εμφυτευμάτων (βλ. παράγραφο 4.4). Στο περιβάλλον μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις όπου τα εμφυτεύματα είχαν μεταναστεύσει τοπικά από τη θέση τοποθέτησης. Σε 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στις κλινικές μελέτες, και σε 1 ασθενή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, τα εμφυτεύματα ή θραύσματα των εμφυτευμάτων δεν ήταν δυνατό να εντοπιστούν και, επομένως, δεν αφαιρέθηκαν στο τέλος της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατηρήθηκαν 7 περιπτώσεις κλινικά σχετικής θραύσης του εμφυτεύματος (δηλ. θραύση σχετιζόμενη με ανεπιθύμητη ενέργεια).

Κίνδυνος απόρριψης

Η ακατάλληλη τοποθέτηση ή λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε προβολή ή απόρριψη. Λίγες περιπτώσεις προβολής ή απόρριψης των εμφυτευμάτων, που αποδίδονται κυρίως σε ακατάλληλη τεχνική τοποθέτησης, αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες με το Sixmo (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Οι εκδηλώσεις της οξείας υπερδοσολογίας βουπρενορφίνης περιλαμβάνουν κόρες δίκην κεφαλής καρφίτσας, καταστολή, υπόταση, αναπνευστική καταστολή και θάνατο.

Θεραπεία

Οι προτεραιότητες είναι η επαναδημιουργία ενός βατού και προστατευμένου αεραγωγού και η έναρξη υποβοηθούμενου αερισμού, εάν χρειάζεται. Πρέπει να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα (συμπεριλαμβανομένου οξυγόνου, αγγειοσυσπαστικών) στη διαχείριση της κυκλοφορικής καταπληξίας και του πνευμονικού οιδήματος, όπως ενδείκνυται. Καρδιακή ανακοπή ή αρρυθμίες απαιτούν προηγμένες τεχνικές ζωτικής υποστήριξης.

Ο ανταγωνιστής των οπιοειδών ναλοξόνη αποτελεί ένα ειδικό αντίδοτο για την αναπνευστική καταστολή που προκαλείται από υπερδοσολογία οπιοειδών. Η ναλοξόνη μπορεί να είναι χρήσιμη στη διαχείριση της υπερδοσολογίας βουπρενορφίνης. Ενδέχεται να είναι απαραίτητες υψηλότερες δόσεις από το κανονικό και επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν τον πιθανό ρόλο και τη συνεισφορά της βουπρενορφίνης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ φαρμακευτικά προϊόντα, αναστολείς του CYP3A4, άλλα οπιοειδή, καθώς και σε περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας, όταν καθορίζεται εάν θα πρέπει να αφαιρεθούν τα εμφυτεύματα (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.5).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, Φάρμακα για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή, κωδικός ATC: N07BC01

Μηχανισμός δράσης

Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής/ανταγωνιστής των οπιοειδών, ο οποίος δεσμεύεται στους μ (μι) και κ (κάππα) υποδοχείς του εγκεφάλου. Η δράση της στη θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή αποδίδεται στις βραδέως αναστρέψιμες ιδιότητές της με τους μ -υποδοχείς, οι οποίες μετά από ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ελαχιστοποιούν την ανάγκη για χρήση άλλων οπιοειδών. Κατά τη διάρκεια των κλινικών φαρμακολογικών μελετών σε εξαρτώμενους από τα οπιοειδή ασθενείς, η βουπρενορφίνη δείχνει αποτελέσματα ανώτατου ορίου σε έναν αριθμό φαρμακοδυναμικών παραμέτρων και παραμέτρων ασφάλειας. Έχει ένα σχετικά ευρύ θεραπευτικό παράθυρο ως συνέπεια των ιδιοτήτων μερικού αγωνιστή/ανταγωνιστή που διαθέτει, το οποίο εξασθενίζει την καταστολή της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμφυτευμάτων βουπρενορφίνης διερευνήθηκε σε 3 διπλά τυφλές κλινικές μελέτες Φάσης 3 στις οποίες ένα σύνολο 309 ασθενών έλαβαν θεραπεία με το Sixmo για έως 6 μήνες (1 κύκλος εμφυτεύματος). Από τους 309 ασθενείς, οι 107 έλαβαν θεραπεία για 6 επιπλέον μήνες στις μελέτες επέκτασης (δηλ. για 2 κύκλους εμφυτεύματος).

Η επίδειξη της αποτελεσματικότητας βασίζεται κυρίως στη μελέτη PRO-814, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-IV-TR για εξάρτηση από τα οπιοειδή και οι οποίοι ήταν κλινικά σταθεροποιημένοι με υπογλώσσια βουπρενορφίνη. Σε αυτήν τη μελέτη, περίπου 75% των ασθενών ανέφεραν συνταγογραφούμενα οπιοειδή ως το κύριο οπιοειδές κατάχρησης, ενώ 21% των ασθενών ανέφερε την ηρωίνη ως το κύριο οπιοειδές κατάχρησης. Η διάρκεια του εμφυτεύματος ήταν 24 εβδομάδες. Σε αυτήν τη μελέτη εντάχθηκαν 84 ασθενείς στην ομάδα του Sixmo και 89 ασθενείς στην ομάδα της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης, με διάμεση ηλικία (εύρος) 36 (21 έως 63) ετών και 37 (22 έως 64) ετών στις ομάδες του Sixmo και της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης, αντίστοιχα. Σε αυτήν τη διπλά τυφλή και διπλού εικονικού φαρμάκου μελέτη, οι ασθενείς που συντηρούνταν με δόσεις υπογλώσσιας βουπρενορφίνης 8 mg/ημέρα ή λιγότερο μεταφέρθηκαν στα 4 εμφυτεύματα Sixmo (και ημερήσιο υπογλώσσιο εικονικό φάρμακο), ή υπογλώσσια βουπρενορφίνη 8 mg/ημέρα ή λιγότερο (και 4 εμφυτεύματα εικονικού φαρμάκου). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ανταποκριθέντων, οριζόμενη ως οι ασθενείς με όχι περισσότερο από 2 από τους 6 μήνες αποδείξεις παράνομης χρήσης οπιοειδών με βάση ένα σύνθετο των αποτελεσμάτων ούρων και αυτοαναφοράς. Το καταληκτικό σημείο θεωρήθηκε ότι είναι κλινικής σημασίας στη στοχευόμενη ένδειξη. Το Sixmo καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερο από την υπογλώσσια βουπρενορφίνη, με την αναλογία των ανταποκριθέντων να είναι 87,6% στην ομάδα της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης και 96,4% στην ομάδα του Sixmo. Επιπλέον, μετά την τεκμηρίωση της μη κατωτερότητας, ελέγχθηκε και τεκμηριώθηκε η ανωτερότητα του Sixmo έναντι της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης ($p=0,034$). Η διατήρηση στη θεραπεία ήταν υψηλή, με το 96,4% των ασθενών στο Sixmo και το 94,4% των ασθενών στην υπογλώσσια βουπρενορφίνη να ολοκληρώνουν τη μελέτη.

Δύο επιπρόσθετες τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3 παρέχουν υποστηρικτικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) (Μελέτες PRO-805 και PRO-806). Και στις δύο μελέτες, ενήλικες ασθενείς με εξάρτηση από τα οπιοειδή οι οποίοι ήταν νεοθεραπευόμενοι με βουπρενορφίνη υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί 24 εβδομάδες με 4 Sixmo ή 4 εμφυτεύματα εικονικού φαρμάκου. Ασθενείς οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονταν επαρκώς με τη δόση των 4 εμφυτευμάτων μπορούσαν να λάβουν ένα πέμπτο εμφύτευμα. Η μελέτη PRO-806 συμπεριλάμβανε ένα σκέλος συγκριτικού φαρμάκου ανοικτής επισήμανσης με υπογλώσσια βουπρενορφίνη (12 έως 16 mg/ημέρα). Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες

επιτρεπόταν να χρησιμοποιήσουν συμπληρωματική υπογλώσσια βουπρενορφίνη για τον έλεγχο πιθανών συμπτωμάτων στέρησης/έντονης επιθυμίας σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε αυτές τις μελέτες παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ασθενών στις μελέτες PRO-805 και PRO-806

	Μελέτη PRO-805		Μελέτη PRO-806		
	Sixmo N=108	Εικονικό φάρμακο N=55	Sixmo N=114	Εικονικό φάρμακο N=54	υπογλώσσια βουπρενορφίνη N=119
Διάμεση ηλικία (εύρος), έτη	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Κύριο οπιοειδές κατάχρησης, n (%)					
Ηρωίνη	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Συνταγογραφούμενα οπιοειδή	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* Για 1 ασθενή (0,8%), το κύριο οπιοειδές κατάχρησης ήταν «άλλο».

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν η αθροιστική συνάρτηση κατανομής (CDF) του ποσοστού των δειγμάτων ούρων που ήταν αρνητικά για παράνομα οπιοειδή (όπως αξιολογήθηκε μέσω τοξικολογικών αναλύσεων ούρων τρεις φορές την εβδομάδα και την αυτοαναφερόμενη από τον ασθενή χρήση οπιοειδών).

Στη μελέτη PRO-805, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η CDF του ποσοστού των δειγμάτων ούρων που ήταν αρνητικά για παράνομα οπιοειδή κατά τις εβδομάδες 1 έως 16, ενώ η CDF κατά τις εβδομάδες 17 έως 24 αξιολογήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

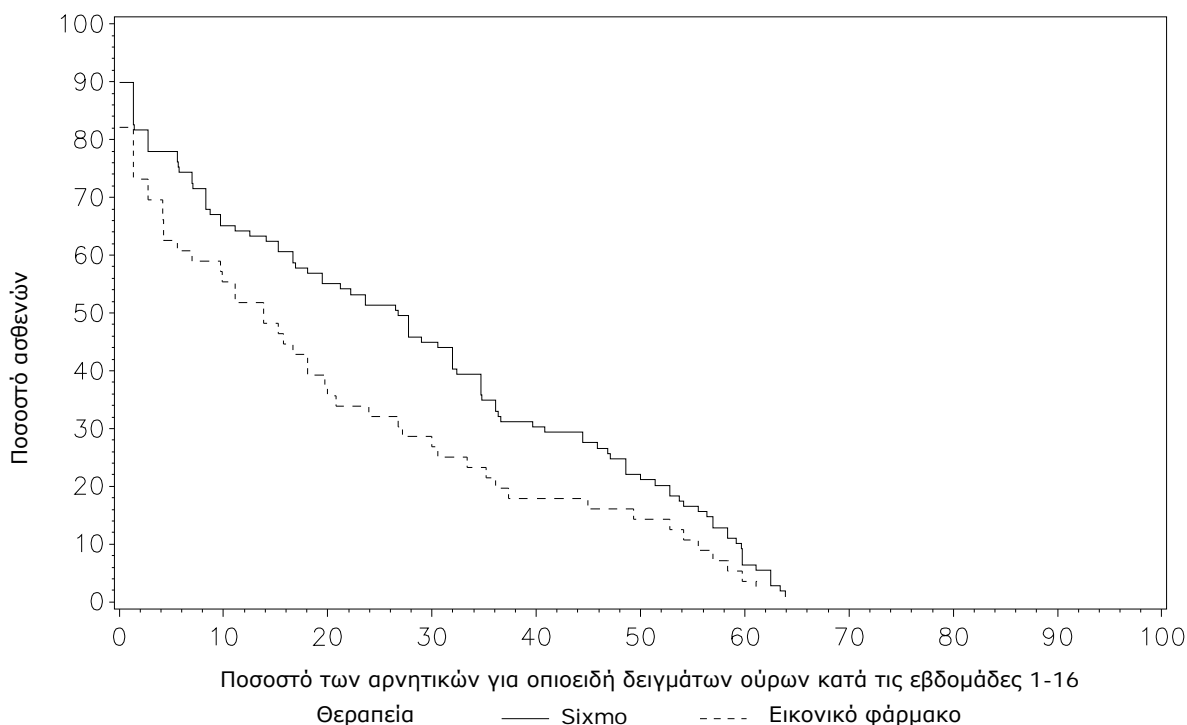
Πίνακας 3: Ποσοστό των αρνητικών για οπιοειδή δειγμάτων ούρων για τις εβδομάδες 1 έως 16 και τις εβδομάδες 17 έως 24, μελέτη PRO-805 (ITT)

Ποσοστό αρνητικών αποτελεσμάτων	Sixmo N=108	Εικονικό φάρμακο N=55
Εβδομάδες 1 έως 16		
Μέσος (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
CI του μέσου	34,18, 46,68	20,33, 36,26
Διάμεσος (εύρος)	40,7 (0, 98)	20,8 (0, 92)
Εβδομάδες 17 έως 24		
Μέσος (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
CI του μέσου	22,41, 35,66	4,33, 17,12
Διάμεσος (εύρος)	4,4 (0, 100)	0,0 (0, 92)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ITT=με πρόθεση θεραπείας, N=αριθμός ατόμων, SE=τυπικό σφάλμα

Στην ανάλυση της CDF (εβδομάδες 1 έως 16), παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών ($p=0,0361$), η οποία ήταν υπέρ του Sixmo.

Εικόνα 1: Αθροιστική συνάρτηση κατανομής του ποσοστού των αρνητικών για οπιοειδή δειγμάτων ούρων κατά τις εβδομάδες 1-16, μελέτη PRO-805 (ITT)



ITT=με πρόθεση θεραπείας

Η βουπρενορφίνη δεν συμπεριλήφθηκε στις αξιολογήσεις τοξικολογικών αναλύσεων ούρων.

Η μελέτη PRO-806 είχε δύο συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, τα οποία ήταν η CDF του ποσοστού των δειγμάτων ούρων που ήταν αρνητικά για παράνομα οπιοειδή για τις εβδομάδες 1 έως 24 στις ομάδες Sixmo και εικονικού φαρμάκου (συν-πρωτεύον 1), και η CDF του ποσοστού των δειγμάτων ούρων που ήταν αρνητικά για παράνομα οπιοειδή για τις εβδομάδες 1 έως 24 στις ομάδες Sixmo και εικονικού φαρμάκου, με συμπλήρωση των ελλείπων στοιχείων βάσει των αυτοαναφερόμενων δεδομένων χρήσης παράνομων ναρκωτικών (συν-πρωτεύον 2).

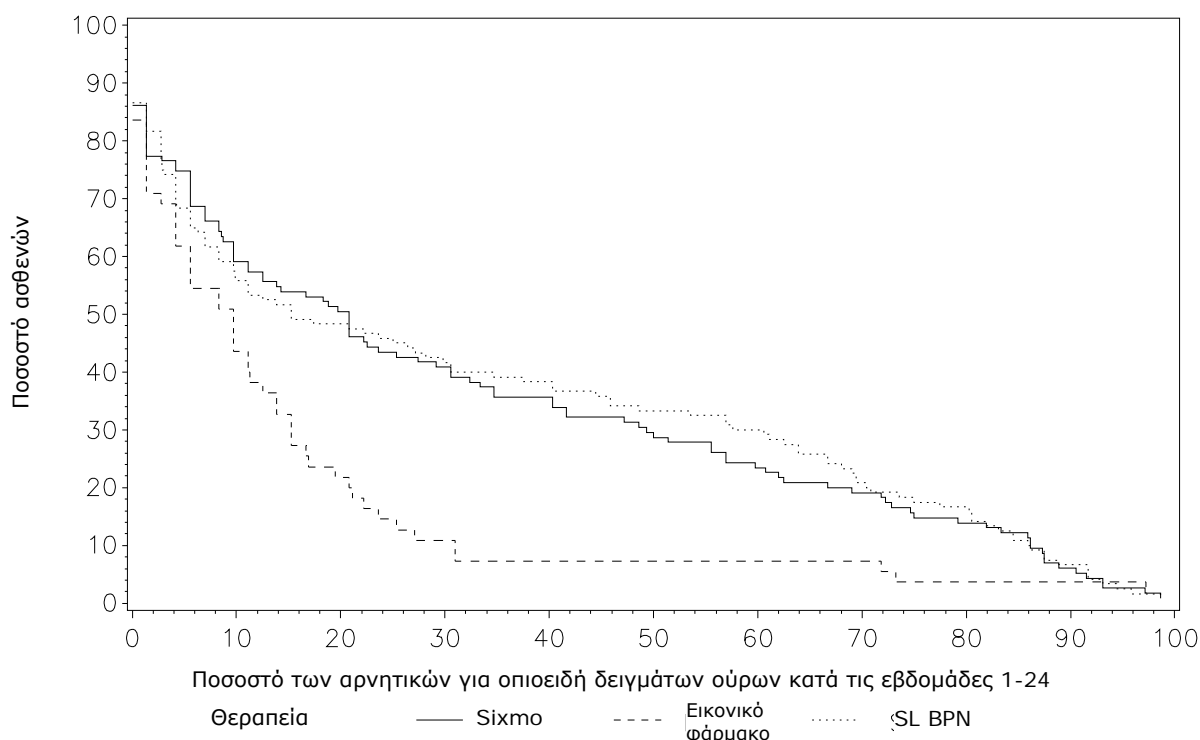
Πίνακας 4: Ποσοστό των αρνητικών για οπιοειδή δειγμάτων ούρων για τις εβδομάδες 1 έως 24, μελέτη PRO-806 (ITT)

Ποσοστό αρνητικών αποτελεσμάτων	Sixmo N=114	Εικονικό φάρμακο N=54	Υπογλώσσια βουπρενορφίνη N=119
Μέσος (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
CI του μέσου	25,33, 37,09	8,27, 18,55	27,33, 39,62
Διάμεσος (εύρος)	20,28 (0,0, 98,6)	9,03 (0,0, 97,3)	16,33 (0,0, 98,6)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, ITT=με πρόθεση θεραπείας, N=αριθμός ατόμων, SE=τυπικό σφάλμα

Στην ανάλυση της CDF (συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο 1), παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών ($p < 0,0001$), η οποία ήταν υπέρ του Sixmo.

Εικόνα 2: Αθροιστική συνάρτηση κατανομής του ποσοστού των αρνητικών για οπιοειδή δειγμάτων ούρων κατά τις εβδομάδες 1-24 (συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο 1), μελέτη PRO-806 (πληθυσμός ITT)



ITT=με πρόθεση θεραπείας, SL BPN=υπογλώσσια βουπρενορφίνη

Η βουπρενορφίνη δεν συμπεριλήφθηκε στις αξιολογήσεις τοξικολογικών αναλύσεων ούρων.

Τα αποτελέσματα CDF για το συν-πρωτεύον καταληκτικό σημείο 2 ήταν κατά βάση τα ίδια με εκείνα για το καταληκτικό σημείο 1 ($p < 0,0001$).

Ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη PRO-806 ήταν η διαφορά στις αναλογίες των δειγμάτων ούρων που ήταν αρνητικά για οπιοειδή για 24 εβδομάδες για το Sixmo έναντι της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης. Παρά τη χρήση ενός σκέλους συγκριτικού φαρμάκου ανοικτής επισήμανσης, αυτό το καταληκτικό σημείο θεωρείται ισχυρό, καθώς βασίζεται σε τοξικολογικές αναλύσεις ούρων. Σε αυτήν την ανάλυση, το ποσοστό των αρνητικών για οπιοειδή δειγμάτων ούρων στην ομάδα της υπογλώσσιας βουπρενορφίνης ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με τα αποτελέσματα στην ομάδα του Sixmo (33% έναντι 31%), και καταδείχθηκε η μη κατωτερότητα του Sixmo ως προς την υπογλώσσια βουπρενορφίνη.

Στις μελέτες PRO-805 και PRO-806, το 62,0% και 39,5% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Sixmo απαιτήσαν συμπληρωματική SL βουπρενορφίνη. Οι μέσες δόσεις ανά εβδομάδα στους ασθενείς στο Sixmo στις μελέτες PRO-805 και PRO-806 ήταν 5,16 mg και 3,16 mg, με σχετικά χαμηλό μέσο αριθμό ημερών χρήσης ανά εβδομάδα 0,45 και 0,31, αντίστοιχα. Σε καθεμία από τις δύο μελέτες, η αναλογία των ατόμων που απαιτήσαν συμπληρωματική SL BPN ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου από ό,τι στην ομάδα του Sixmo (90,9% και 66,7% των ατόμων, με μέσο αριθμό ημερών χρήσης ανά εβδομάδα 2,17 και 1,27 στις μελέτες PRO-805 και PRO-806, αντίστοιχα).

Η διατήρηση στη θεραπεία ήταν υψηλή στις ομάδες του Sixmo με το 65,7% και 64,0% των ασθενών να ολοκληρώνουν τις μελέτες PRO-805 και PRO-806, αντίστοιχα.

Η πλειονότητα των ασθενών (γύρω στο 80%) και στις δύο μελέτες αντιμετωπίστηκε επαρκώς με 4 εμφυτεύματα· γύρω στο 20% των ασθενών απαιτήσαν αύξηση της δόσης με ένα πέμπτο εμφύτευμα.

Σε ένα υποσύνολο ασθενών, τα εμφυτεύματα Sixmo έσπασαν κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης των εμφυτευμάτων. Τα ποσοστά θραύσης μειώθηκαν στις μελέτες με χρήση της τρέχουσας τεχνικής και εκπαίδευσης. Γενικά, η θραύση δεν θεωρήθηκε ως ανησυχία ασφάλειας για τον ασθενή από τον ερευνητή.

Πίνακας 5: Θραύση εμφυτεύματος στις διπλά τυφλές μελέτες Φάσης 3 του Sixmo

	Τρέχουσα τεχνική και εκπαίδευση		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Αριθμός (%) σπασμένων εμφυτευμάτων	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Αριθμός (%) ασθενών με σπασμένο(α) εμφύτευμα(τα)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N=αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα.

Μη λευκός πληθυσμός

Η κλινική εμπειρία με το Sixmo σε μη λευκούς ασθενείς είναι επί του παρόντος περιορισμένη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Sixmo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία συντήρησης εξάρτησης από οπιοειδή (βλέπε παράγραφο 4.2).

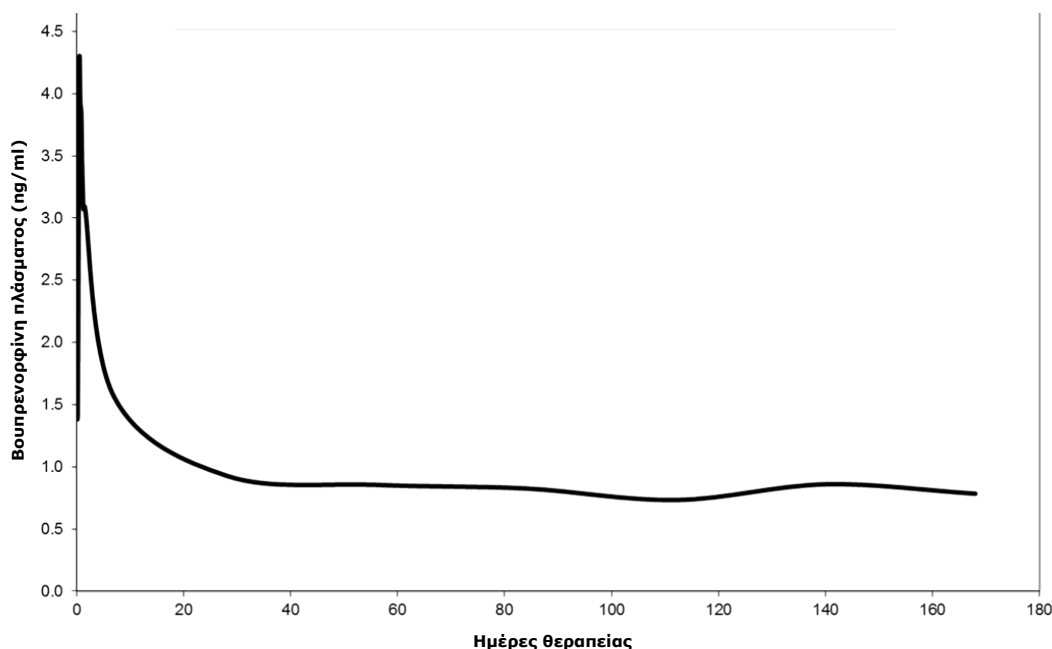
5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ΦΚ του Sixmo αξιολογήθηκε σε εξαρτημένους από οπιοειδή ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Sixmo στις μελέτες TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 και PRO-811. Πριν την είσοδο στις μελέτες οξείας χορήγησης PRO-805, PRO-806, PRO-810 και TTP-400-02-01, οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες, με μέτρια έως σοβαρή εξάρτηση από τα οπιοειδή. Στην πλειονότητα των ασθενών, η ηρωίνη ήταν το κύριο οπιοειδές χρήσης. Μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος, παρατηρήθηκε μια αρχική αιχμή της βουπρενορφίνης και ο διάμεσος T_{max} συνέβη στις 12 ώρες μετά την τοποθέτηση. Μετά την αρχική αιχμή της βουπρενορφίνης, οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα μειώθηκαν αργά και οι συγκεντρώσεις βουπρενορφίνης σταθεροποιημένης κατάστασης επιτεύχθηκαν περίπου κατά την εβδομάδα 4. Οι μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της βουπρενορφίνης στο πλάσμα ήταν συνεπείς σε όλες τις κλινικές μελέτες, περίπου στα 0,5 έως 1 ng/ml (με τη δόση 4 εμφυτευμάτων) και διατηρήθηκαν για περίπου 20 εβδομάδες (εβδομάδα 4 έως εβδομάδα 24) σε μια περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, μια μικρή μείωση στις συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης καταγράφηκε επίσης μεταξύ της εβδομάδας 4 και της εβδομάδας 24. Γενικά, οι συγκεντρώσεις ήταν συγκρίσιμες με την κατώτατη συγκέντρωση βουπρενορφίνης των 8 mg ανά ημέρα υπογλώσσιας βουπρενορφίνης.

Οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα μετά το Sixmo παρουσιάζονται στην Εικόνα 3. Οι μέσες συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα μέχρι την ημέρα 28 βασίζονται στα δεδομένα από τη μελέτη σχετικής βιοδιαθεσιμότητας PRO-810 (η οποία είχε εντατική ΦΚ δειγματοληψία), ενώ οι συγκεντρώσεις μετά την ημέρα 28 βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες PRO-805, PRO-806, PRO-807 και PRO-811.

Εικόνα 3: Συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα μετά την τοποθέτηση του Sixmo (οι συγκεντρώσεις μέχρι την ημέρα 28 βασίζονται στη μελέτη PRO-810, ενώ οι συγκεντρώσεις μετά την ημέρα 28 βασίζονται στις μελέτες PRO-805, PRO-806, PRO-807 και PRO-811)



Κατανομή

Η βουπρενορφίνη συνδέεται κατά περίπου 96% σε πρωτεΐνες, κυρίως στην άλφα- και βήτα-σφαιρίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η βουπρενορφίνη υπόκειται σε N-απαλκυλίωση στον κύριο φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη νορβουπρενορφίνη και επακόλουθη γλυκουρονιδίωση. Ο σχηματισμός της νορβουπρενορφίνης βρέθηκε αρχικά να πραγματοποιείται από το CYP3A4· μετέπειτα μελέτες επίσης κατέδειξαν τη συμμετοχή του CYP2C8. Τόσο η βουπρενορφίνη όσο και η νορβουπρενορφίνη μπορούν να υποστούν περαιτέρω γλυκουρονιδίωση από τις UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσες.

Αποβολή

Μια μελέτη ισοζυγίων μάζας της βουπρενορφίνης κατέδειξε πλήρη ανάκτηση της ραδιοσήμανσης στα ούρα (30%) και στα κόπρανα (69%) που συλλέχθηκαν έως 11 ημέρες μετά τη χορήγηση. Σχεδόν όλη η δόση ανακτήθηκε όσον αφορά τη βουπρενορφίνη, τη νορβουπρενορφίνη και δύο μη αναγνωρισμένους μεταβολίτες της βουπρενορφίνης. Στα ούρα, η περισσότερη βουπρενορφίνη και νορβουπρενορφίνη ήταν συζευγμένη (βουπρενορφίνη: 1% ελεύθερη και 9,4% συζευγμένη, νορβουπρενορφίνη: 2,7% ελεύθερη και 11% συζευγμένη). Στα κόπρανα, σχεδόν όλη η βουπρενορφίνη και νορβουπρενορφίνη ήταν ελεύθερη (βουπρενορφίνη: 33% ελεύθερη και 5% συζευγμένη, νορβουπρενορφίνη: 21% ελεύθερη και 2% συζευγμένη).

Η βουπρενορφίνη έχει μέση ημίσεια ζωή αποβολής από το πλάσμα που κυμαίνεται από 24 έως 48 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Sixmo δεν έχει μελετηθεί. Η βουπρενορφίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ και αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα βρέθηκαν να είναι υψηλά σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Το Sixmo αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική αποβολή παίζει σχετικά μικρό ρόλο (περίπου 30%) στη συνολική κάθαρση της βουπρενορφίνης και οι συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης στο πλάσμα δεν αυξήθηκαν σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης του Sixmo για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες με το Sixmo δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών· συνεπώς η χρήση του προϊόντος σε αυτόν τον πληθυσμό δεν συνιστάται. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βουπρενορφίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς >65 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ένα τυπικό σύνολο δοκιμασιών γονοτοξικότητας που διενεργήθηκαν σε εκχυλίσματα εμφυτευμάτων Sixmo και εικονικού φαρμάκου αιθυλενο-οξικού βινυλεστέρα (EVA) ήταν αρνητικό. Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία δεν υποδεικνύουν γονοτοξικές ιδιότητες της βουπρενορφίνης.

Δεν υπάρχουν υποψίες για ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση με βάση την κλινική χρήση της βουπρενορφίνης.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες πληροφορίες σχετικά με δυνητική επίδραση της βουπρενορφίνης στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα.

Όταν έγκυοι αρουραίοι εκτέθηκαν στη βουπρενορφίνη μέσω ωσμωτικών μικροαντλιών από την ημέρα κύησης 7 και μετά, η κατανάλωση τροφής και νερού από τη μητέρα μειώθηκε κατά τις ημέρες 7 έως 20. Ο δείκτης θνησιμότητας αυξήθηκε σημαντικά στις ομάδες βουπρενορφίνης. Υπήρξαν περισσότερες περιπτώσεις απορρόφησης και αύξηση στον αριθμό των θνησιγενειών. Τα νεογνά έτειναν να ζυγίζουν λιγότερο κατά την ημέρα 1 μετά τη γέννηση σε σύγκριση με αυτά της ομάδας ελέγχου. Τα νεογνά που εκτέθηκαν στη βουπρενορφίνη μόνο κατά τη διάρκεια της προγεννητικής περιόδου είχαν παρόμοιο σωματικό βάρος σε σύγκριση με αυτά της ομάδας ελέγχου κατά τις πρώτες 3 εβδομάδες μετά τη γέννηση. Ωστόσο, τα νεογνά που εκτέθηκαν σε οπιοειδή μετά τη γέννηση εμφάνισαν σημαντικές μειώσεις στο σωματικό βάρος. Η έκθεση της μητέρας στη βουπρενορφίνη αύξησε την περιγεννητική θνησιμότητα και προκάλεσε καθυστέρηση σε ορισμένα αναπτυξιακά ορόσημα στους νεογέννητους αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Συμπολυμερές αιθυλένης και βινυλεστέρα οξικού.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε εμφύτευμα συσκευάζεται ξεχωριστά σε φακελίσκο από αποκολλησιμο πολυστρωματικό φύλλο PET/LDPE/Alu/LDPE.

Κιτ εμφυτεύματος: 4 εμφυτεύματα με 1 εξάρτημα χορήγησης

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το αφαιρεθέν εμφύτευμα περιέχει σημαντική ποσότητα υπολειπόμενης βουπρενορφίνης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1369/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιούνιος 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Sixmo σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ), ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή (ΕΑΑ).

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε ΚΜ όπου κυκλοφορεί το Sixmo, θα παρασχεθεί σε όλους τους γιατρούς οι οποίοι αναμένεται να τοποθετήσουν/αφαιρέσουν το υποδόριο (SC) εμφύτευμα Sixmo ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα, με στόχο την πρόληψη/ελαχιστοποίηση του σημαντικού αναγνωρισμένου κινδύνου προβολής/(αυθόρμητης) απόρριψης του εμφυτεύματος, των

σημαντικών δυνητικών κινδύνων βλάβης στα νεύρα ή στα αιμοφόρα αγγεία κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τοποθέτησης/αφαίρεσης, (εκτόπισης και) μετανάστευσης/(μερικής) απουσίας του εμφυτεύματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους γιατρούς, παρεχόμενο σε συνδυασμό με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει διαφάνειες διαλέξεων και μια λεπτομερή, διαπροσωπική, βήμα προς βήμα περιγραφή και πραγματική επίδειξη της χειρουργικής διαδικασίας για την τοποθέτηση και αφαίρεση του Sixmo. Οι γιατροί θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους και τις επιπλοκές αυτής της διαδικασίας (δηλ. μετανάστευση, προβολή, απόρριψη του εμφυτεύματος και νευρική βλάβη).

Ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να διασφαλίσει ότι σε κάθε ΚΜ όπου κυκλοφορεί το Sixmo, κάθε ασθενής στον οποίο συνταγογραφείται αυτό το SC εμφύτευμα θα λάβει από τον θεράποντα γιατρό το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ) και μια κάρτα προειδοποίησης ασθενούς (μεγέθους πορτοφολιού), την οποία θα πρέπει να έχει πάντα μαζί του για όσο χρονικό διάστημα υποβάλλεται σε θεραπεία με το Sixmo και να την παρουσιάζει σε άλλους επαγγελματίες υγείας (HCP) πριν από οποιαδήποτε διενεργούμενη ιατρική θεραπεία/επέμβαση. Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα πρέπει να αναφέρει:

- Ότι ο κάτοχος της κάρτας χρησιμοποιεί Sixmo (θεραπεία μόνο βουπρενορφίνης για την εξάρτηση από οπιοειδή μέσω SC εμφυτεύματος που βρίσκεται στην εσωτερική πλευρά του μπράτσου)
 - Ημερομηνία(ες) εισαγωγής του εμφυτεύματος και αφαίρεσής του σε έξι μήνες
 - Όνομα και στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντα γιατρού
 - Τις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που σχετίζονται με τη θεραπεία με το Sixmo (δηλ. δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αλληλεπιδράσεις με άλλες ταυτόχρονες θεραπείες)
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
MOLTeNI-2019-01 - Μια αναδρομική και προοπτική, μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης (μη επεμβατική), κούρτης ασφαλείας για την αξιολόγηση της επίπτωσης των θραύσεων και επιπλοκών τοποθέτησης/αφαίρεσης των εμφυτευμάτων βουπρενορφίνης (Sixmo) στη συνήθη κλινική περίθαλψη	4ο τρίμ. 2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί (κιτ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sixmo 74,2 mg εμφύτευμα
βουπρενορφίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε εμφύτευμα περιέχει υδροχλωρική βουπρενορφίνη που ισοδυναμεί με 74,2 mg βουπρενορφίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει συμπολυμερές αιθυλένης και βινυλεστέρα οξικού

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Εμφύτευμα

4 εμφυτεύματα
1 εξάρτημα χορήγησης μίας χρήσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε το προϊόν σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1369/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Φακελίσκος

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sixmo 74,2 mg εμφύτευμα
βουπρενορφίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε εμφύτευμα περιέχει υδροχλωρική βουπρενορφίνη που ισοδυναμεί με 74,2 mg βουπρενορφίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει συμπολυμερές αιθυλένης και βινυλεστέρα οξικού

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 εμφύτευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε το προϊόν σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1369/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

- Ο κάτοχος αυτής της κάρτας χρησιμοποιεί μια θεραπεία μόνο βουπρενορφίνης για την εξάρτηση από οπιοειδή, η οποία ονομάζεται Sixmo.
- Τα εμφυτεύματα βρίσκονται κάτω από το δέρμα, στην εσωτερική πλευρά του μπράτσου.
- Να έχετε πάντα μαζί σας αυτήν την κάρτα για όσο βρίσκεστε υπό θεραπεία.
- Να παρουσιάζετε αυτήν την κάρτα στον γιατρό, τον οδοντίατρο ή τον χειρουργό σας πριν από οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση.
- Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα, όπως αναπνευστικά προβλήματα, τραυματισμό στο κεφάλι, αυξημένη πίεση στο κεφάλι.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sixmo 74,2 mg εμφύτευμα
βουπρενορφίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Στοιχεία επικοινωνίας τοπικού αντιπροσώπου

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Θεράπων γιατρός (όνομα / στοιχεία επικοινωνίας):

Όνομα ασθενούς:

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Ημερομηνία τοποθέτησης:

Ημερομηνία αφαίρεσης 6 μηνών:

Θέση του εμφυτεύματος: (μπράτσο: αριστερό/δεξί)

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Κάθε εμφύτευμα περιέχει υδροχλωρική βουπρενορφίνη που ισοδυναμεί με 74,2 mg βουπρενορφίνης.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Sixmo 74,2 mg εμφύτευμα βουπρενορφίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sixmo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Sixmo
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Sixmo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sixmo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sixmo και ποια είναι η χρήση του

Το Sixmo περιέχει τη δραστική ουσία βουπρενορφίνη, η οποία είναι ένα οπιοειδές φάρμακο. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή σε ενήλικες οι οποίοι λαμβάνουν επίσης ιατρική, κοινωνική και ψυχολογική υποστήριξη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Sixmo

Μην χρησιμοποιήσετε το Sixmo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βουπρενορφίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα
- σε περίπτωση που έχετε μειωμένη ηπατική λειτουργία
- σε περίπτωση που έχετε δηλητηριαστεί λόγω οινοπνεύματος ή έχετε τρομάδες παραλήρημα προκαλούμενο από τη στέρηση αλκοόλ
- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε ναλτρεξόνη ή ναλμεφένη για τη θεραπεία της εξάρτησης από το αλκοόλ ή τα οπιοειδή
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό υπερβολικής παραγωγής ιστού κατά τη διάρκεια της επούλωσης τραυμάτων

Οι ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε εξέταση με σάρωση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) δεν πρέπει να επιτρέπεται να λάβουν το Sixmo.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sixmo εάν έχετε:

- άσθμα ή άλλα αναπνευστικά προβλήματα
- ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα
- μειωμένη νεφρική λειτουργία
- κάκωση στο κεφάλι ή άλλες συνθήκες όπου η πίεση στο κεφάλι μπορεί να είναι αυξημένη καθώς τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (υγρό που περιβάλλει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό)
- ιστορικό επιληπτικών κρίσεων
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- διόγκωση του προστάτη ή στένωση της ουρήθρας
- υποδραστήριο θυρεοειδή
- μειωμένη λειτουργία των επινεφριδίων, όπως νόσο του Addison
- μη φυσιολογική λειτουργία του χοληδόχου πόρου
- γενική αδυναμία ή κακή υγεία, ή εάν είστε ηλικιωμένος(η)
- ιστορικό νόσου του συνδετικού ιστού όπως σκληρόδερμα καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες κατά την αφαίρεση των εμφυτευμάτων
- ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων με ανθεκτικό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκκοκο (MRSA)
- κατάθλιψη ή άλλη πάθηση για την οποία λαμβάνετε θεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Η χρήση αυτών των φαρμάκων μαζί με το Sixmo μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο σεροτονίνης, μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση (βλ. «Άλλα φάρμακα και Sixmo»).

Σημαντικές πτυχές που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- **Υπνηλία** μπορεί να παρουσιαστεί ιδιαίτερα κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την τοποθέτηση. Βλ. «Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων».
- Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάζει τη **θέση τοποθέτησης** για λοιμώξεις και προβλήματα πληγής:
 - μία εβδομάδα μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος και
 - τουλάχιστον μία φορά κάθε μήνα στη συνέχεια
- **Λοίμωξη** μπορεί να εμφανιστεί **στη θέση της τοποθέτησης ή της αφαίρεσης** του εμφυτεύματος. Το υπερβολικό άγγιγμα των εμφυτευμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την τοποθέτηση μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα λοίμωξης. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης (όπως ερυθρότητα ή φλεγμονή) στη θέση τοποθέτησης ή αφαίρεσης.
- Σε περίπτωση λανθασμένης τοποθέτησης ή ως συνέπεια μόλυνσης, **ένα εμφύτευμα μπορεί να προεξέχει** από το μπράτσο μετά την τοποθέτηση. Εάν συμβεί αυτό, μην προσπαθήσετε να το αφαιρέσετε μόνοι σας, καθώς αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο, και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Εάν **ένα εμφύτευμα βγει** μετά την τοποθέτηση, κάνετε τα ακόλουθα βήματα:
 - Προγραμματίστε ένα ραντεβού με τον γιατρό που πραγματοποίησε την τοποθέτηση το συντομότερο δυνατόν.
 - Τοποθετήστε το εμφύτευμα σε ένα γυάλινο βάζο με καπάκι. Φυλάξτε το με ασφάλεια μακριά από άλλα άτομα, ιδίως παιδιά. Φέρτε το στον γιατρό που πραγματοποίησε την τοποθέτηση για να καθορίσει εάν έχει αποβληθεί ολόκληρο το εμφύτευμα. Παρακαλείστε να προσέξετε: Η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή, δυνητικά θανατηφόρα αναπνευστική καταστολή (δύσπνοια ή διακοπές της αναπνοής) σε παιδιά που εκτεθούν κατά λάθος σε αυτήν.
 - Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί μέχρι την αντικατάσταση του εμφυτεύματος με σκοπό την αξιολόγηση για συμπτώματα στέρησης.
- **Αποφεύγετε να μετακινείτε τα εμφυτεύματα** κάτω από το δέρμα ή να πάρετε πολύ βάρος μετά την τοποθέτηση του Sixmo, καθώς αυτό μπορεί να καταστήσει δύσκολο τον εντοπισμό των εμφυτευμάτων.
- **Κακή χρήση και εκτροπή:** Τυχόν κακή χρήση της βουπρενορφίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία και θάνατο. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται με την πρόσθετη χρήση αλκοόλ ή άλλων ουσιών.

- Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει **εξάρτηση**, αλλά σε χαμηλότερο επίπεδο από άλλες ουσίες όπως η μορφίνη. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με το Sixmo, ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για **συμπτώματα στέρησης** (όπως εφίδρωση, αίσθημα ζέστης και κρύου).
- Έχει αναφερθεί ένας αριθμός περιπτώσεων θανάτου λόγω **αναπνευστικής καταστολής** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουπρενορφίνη. Συγκεκριμένα, αυτό συμβαίνει με την πρόσθετη χρήση αλκοόλ, άλλων οπιοειδών ή ορισμένων φαρμάκων που ηρεμούν, προκαλούν ύπνο ή χαλαρώνουν τους μυς. Η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρα αναπνευστικά προβλήματα σε μη εξαρτημένα άτομα ή παιδιά.
Το Sixmo πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άσθμα ή άλλα αναπνευστικά προβλήματα.
- **Ηπατική βλάβη**, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια της χρήσης βουπρενορφίνης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με υπάρχουσα μειωμένη ηπατική λειτουργία και συνεχιζόμενη χρήση ενέσιμων ναρκωτικών. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων ηπατικών προβλημάτων, ο γιατρός σας θα διενεργήσει εξετάσεις για να αποφασίσει εάν θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία.
- Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Sixmo, ενδέχεται να προκύψουν καταστάσεις όπου χρειάζεστε **διαχείριση οξέος πόνου ή αναισθησία**. Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σε αυτές τις περιπτώσεις.
- Ουσίες όπως η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσουν **κόρες δίκην κεφαλής καρφίτσας, να αλλοιώσουν τη συνείδηση** ή να αλλάξουν τον τρόπο με τον οποίο **αισθάνεστε τον πόνο**.
- Ουσίες όπως η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδια πτώση της **αρτηριακής πίεσης**, προκαλώντας ζάλη όταν σηκώνεστε απότομα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sixmo δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών

Το Sixmo δεν συνιστάται για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Άλλα φάρμακα και Sixmo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα για την αντιμετώπιση του εθισμού, όπως:

- ναλτρεξόνη
 - ναλμεφένη
- Μπορούν να αποκλείσουν τις επιδράσεις της βουπρενορφίνης και μπορούν να προκαλέσουν αιφνίδια εμφάνιση παρατεταμένων, έντονων συμπτωμάτων στέρησης (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Μην χρησιμοποιήσετε το Sixmo»).

Ενημερώστε τον γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sixmo πριν χρησιμοποιήσετε:

- βενζοδιαζεπίνες (χρησιμοποιούνται για να ηρεμούν, προκαλούν ύπνο ή χαλαρώνουν τους μυς) όπως διαζεπάμη, τεμαζεπάμη ή αλπραζολάμη. Αυτός ο συνδυασμός μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο λόγω της αναπνευστικής καταστολής. Συνεπώς, χρησιμοποιείτε αυτά τα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sixmo μόνο με συμβουλή γιατρού και στη συνταγογραφημένη δόση.

- γκαμπαπεντινοειδή (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας ή του νευροπαθητικού πόνου): γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη. Η λήψη υπερβολικής ποσότητας ενός γκαμπαπεντινοειδούς μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, επειδή και τα δύο φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν πολύ αργή και ρηχή αναπνοή (αναπνευστική καταστολή). Πρέπει να χρησιμοποιείτε τη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.
- άλλα φάρμακα που μπορεί να σας προκαλέσουν υπνηλία, μειώνουν την εγρήγορση και καθιστούν επικίνδυνη την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων
 - άλλα οπιοειδή όπως μεθαδόνη, ορισμένα αναλγητικά και αντιβηχικά
 - αντικαταθλιπτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
 - αντισταμινικά (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων, διαταραχών του ύπνου, κρυολογήματος, ή αποτρέπουν και αντιμετωπίζουν τη ναυτία και τον έμετο)
 - βαρβιτουρικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας ή για καταστολή), όπως φαινοβαρβιτάλη ή σεκοβαρβιτάλη
 - ορισμένα αγχολυτικά εκτός των βενζοδιαζεπινών (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άγχους)
 - νευροληπτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών ή αγχωδών διαταραχών, με κατασταλτικές επιδράσεις)
 - κλονιδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και της υψηλής ενδοφθάλμιας πίεσης).
- οπιοειδή παυσίπονα, όπως μορφίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μην δρουν σωστά όταν λαμβάνονται μαζί με το Sixmo και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερδοσολογίας.
- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις αυτού του φαρμάκου:
 - αντιρετροϊκά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων με τον HIV) όπως ριτοναβίρη, νελφίναβιρη, αμπρεναβίρη, φοσαμπρεναβίρη
 - ορισμένα αντιμυκητιασικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως άφθες) όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη
 - μακρολιδικά αντιβιοτικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων) όπως κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη
 - νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
 - φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης και καρδιακών διαταραχών, όπως βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, αμιοδαρόνη
 - απρεπιτάντη (ένα φάρμακο για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου)
 - αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή της νόσου του Πάρκινσον) όπως φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδη, ιπρονιαζίδη και τρανυλκυπρομίνη
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τις επιδράσεις αυτού του φαρμάκου:
 - φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας και άλλων ασθενειών όπως φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη
 - ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της φυματίωσης ή ορισμένων άλλων λοιμώξεων)
- αντικαταθλιπτικά όπως μοκλοβεμίδη, τρανυλκυπρομίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, ντουλοξετίνη, βενλαφαζίνη, αμιτριπτυλίνη, δοξεπίνη ή τριμιπραμίνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Sixmo και να εμφανίσετε συμπτώματα, όπως ακούσιες ρυθμικές συσπάσεις των μυών, συμπεριλαμβανομένων των μυών που ελέγχουν την κίνηση των ματιών, διέγερση, ψευδαισθήσεις, κόμα, υπερβολική εφίδρωση, τρόμο, υπερβολικές αντανακλαστικές αντιδράσεις, υπέρτονια, θερμοκρασία σώματος πάνω από 38°C. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Το Sixmo με τροφή, ποτό και οινοπνευματώδη

- Μην καταναλώνετε οινοπνευματώδη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sixmo, καθώς αυτό αυξάνει την κατασταλτική επίδραση (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Σημαντικές πτυχές που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας»).
- Αποφεύγετε τον χυμό γκρέιπ-φρουτ για να αποτρέψετε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

- **κύηση**
Το Sixmo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ούτε σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.
Όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά τα όψιμα στάδια της εγκυμοσύνης, η βουπρενορφίνη μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης, συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων, στο νεογέννητο βρέφος. Αυτά μπορεί να εμφανιστούν αρκετές ημέρες μετά τη γέννηση.
- **θηλασμός**
Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Sixmo, καθώς η βουπρενορφίνη περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η βουπρενορφίνη μπορεί να μειώσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 έως 48 ωρών έως μία εβδομάδα μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη, υπνηλία και μειωμένη εγρήγορση. Μην οδηγείτε ή εκτελείτε επικίνδυνες δραστηριότητες μέχρι να βεβαιωθείτε ότι το Sixmo δεν μειώνει την ικανότητά σας για τέτοιες δραστηριότητες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Sixmo

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Τα εμφυτεύματα Sixmo πρέπει να τοποθετούνται, να αφαιρούνται και οι ασθενείς να παρακολουθούνται από επαγγελματία υγείας που είναι εξοικειωμένος με τη διαδικασία και διαθέτει εμπειρία στη διαχείριση του εθισμού στα οπιοειδή.

Πριν τη χορήγηση των εμφυτευμάτων Sixmo

Πρέπει να βρίσκεστε υπό σταθερή δόση βουπρενορφίνης μεταξύ 2 και 8 mg την ημέρα, χορηγούμενη κάτω από τη γλώσσα. Αυτό πρέπει να συμβαίνει για τουλάχιστον 30 ημέρες και θα πρέπει να αποφασιστεί από τον γιατρό σας.

Η βουπρενορφίνη που χορηγείται κάτω από τη γλώσσα θα διακοπεί 12 έως 24 ώρες πριν την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων Sixmo.

Θεραπεία με εμφυτεύματα Sixmo

Κάθε δόση αποτελείται από **4 εμφυτεύματα**.

Πριν την τοποθέτηση του Sixmo, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει ένα τοπικό αναισθητικό για να μουδιάσει την περιοχή. Τα εμφυτεύματα στη συνέχεια θα εισαχθούν κάτω από το δέρμα στην εσωτερική πλευρά του μπράτσου.

Μετά την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων, ο γιατρός θα εφαρμόσει αποστειρωμένη γάζα με πιεστικό επίδεσμο για να ελαχιστοποιήσει τον σχηματισμό μώλωπα. Μπορείτε να αφαιρέσετε τον πιεστικό επίδεσμο μετά από 24 ώρες και τον αυτοκόλλητο επίδεσμο μετά από πέντε ημέρες. Τοποθετείτε παγοκύστη στο μπράτσο για 40 λεπτά κάθε δύο ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, και στη συνέχεια όπως απαιτείται.

Ο γιατρός σας επίσης θα σας δώσει μια Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, η οποία παρέχει

- τη θέση τοποθέτησης και την ημερομηνία
 - τελευταία ημερομηνία κατά την οποία πρέπει να αφαιρεθεί το εμφύτευμα
- Φυλάξτε αυτήν την κάρτα σε ασφαλές μέρος, καθώς οι πληροφορίες σε αυτήν την κάρτα μπορεί να καταστήσουν ευκολότερη τη διεξαγωγή της αφαίρεσης.

Ο γιατρός σας θα εξετάζει τη θέση τοποθέτησης μία εβδομάδα μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος και τουλάχιστον μία φορά το μήνα στη συνέχεια, για σημεία:

- λοίμωξης ή οποιωνδήποτε προβλημάτων με την επούλωση της πληγής
- ενδείξεις εξώθησης του εμφυτεύματος από το δέρμα

Παρακαλείστε να τηρείτε όλα αυτά τα απαραίτητα ραντεβού. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη στη θέση του εμφυτεύματος ή εάν το εμφύτευμα αρχίζει να βγαίνει.

Εάν αισθάνεστε την ανάγκη για πρόσθετες δόσεις βουπρενορφίνης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.

Αφαίρεση των εμφυτευμάτων Sixmo

Τα εμφυτεύματα Sixmo προορίζονται για να παραμένουν τοποθετημένα για **6 μήνες** και παρέχουν συνεχή χορήγηση βουπρενορφίνης. Αφαιρούνται από τον γιατρό κατά το τέλος του έκτου μήνα.

Τα εμφυτεύματα πρέπει να αφαιρούνται μόνο από γιατρό που είναι εξοικειωμένος με τη διαδικασία. Εάν τα εμφυτεύματα δεν μπορούν να εντοπιστούν, ο γιατρός μπορεί να χρησιμοποιήσει έναν τύπο σάρωσης που ονομάζεται απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (μαγνητική τομογραφία).

Μετά την αφαίρεση του εμφυτεύματος, ο γιατρός θα εφαρμόσει αποστειρωμένη γάζα με πιεστικό επίδεσμο για να ελαχιστοποιήσει τον σχηματισμό μώλωπα. Μπορείτε να αφαιρέσετε τον πιεστικό επίδεσμο μετά από 24 ώρες και τον αυτοκόλλητο επίδεσμο μετά από πέντε ημέρες. Τοποθετείτε παγοκύστη στο μπράτσο για 40 λεπτά κάθε δύο ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, και στη συνέχεια όπως απαιτείται.

Επαναληπτική θεραπεία με εμφυτεύματα Sixmo

Κατά το τέλος της πρώτης 6-μηνιαίας περιόδου θεραπείας, μπορεί να χορηγηθεί ένα νέο σετ εμφυτευμάτων Sixmo μετά την αφαίρεση των παλιών εμφυτευμάτων, κατά προτίμηση την ίδια ημέρα. Τα νέα εμφυτεύματα θα τοποθετηθούν στο άλλο μπράτσο.

Εάν δεν τοποθετηθεί ένα άλλο σετ εμφυτευμάτων την ίδια ημέρα με την αφαίρεση του προηγούμενου συνόλου:

Συνιστάται δόση 2 έως 8 mg βουπρενορφίνης καθημερινά, χορηγούμενη κάτω από τη γλώσσα, μέχρι να λάβει χώρα η επαναληπτική θεραπεία. Αυτό θα πρέπει να διακοπεί 12 έως 24 ώρες πριν την τοποθέτηση του νέου συνόλου εμφυτευμάτων.

Μην χάνετε κανένα ραντεβού με τον γιατρό σας.

Μην διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό που σας παρακολουθεί. Εάν θέλετε να διακόψετε τη θεραπεία με το Sixmo, ρωτήστε τον γιατρό σας πώς να το πράξετε. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Sixmo από εκείνη που χρειάζεστε

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η δόση που χορηγείται από τα εμφυτεύματα μπορεί να είναι μεγαλύτερη από εκείνη που χρειάζεστε. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας συμπεριλαμβάνουν:

- κόρες σαν κεφαλή καρφίτσας
- καταστολή
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην αναπνοή, αργή αναπνοή

Στη χειρότερη περίπτωση, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της αναπνοής, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανιστούν τα παραπάνω συμπτώματα, ή μεταβείτε στο κοντινότερο νοσοκομείο και φέρτε μαζί σας αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης και την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Μην επιχειρήσετε να αφαιρέσετε τα εμφυτεύματα μόνοι σας καθώς αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή λάβετε επείγουσα ιατρική φροντίδα εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως:

- Πόνο στο χέρι που μοιάζει με κράμπες, οίδημα στο χέρι, κόκκινη ή μπλε απόχρωση του δέρματος, αδυναμία ή έλλειψη κίνησης του χεριού. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία θρόμβου αίματος λόγω λανθασμένης τοποθέτησης του εμφυτεύματος.
- Δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη, οίδημα των βλεφάρων, του προσώπου, της γλώσσας, των χειλιών, του λαιμού ή των χεριών, εξάνθημα ή κνησμός ειδικά σε ολόκληρο το σώμα σας. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία μιας απειλητικής για τη ζωή αλλεργικής αντίδρασης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, διάρροια
- άλλες στομαχικές και εντερικές διαταραχές, διαταραχή οδόντος
- πόνος, όπως κοιλιακό άλγος, οστικός πόνος, μυϊκός πόνος, θωρακικός πόνος, κεφαλαλγία
- ζάλη, υπνηλία
- αϋπνία, άγχος, εχθρότητα, νευρικότητα
- ψυχική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από παραλήρημα και παραλογισμό
- υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα παλμών
- λιποθυμία
- διεσταλμένες κόρες
- έξαψη, μώλωπας, διαστολή των αιμοφόρων αγγείων
- σύνδρομο στέρησης, όπως εφίδρωση, αίσθημα ζέστης και κρύου
- κόπωση, ρίγη, αδυναμία, αυξημένος μυϊκός τόνος
- λοίμωξη, όπως ιογενής λοίμωξη (π.χ. γρίπη)
- βήχας, δύσπνοια
- φλεγμονή των αεραγωγών στους πνεύμονες, του λαιμού ή της εσωτερικής επένδυσης της μύτης
- αυξημένη εφίδρωση, αίσθημα αδιαθεσίας
- μειωμένη όρεξη
- αυξημένο επίπεδο ενός ηπατικού ενζύμου, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, στις εξετάσεις αίματος
- αντιδράσεις στη θέση του εμφυτεύματος
 - πόνος, κνησμός
 - αντίδραση στη θέση της επέμβασης, όπως πόνος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τοποθέτησης
 - μώλωπας, ερυθρότητα του δέρματος, ουλή
 - αιμορραγία

Όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- ξηροστομία, αέρια, δυσπεψία, αίμα στα κόπρανα
- ημικρανία, τρέμουλο
- υπερβολική υπνηλία
- μη φυσιολογική αίσθηση, όπως τσίμπημα, μούδιασμα, μυρμηκίαση και κνησμός
- μειωμένη συνείδηση
- διαταραχή του ύπνου, έλλειψη ενδιαφέροντος
- κατάθλιψη, ευφορία
- μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, οργασμός μειωμένος
- ανησυχία, διέγερση, ευερεθιστότητα, σκέψεις μη φυσιολογικές
- εξάρτηση
- μη φυσιολογική αίσθηση της αφής ή αισθητικότητα
- πυρετός, αίσθημα κρύου, δυσφορία
- οίδημα, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος του ιστού στα χέρια, στα πόδια ή στο πρόσωπο λόγω υπερβολικού υγρού
- μυϊκοί σπασμοί, δυσφορία των άκρων
- πόνος που επηρεάζει τους μυς και τον σκελετό, τον αυχένα, τα άκρα, τις αρθρώσεις
- πόνος και δυσλειτουργία των μασητικών μυών και αρθρώσεων που ονομάζεται σύνδρομο της κροταφογοναθικής άρθρωσης
- αναπνευστική καταστολή, χασμουρητό
- κυτταρίτιδα, δερματική λοίμωξη, απόστημα
- επιπλοκές των αμυγδαλών
- εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, δερματική αλλοίωση
- κρύος ιδρώτας, ξηροδερμία
- μικρές αιμορραγίες κάτω από το δέρμα
- μεταβολές στα επίπεδα του αίματος
 - αυξημένα επίπεδα ενζύμων: ασπартική αμινοτρανσφεράση, γ-γλουταμυλτρανσφεράση, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, λιπάση, αμυλάση
 - μειωμένα επίπεδα ενζύμων: αλκαλική φωσφατάση
 - αυξημένο επίπεδο διτανθρακικών
 - αυξημένο επίπεδο χολερυθρίνης - μια κίτρινη ουσία διάσπασης της χρωστικής του αίματος
 - αυξημένο επίπεδο γλυκόζης
 - μειωμένο επίπεδο χοληστερόλης
 - μειωμένος αιματοκρίτης - το ποσοστό κυττάρων αίματος ανά όγκο αίματος
 - μειωμένη αιμοσφαιρίνη - η χρωστική των ερυθροκυττάρων, αυξημένη μέση αιμοσφαιρίνη
 - αύξηση του αριθμού ορισμένων λευκών αιμοσφαιρίων: μονοκυττάρων, ουδετεροφίλων
 - μειωμένος αριθμός κυττάρων: αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων, λεμφοκυττάρων
- μέσος κυτταρικός όγκος μη φυσιολογικός
- αυξημένο ή μειωμένο σωματικό βάρος, συμπεριλαμβανομένης μη φυσιολογικής αύξησης σωματικού βάρους
- αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη
- επώδυνη περίοδος, στυτική δυσλειτουργία
- οφθαλμικό έκκριμα, όραση θαμπή, δακρυϊκή διαταραχή
- αργός καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός που ξεκινά στους κολπικούς θαλάμους της καρδιάς
- δυσκολία στην ούρηση, επιτακτική ανάγκη για ούρηση, συχνότερη ούρηση με μικρή παραγωγή ούρων
- λοίμωξη των ουροφόρων οδών
- αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη
- νόσος των λεμφαδένων
- έλλειψη ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- επιπλοκή μετά την επέμβαση
- μετανάστευση, θραύση ή απόρριψη του(ων) εμφυτεύματος(ων)
- εκ νέου άνοιγμα κλειστής πληγής

- αντιδράσεις στη θέση του εμφυτεύματος
 - λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης λοίμωξης τραύματος
 - εξάνθημα, σχηματισμός ουλής
 - μειωμένη επούλωση
 - πρησμένη περιοχή που περιέχει πύον

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sixmo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Σε περίπτωση που ένα εμφύτευμα βγει μετά την τοποθέτηση, τοποθετήστε το εμφύτευμα σε ένα γυάλινο βάζο με καπάκι και φυλάξτε το μακριά από άλλα άτομα (βλ. επίσης παράγραφο 2).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sixmo

- Η δραστική ουσία είναι η βουπρενορφίνη. Κάθε εμφύτευμα περιέχει υδροχλωρική βουπρενορφίνη που ισοδυναμεί με 74,2 mg βουπρενορφίνης.
- Το άλλο συστατικό είναι συμπολυμερές αιθυλένης και βινυλεστέρα οξικού.

Εμφάνιση του Sixmo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Sixmo είναι λευκό/υπόλευκο έως υποκίτρινο, ραβδόσχημο εμφύτευμα, μήκους 26,5 mm και διαμέτρου 2,4 mm.

Το Sixmo παρέχεται σε ένα κουτί. Αποτελείται από τέσσερα εμφυτεύματα ξεχωριστά συσκευασμένα σε φακελίσκους από πολυστρωματικό φύλλο και ένα ξεχωριστά συσκευασμένο, αποστειρωμένο, αναλώσιμο εξάρτημα χορήγησης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

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.Ili Alitti Soc.Es.S.p.A
Tel: +39 055 73611

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

Accord Healthcare bv
Tél/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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Accord-UK Ltd
Tel: +44 (0)1271 385257

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Η τοποθέτηση και η αφαίρεση του Sixmo πρέπει να λαμβάνουν χώρα σε περιβάλλον που επιτρέπει την τοποθέτηση σε άσηπτες συνθήκες, όπου ο ασθενής μπορεί να ξαπλώσει σε ύπτια θέση. Συνιστάται ο επαγγελματίας υγείας να βρίσκεται σε καθιστή θέση κατά τη διάρκεια ολόκληρης της διαδικασίας τοποθέτησης, έτσι ώστε η θέση τοποθέτησης και η κίνηση της βελόνας ακριβώς κάτω από το δέρμα να μπορεί να είναι ευδιάκριτα ορατή από το πλάι.

Μόνο ένας επαγγελματίας υγείας που είναι εκπαιδευμένος στην τοποθέτηση του Sixmo πρέπει να διενεργεί τη διαδικασία, χρησιμοποιώντας μόνο το εξάρτημα χορήγησης του εμφυτεύματος, με διαθέσιμο το συνιστώμενο τοπικό αναισθητικό. Ένα εξάρτημα χορήγησης χρησιμοποιείται για την τοποθέτηση και των τεσσάρων εμφυτευμάτων. Εμφυτεύματα που εισάγονται πιο βαθιά από υποδόρια (βαθιά τοποθέτηση) ενδέχεται να μην είναι ψηλαφήσιμα και να είναι δύσκολος ο εντοπισμός ή/και η αφαίρεση. Εάν τα εμφυτεύματα εισαχθούν βαθιά, είναι πιθανό να προκληθεί νευροαγγειακή βλάβη. Για ασθενείς που επανέρχονται για επακόλουθη θεραπεία με το Sixmo, θα πρέπει να γίνονται προετοιμασίες για τη διεξαγωγή τόσο της αφαίρεσης όσο και της τοποθέτησης του Sixmo στην ίδια επίσκεψη. Το αφαιρεθέν εμφύτευμα περιέχει σημαντική ποσότητα υπολειπόμενης βουπρενορφίνης. Ο χειρισμός του πρέπει να γίνεται με επαρκή ασφάλεια και λογοδοσία για κατάλληλη απόρριψη σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Βασικές οδηγίες για σωστή τοποθέτηση

Η βάση για την επιτυχή χρήση και επακόλουθη αφαίρεση του Sixmo είναι η σωστή και προσεκτική εκτέλεση της υποδόριας τοποθέτησης των εμφυτευμάτων σύμφωνα με τις οδηγίες. Σωστά τοποθετημένα εμφυτεύματα είναι εκείνα που τοποθετούνται ακριβώς κάτω από το δέρμα, χρησιμοποιώντας το εξάρτημα χορήγησης εμφυτευμάτων, περίπου 80 έως 100 mm (8 έως 10 cm) πάνω από τον έσω επικόνδυλο, στην αύλακα μεταξύ του δικεφάλου και του τρικεφάλου μυός της εσωτερικής πλευράς του μπράτσου. Τα εμφυτεύματα πρέπει να τοποθετούνται σε κατανομή σχήματος βεντάλιας τουλάχιστον 5 mm από την τομή και να είναι ψηλαφήσιμα μετά την τοποθέτηση. Όσο κοντύτερα μεταξύ τους βρίσκονται τα εμφυτεύματα κατά τον χρόνο της τοποθέτησης, τόσο ευκολότερα μπορούν να αφαιρεθούν.

Εξοπλισμός για την υποδόρια τοποθέτηση του Sixmo

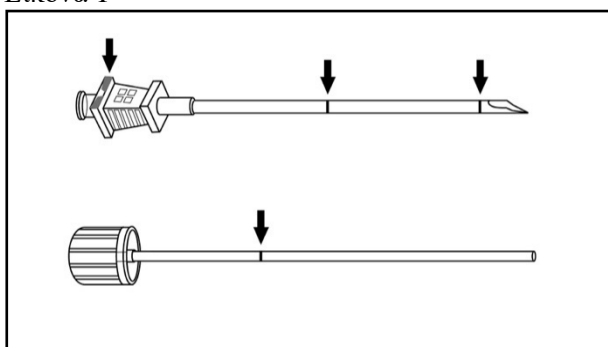
Απαιτείται ο ακόλουθος εξοπλισμός για την τοποθέτηση του εμφυτεύματος υπό άσηπτες συνθήκες:

- εξεταστική τράπεζα για να ξαπλώσει ο ασθενής
- στατό εργαλείων καλυμμένο με αποστειρωμένο κάλυμμα
- επαρκής φωτισμός, όπως προβολέας κεφαλής
- αποστειρωμένο οθόνιο
- αποστειρωμένα γάντια από λάτεξ, χωρίς ταλκ
- επίθεμα με αλκοόλη
- χειρουργικός μαρκαδόρος

- αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη
- τοπικό αναισθητικό, όπως λιδοκαΐνη 1% με αδρεναλίνη 1:100.000
- 5 ml σύριγγα με βελόνα 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- λαβίδα ιστού μίας ακίδας Adson
- νυστέρι με λεπίδα αρ. 15
- λεπτή κολλητική ταινία πλάτους περίπου 6 mm (ταινία-πεταλούδα)
- αποστειρωμένη γάζα 100×100 mm
- αυτοκόλλητοι επίδεσμοι
- πιεστικός επίδεσμος πλάτους περίπου 8 cm
- υγρή κόλλα
- 4 εμφυτεύματα Sixmo
- 1 εξάρτημα χορήγησης εμφυτεύματος

Το εξάρτημα χορήγησης εμφυτεύματος (αναλώσιμο) και τα μέρη του παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

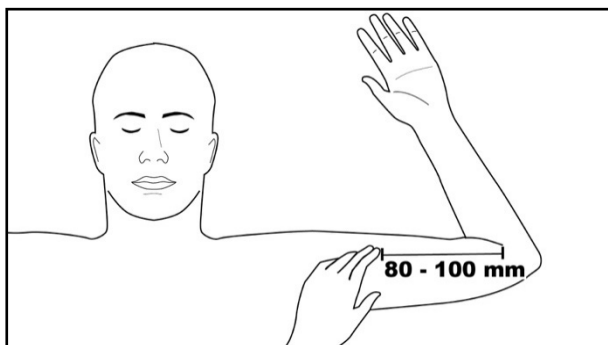
Εικόνα 1



Οδηγίες για την υποδόρια τοποθέτηση του Sixmo

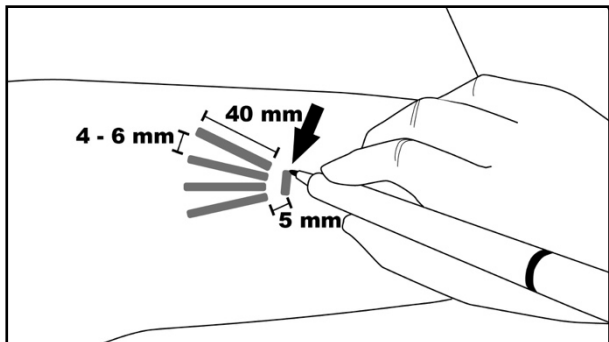
Βήμα 1: Ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει σε ύπτια θέση, με το προοριζόμενο άνω άκρο σε κάμψη αγκώνα και έξω στροφή, έτσι ώστε ο καρπός να βρίσκεται δίπλα στο κεφάλι. Αναγνωρίστε τη θέση τοποθέτησης, η οποία βρίσκεται στην εσωτερική πλευρά του μπράτσου, περίπου 80 έως 100 mm (8 έως 10 cm) πάνω από τον έσω επικόνδυλο, στην αύλακα μεταξύ του δικεφάλου και του τρικεφάλου μυός. Ζητώντας από τον ασθενή να σφίξει τον δικεφαλο μυ μπορεί να διευκολυνθεί η αναγνώριση της θέσης (Εικόνα 2).

Εικόνα 2



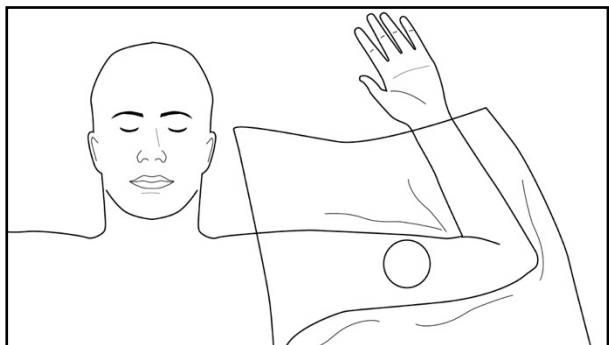
Βήμα 2: Καθαρίστε τη θέση τοποθέτησης με ένα επίθεμα με αλκοόλη. Σημειώστε τη θέση τοποθέτησης με τον χειρουργικό μαρκαδόρο. Τα εμφυτεύματα θα εισαχθούν μέσω μιας μικρής υποδόριας τομής 2,5 έως 3 mm. Σημειώστε τις διαδρομές των καναλιών όπου θα εισαχθεί κάθε εμφύτευμα σχεδιάζοντας 4 γραμμές – με κάθε γραμμή να έχει μήκος 40 mm. Τα εμφυτεύματα θα τοποθετηθούν σε στενή κατανομή σχήματος βεντάλιας σε απόσταση 4 έως 6 mm το ένα από το άλλο, με τη βεντάλια να ανοίγει προς τον ώμο (Εικόνα 3).

Εικόνα 3



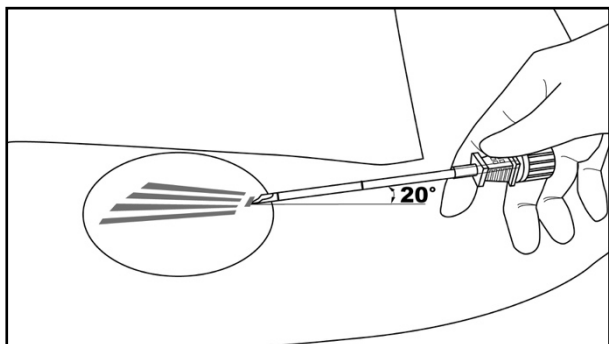
Βήμα 3: Φορέστε αποστειρωμένα γάντια και ελέγξτε τη λειτουργία του εξαρτήματος χορήγησης αφαιρώντας το επιωματικό από τον σωληνίσκο και ξανακλειδώνοντάς το. Καθαρίστε τη θέση τοποθέτησης με αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη. Μη στυπώνετε ή σκουπίζετε. Εφαρμόστε το αποστειρωμένο οθόνιο στο μπράτσο του ασθενούς (Εικόνα 4). Αναισθητοποιήστε την περιοχή τοποθέτησης στη θέση της τομής και ακριβώς κάτω από το δέρμα, κατά μήκος των σχεδιασμένων καναλιών τοποθέτησης, ενίοντας 5 ml λιδοκαΐνης 1% με αδρεναλίνη 1:100.000. Αφού καθοριστεί ότι η αναισθησία είναι επαρκής και αποτελεσματική, διενεργήστε μια ρηχή τομή μήκους 2,5 έως 3 mm στο σημάδι της θέσης τομής.

Εικόνα 4



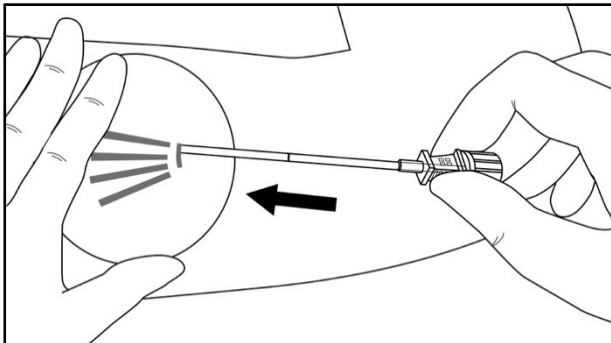
Βήμα 4: Ανασηκώστε την άκρη του ανοίγματος της τομής με τη λαβίδα με ακίδα. Ενώ ασκείτε αντίθετη έλξη στο δέρμα, υπό ελαφρά γωνία (όχι μεγαλύτερη από 20 μοίρες), εισαγάγετε μόνο το άκρο του εξαρτήματος χορήγησης μέσα στον υποδόριο χώρο (βάθος 3 έως 4 mm κάτω από το δέρμα), με τη σήμανση στοπ της άνω πλευράς της λοξότομησης στον σωληνίσκο να κοιτάζει προς τα πάνω και να είναι ορατή με το επιωματικό τελείως κλειδωμένο μέσα στον σωληνίσκο (Εικόνα 5).

Εικόνα 5



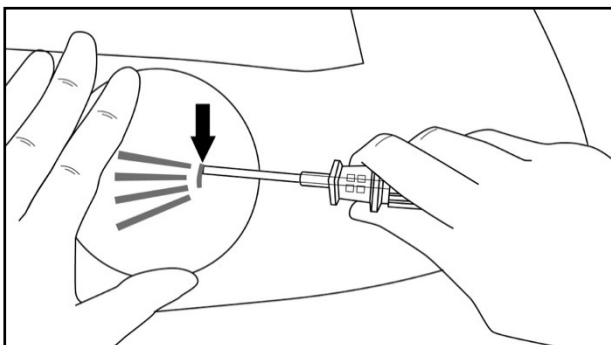
Βήμα 5: Χαμηλώστε το εξάρτημα χορήγησης σε οριζόντια θέση· ανασηκώστε το δέρμα προς τα πάνω με το άκρο του εξαρτήματος χορήγησης, αλλά διατηρήστε τον σωληνίσκο μέσα στον υποδόριο συνδετικό ιστό (Εικόνα 6).

Εικόνα 6

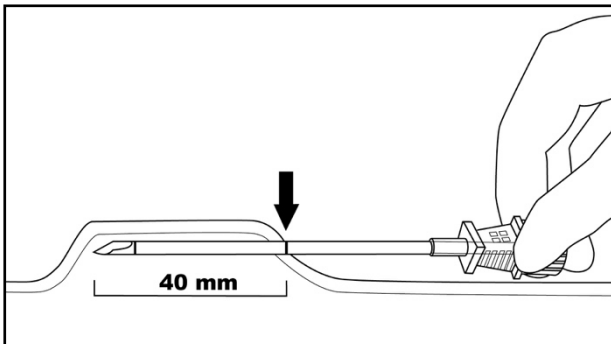


Βήμα 6: Ενώ ανασηκώνετε, προωθήστε απαλά το εξάρτημα χορήγησης υποδορίως κατά μήκος του σημαδιού καναλιού στο δέρμα. Σταματήστε αμέσως μόλις η εγγύς σήμανση στον σωληνίσκο έχει εξαφανιστεί μέσα στην τομή (Εικόνες 7 και 8).

Εικόνα 7

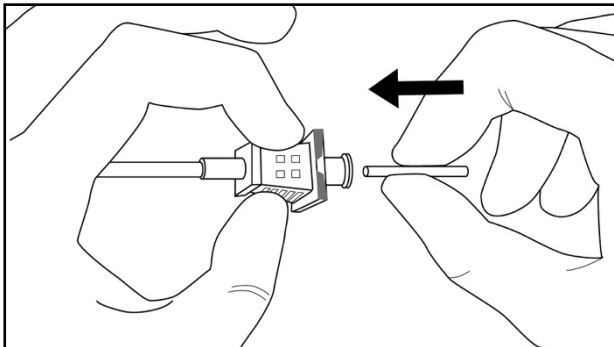


Εικόνα 8

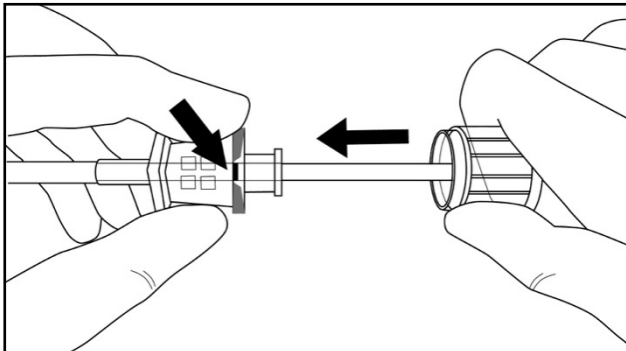


Βήμα 7: Ενώ κρατάτε τον σωληνίσκο στη θέση του, ξεκλειδώστε το επιωματικό και αφαιρέστε το επιωματικό. Εισαγάγετε ένα εμφύτευμα μέσα στον σωληνίσκο (Εικόνα 9), επανεισαγάγετε το επιωματικό και ωθήστε απαλά το επιωματικό προς τα εμπρός (θα πρέπει να συναντήσετε ήπια αντίσταση) μέχρι η γραμμή στοπ του επιωματικού να είναι στο ίδιο επίπεδο με τη σήμανση στοπ της άνω πλευράς της λοξότμησης, το οποίο υποδεικνύει ότι το εμφύτευμα βρίσκεται στο άκρο του σωληνίσκου (Εικόνα 10). **Μην πιέζετε με δύναμη το εμφύτευμα πέρα από το άκρο του σωληνίσκου με το επιωματικό.** Θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 5 mm μεταξύ της τομής και του εμφυτεύματος όταν το εμφύτευμα είναι τοποθετημένο σωστά.

Εικόνα 9

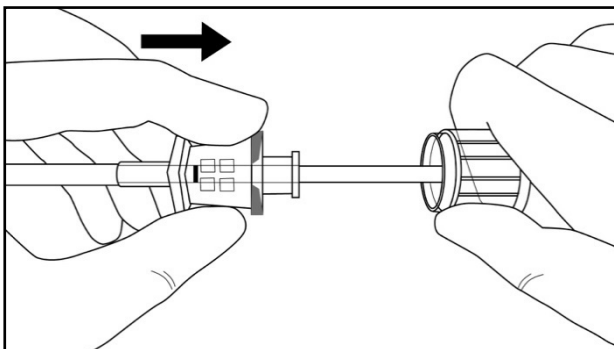


Εικόνα 10

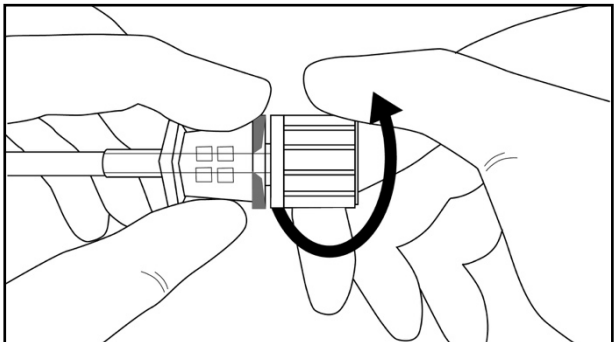


Βήμα 8: Ενώ κρατάτε το επιωματικό στη θέση του στο μπράτσο, αποσύρετε τον σωληνίσκο κατά μήκος του επιωματικού, αφήνοντας το εμφύτευμα στη θέση του (Εικόνα 11). **Σημείωση: Μην ωθείτε το επιωματικό.** Αποσύρετε τον σωληνίσκο μέχρι ο ομφαλός να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το επιωματικό, και στη συνέχεια στρίψτε το επιωματικό δεξιόστροφα για να το κλειδώσετε στον σωληνίσκο (Εικόνα 12). Αποσύρετε το εξάρτημα χορήγησης, με τη λοξότμηση προς τα πάνω, μέχρι η άνω σήμανση του σωληνίσκου να είναι ορατή στο άνοιγμα της τομής (το αιχμηρό άκρο παραμένει μέσα στον υποδόριο χώρο).

Εικόνα 11

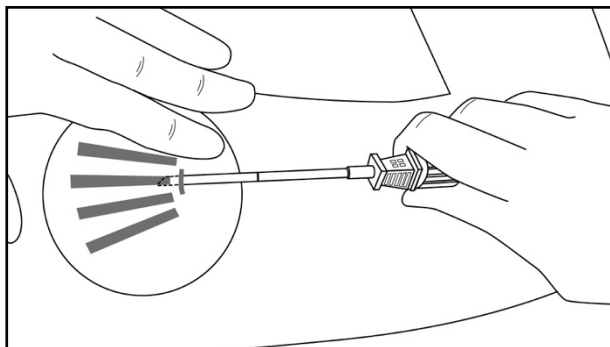


Εικόνα 12



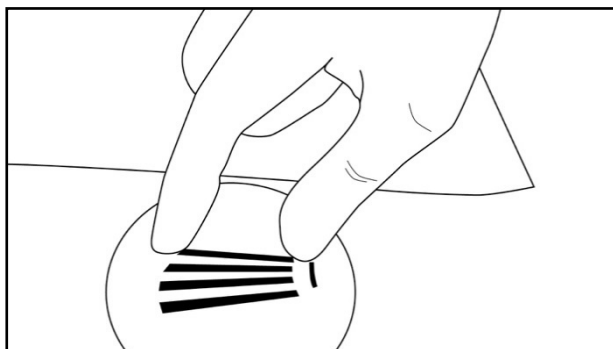
Βήμα 9: Ανακατευθύνετε το εξάρτημα χορήγησης στο επόμενο σημάδι καναλιού, ενώ σταθεροποιείτε το εμφύτευμα που τοποθετήθηκε προηγουμένως με τον δείκτη σας, μακριά από το αιχμηρό άκρο (Εικόνα 13). Ακολουθήστε τα βήματα 6 έως 9 για την τοποθέτηση των υπόλοιπων τριών εμφυτευμάτων μέσω της ίδιας τομής.

Εικόνα 13



Βήμα 10: Επαληθεύστε την παρουσία του κάθε εμφυτεύματος (μήκους 26,5 mm) με ψηλάφηση του μπράτσου του ασθενούς αμέσως μετά την τοποθέτηση, όπως φαίνεται στην Εικόνα 14. Εάν δεν μπορείτε να αισθανθείτε καθένα από τα τέσσερα εμφυτεύματα, ή αμφιβάλλετε για την παρουσία τους, χρησιμοποιήστε άλλες μεθόδους για να επιβεβαιώσετε την παρουσία του εμφυτεύματος.

Εικόνα 14



Βήμα 11: Ασκήστε πίεση στη θέση της τομής για περίπου πέντε λεπτά εάν είναι απαραίτητο. Καθαρίστε τη θέση της τομής. Εφαρμόστε υγρή κόλλα στα όρια του δέρματος και αφήστε να στεγνώσει πριν κλείσετε την τομή με τη λεπτή κολλητική ταινία πλάτους περίπου 6 mm (ταινία-πεταλούδα).

Τοποθετήστε έναν μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο επάνω από τη θέση τοποθέτησης. Εφαρμόστε πιεστικό επίδεσμο με αποστειρωμένη γάζα για να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό μώλωπα. Υποδείξτε στον ασθενή ότι ο πιεστικός επίδεσμος μπορεί να αφαιρεθεί μετά από 24 ώρες και ο αυτοκόλλητος επίδεσμος να αφαιρεθεί σε τρεις έως πέντε ημέρες, και ότι θα πρέπει να τοποθετεί παγοκύστη στο μπράτσο για 40 λεπτά κάθε δύο ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, και στη συνέχεια όπως απαιτείται.

Βήμα 12: Συμπληρώστε την Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και δώστε την στον ασθενή για να την έχει. Επίσης, σαρώστε ή εισαγάγετε τις λεπτομέρειες της διαδικασίας του εμφυτεύματος στα ιατρικά αρχεία του ασθενούς. Συμβουλευστε τον ασθενή σχετικά με τη σωστή φροντίδα της θέσης τοποθέτησης.

Οδηγίες εντοπισμού των εμφυτευμάτων πριν την αφαίρεση

Επαληθεύστε τη θέση των εμφυτευμάτων με ψηλάφηση. **Μη ψηλαφήσιμα εμφυτεύματα πρέπει να εντοπίζονται πριν την επιχειρούμενη αφαίρεση.** Στην περίπτωση μη ψηλαφήσιμων εμφυτευμάτων, η αφαίρεση θα πρέπει να διεξάγεται υπό καθοδήγηση με υπέρηχο (μετά τον εντοπισμό τους). Οι κατάλληλες μέθοδοι εντοπισμού περιλαμβάνουν υπέρηχο με μορφοτροπέα γραμμικής συστοιχίας υψηλής συχνότητας (10 MHz ή υψηλότερη) ή, σε περίπτωση που ο υπέρηχος δεν είναι επιτυχής, απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI). Τα εμφυτεύματα Sixmo δεν είναι ακτινοσκοπεύσιμα και δεν μπορούν να εντοπιστούν μέσω ακτίνων X ή αξονικής τομογραφίας (CT). Διερευνητική χειρουργική επέμβαση χωρίς γνώση της ακριβούς θέσης όλων των εμφυτευμάτων δεν συνιστάται κατηγορηματικά.

Εξοπλισμός για την αφαίρεση του Sixmo

Τα εμφυτεύματα πρέπει να αφαιρούνται υπό άσηπτες συνθήκες, στο πλαίσιο των οποίων απαιτείται ο ακόλουθος εξοπλισμός:

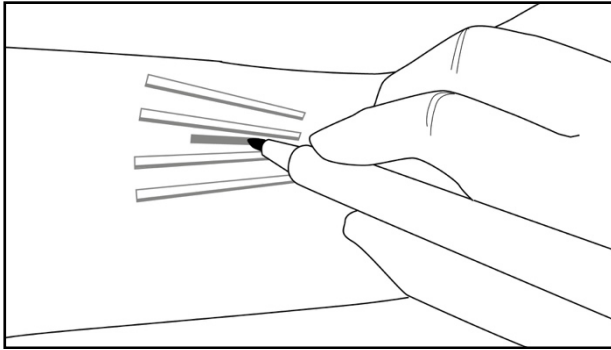
- εξεταστική τράπεζα για να ξαπλώσει ο ασθενής
- στατό εργαλείων καλυμμένο με αποστειρωμένο κάλυμμα
- επαρκής φωτισμός, όπως προβολέας κεφαλής
- αποστειρωμένα οθόνια
- αποστειρωμένα γάντια από λάτεξ, χωρίς ταλκ
- επίθεμα με αλκοόλη
- χειρουργικός μαρκαδόρος
- αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη
- τοπικό αναισθητικό, όπως λιδοκαΐνη 1% με αδρεναλίνη 1:100.000
- 5 ml σύριγγα με βελόνα 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- λαβίδα ιστού μίας ακίδας Adson
- λαβίδα Mosquito
- δύο σφιγκτήρες X-plant (σφιγκτήρες στερέωσης αγγειεκτομής με διάμετρο δακτυλίου 2,5 mm)
- ψαλίδι Iris
- οδηγός βελόνας
- νυστέρι με λεπίδα αρ. 15
- αποστειρωμένος χάρακας
- αποστειρωμένη γάζα 100×100 mm
- αυτοκόλλητος επίδεσμος
- πιεστικός επίδεσμος πλάτους περίπου 8 cm
- ράμματα, όπως 4-0 Prolene™ με κόπτουσα βελόνα FS-2 (μπορούν να είναι απορροφήσιμα)

Οδηγίες για την αφαίρεση του Sixmo

Βήμα 13: Ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει σε ύπτια θέση, με το άνω άκρο με τα εμφυτεύματα σε κάμψη αγκώνα και έξω στροφή, έτσι ώστε ο καρπός να βρίσκεται δίπλα στο κεφάλι.

Επανεπιβεβαιώστε τη θέση των εμφυτευμάτων με ψηλάφηση. Καθαρίστε τη θέση αφαίρεσης με επίθεμα με αλκοόλη πριν σημειώσετε στο δέρμα. Χρησιμοποιώντας χειρουργικό μαρκαδόρο, σημειώστε τη θέση των εμφυτευμάτων και τη θέση της τομής. Η τομή θα πρέπει να διενεργηθεί παράλληλα στον άξονα του βραχίονα, μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου εμφυτεύματος, για πρόσβαση στον υποδόριο χώρο (Εικόνα 15).

Εικόνα 15



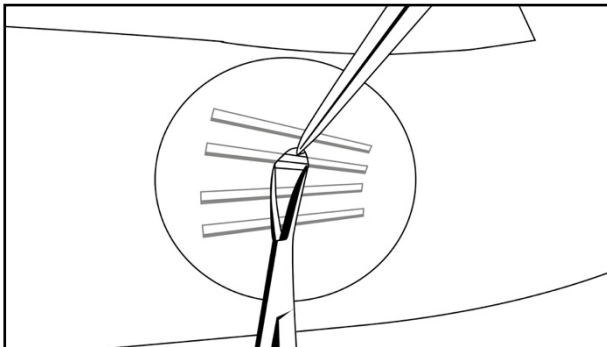
Βήμα 14: Φορέστε αποστειρωμένα γάντια. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, τοποθετήστε τον αποστειρωμένο εξοπλισμό στο στείρο πεδίο του στατό εργαλείων. Καθαρίστε τη θέση αφαίρεσης με αντισηπτικό διάλυμα, όπως χλωρεξιδίνη. Μη στυπώνετε ή σκουπίζετε. Εφαρμόστε το αποστειρωμένο οθόνιο στο μπράτσο του ασθενούς. Αναισθητοποιήστε τη θέση της τομής και τον υποδόριο χώρο που περιέχει τα εμφυτεύματα (για παράδειγμα, ενίοντας 5 έως 7 ml λιδοκαΐνης 1% με αδρεναλίνη 1:100.000).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Βεβαιωθείτε ότι ενίετε το τοπικό αναισθητικό βαθιά στο κέντρο των εμφυτευμάτων· αυτό θα ανασηκώσει τα εμφυτεύματα προς το δέρμα, διευκολύνοντας την αφαίρεση των εμφυτευμάτων. Αφού καθοριστεί ότι η αναισθησία είναι επαρκής και αποτελεσματική, διενεργήστε μια τομή 7 έως 10 mm με το νυστέρι, παράλληλα στον άξονα του βραχίονα, μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου εμφυτεύματος.

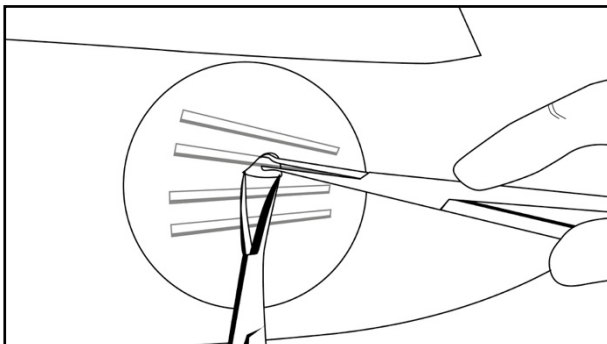
Βήμα 15: Πιάστε και σηκώστε την άκρη του δέρματος με τη λαβίδα ιστού μίας ακίδας Adson και ξεχωρίστε τους ιστούς επάνω και κάτω από το ορατό εμφύτευμα, χρησιμοποιώντας ένα ψαλίδι Iris ή μια κυρτή λαβίδα Mosquito (Εικόνα 16).

Κρατήστε σταθερά το κέντρο του εμφυτεύματος με τον(ους) σφιγκτήρα(ες) X-plant (Εικόνα 17) και ασκήστε ήπια έλξη. Εάν το εμφύτευμα είναι ενθυλακωμένο, ή εάν παρατηρήσετε πτύχωση, χρησιμοποιήστε το νυστέρι για να αφαιρέσετε ένα λεπτό στρώμα του προσκολλημένου ιστού για να απελευθερώσετε το εμφύτευμα.

Εικόνα 16



Εικόνα 17



Βήμα 16: Μετά την αφαίρεση κάθε εμφυτεύματος, επιβεβαιώστε ότι έχει αφαιρεθεί ολόκληρο το εμφύτευμα μήκους 26,5 mm μετρώντας το μήκος του. Ακολουθήστε τα βήματα 15 και 16 για την αφαίρεση των υπόλοιπων εμφυτευμάτων μέσω της ίδιας τομής. Η ίδια τεχνική χρησιμοποιείται για την αφαίρεση εμφυτευμάτων που προεξέχουν ή έχουν εν μέρει εξωθηθεί. Διερευνητική χειρουργική επέμβαση χωρίς γνώση της ακριβούς θέσης όλων των εμφυτευμάτων δεν συνιστάται κατηγορηματικά.

Βήμα 17: Μετά την αφαίρεση όλων των εμφυτευμάτων, καθαρίστε τη θέση της τομής. Κλείστε την τομή με ράμματα. Τοποθετήστε ένα αυτοκόλλητο επίδεσμο επάνω από την τομή. Χρησιμοποιήστε την αποστειρωμένη γάζα και ασκήστε ήπια πίεση στη θέση της τομής, για πέντε λεπτά, για να διασφαλίσετε την αιμόσταση. Εφαρμόστε πιεστικό επίδεσμο με αποστειρωμένη γάζα για να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό μώλωπα. Υποδείξτε στον ασθενή ότι ο πιεστικός επίδεσμος μπορεί να αφαιρεθεί μετά από 24 ώρες και ο αυτοκόλλητος επίδεσμος να αφαιρεθεί σε τρεις έως πέντε ημέρες. Συμβουλευστε τον ασθενή σχετικά με την κατάλληλη άσηπτη φροντίδα του τραύματος. Υποδείξτε στον ασθενή να τοποθετεί παγοκύστη στο μπράτσο για 40 λεπτά κάθε δύο ώρες για τις πρώτες 24 ώρες, και στη συνέχεια όπως απαιτείται. Προγραμματίστε ένα ραντεβού για την αφαίρεση των ραμμάτων.

Βήμα 18: Η απόρριψη των εμφυτευμάτων Sixmo θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις, καθώς περιέχουν βουπρενορφίνη.

Εάν κάποιο(α) εμφύτευμα(τα) ή θραύσμα(τα) εμφυτεύματος δεν αφαιρεθεί(ούν) κατά τη διάρκεια μιας προσπάθειας αφαίρεσης, ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε απεικόνιση για τον εντοπισμό μόλις είναι εφικτό, με την επακόλουθη προσπάθεια αφαίρεσης να διενεργηθεί την ίδια ημέρα με τον εντοπισμό. Εάν ο εντοπισμός και μια δεύτερη προσπάθεια αφαίρεσης δεν διενεργηθούν την ίδια ημέρα με την αρχική προσπάθεια αφαίρεσης, το τραύμα θα πρέπει ενδιάμεσα να κλείσει με ράμματα.