

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sixmo 74,2 mg implants

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs implants satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 74,2 mg buprenorfīna (*buprenorphine*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Implants

Balts/gandrīz balts līdz gaiši dzeltens cilindriskas formas implants, kura garums ir 26,5 mm un diametrs 2,4 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sixmo ir paredzēts aizstājterapijai opioīdu atkarības ārstēšanā klīniski stabiliem pieaugušiem pacientiem, kuriem nepieciešamā buprenorfīna deva lietošanai zem mēles ir ne vairāk kā 8 mg/dienā medicīniskās, sociālās un psiholoģiskās ārstēšanas ietvaros.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai jānotiek veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze opioīdu atkarības ārstēšanā. Sixmo implantu ievietošana un izņemšana jāveic ārstam ar kompetenci neliela apjoma ķirurģisku operāciju veikšanā, kurš ir apmācīts implanta ievietošanas un izņemšanas procedūras veikšanā. Sixmo terapijas laikā jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi, piemēram, pacienta novērošanas apmeklējumi atbilstoši pacienta vajadzībām un ārstējošā ārsta klīniskajam novērtējumam.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar lietošanai zem mēles paredzētu buprenorfīnu vai buprenorfīnu + naloksonu, jālieto stabils devas no 2 līdz 8 mg/dienā vismaz 30 dienas un jābūt klīniski stabiliem saskaņā ar ārstējošā veselības aprūpes speciālista atzinumu.

Vērtējot klīnisko stabilitāti un pacientu piemērotību ārstēšanai ar Sixmo, jāņem vērā šādi faktori:

- laika periods, cik ilgi pārtraukta atkarību izraisošo opioīdu lietošana;
- dzīves vides stabilitāte;
- dalība strukturētās aktivitātēs/darbs;
- līdzdalība ieteiktajā biheiviorālās terapijas/savstarpējā atbalsta grupas programmā;
- atbilstība klīnikas apmeklējuma prasībām;
- minimāla vai neesoša vēlme vai vajadzība atgriezties pie opioīdu atkarības;
- laika periods bez hospitalizācijas epizodēm (atkarības vai garīgās veselības traucējumu dēļ), neatliekamās medicīniskās palīdzības punktu apmeklējumiem vai krīzes intervencēm;
- sociālā atbalsta sistēma;

Devas

Sixmo var lietot vienīgi pacienti ar toleranci pret opioīdiem. Katra deva sastāv no četriem implantiem subkutānai ievadei augšdelma iekšējā virsmā.

Sixmo implantiem paredzēts atrasties subkutāni 6 mēnešu ārstēšanas periodā, lai nodrošinātu ilgstošu buprenorfīna ievadi. Tie jāizņem sestā mēneša beigās.

Ārstēšana ar Sixmo

Buprenorfīna lietošana zem mēles jāpārtrauc 12 līdz 24 stundas pirms Sixmo implantu ievietošanas subkutāni.

Kritēriji buprenorfīna papildus lietošanai zem mēles

Pastāv iespēja, ka daļai pacientu varētu rasties nepieciešamība dažkārt lietot papildu buprenorfīna devu zem mēles, lai sasniegtu pilnīgu opioīdu abstinences un tieksmes simptomu kontroli, piemēram, personīgās krīzes vai stresa situācijas apstākļos.

Ārstējošajam ārstam vajadzētu apsvērt papildu buprenorfīna devu lietošanu zem mēles šādos gadījumos:

- pacientam vērojami abstinences simptomi, piemēram, svīšana, pastiprināta acu asarošana, žāvas, slikta dūša, vemšana, tahikardija, hipertensija, zosāda, paplašinātas acu zīlītes;
- pacients atzinis heroīna vai citu opioīdu lietošanu vai tieksmi pēc opioīdiem, un/ vai iegūts pozitīvs rezultāts, nosakot opioīdu klātbūtni urīnā.

Lai gan dažiem pacientiem reizēm varētu būt nepieciešama papildu buprenorfīna lietošana, nevajadzētu izsniegt pacientiem receptes buprenorfīnu saturošu zāļu iegādei un lietošanai zem mēles pēc vajadzības. Pacientiem, kuri izjūt vajadzību pēc papildu devas, ieteicama ārsta apskate un novērtējums pēc iespējas drīzāk.

Ārstēšanas pārtraukšanas kritēriji

Ārstējošajam ārstam jāapsver implanta izņemšana šādos gadījumos:

- pacientam vērojamas smagas vai nepanesamas blakusparādības (ieskaitot smagu provocētu abstinenci);
- intoksikācijas vai pārdozēšanas pazīmes (mioze, lūpu cianoze, sedācija, bradikardija, hipotensija, elpošanas nomākums);
- nepietiekama efektivitāte, par ko liecina ieilguši abstinences simptomi, kas prasa atkārtotu buprenorfīna lietošanu zem mēles.

Pārtraukšana

Pacientiem, kuri pārtrauc ārstēšanu ar Sixmo, jāatsāk iepriekšējās buprenorfīna devas lietošana zem mēles 12 līdz 24 stundu laikā pēc Sixmo implantu izņemšanas (t.i., deva, kas atcelta pirms ārstēšanas ar Sixmo). Paredzams, ka buprenorfīna disociācija no μ opioīdu receptoriem ilgs vairākas dienas pēc Sixmo terapijas pārtraukšanas un tas novērsīs abstinences simptomu rašanos tūlīt pēc Sixmo izņemšanas.

Atkārtota ārstēšana

Ja pirmā sešu mēnešu ārstēšanas cikla beigās pastāv vajadzība turpināt ārstēšanu, ir iespējams ievietot jaunu 4 Sixmo implantu devu pēc veco implantu izņemšanas vienu papildu sešu mēnešu ārstēšanas ciklu. Pieredze par otru ārstēšanas ciklu ir ierobežota. Nav pieredzes par atkārtotu implantāciju pēc 12 mēnešiem. Implantu jāievieto otras rokas augšdelma iekšējā virsmā, ievērojot turpmāk minētos ievietošanas norādījumus piemērotas vietas atrašanai.

Atkārtotas ārstēšanas gadījumā implantu jāievieto subkutāni, cik drīz vien iespējams pēc iepriekšējo implantu izņemšanas, vēlams, tajā pašā dienā. Ja atkārtotai ārstēšanai paredzētos implantus neievieto tajā pašā dienā, kad izņemti iepriekšējie implantu, pacientiem jālieto uzturoša fiksēta buprenorfīna deva no 2 līdz 8 mg/dienā zem mēles atbilstoši klīniskām indikācijām, līdz notiks atkārtota ārstēšana. Buprenorfīna lietošana zem mēles jāpārtrauc 12 līdz 24 stundas pirms četru Sixmo implantu ievietošanas.

Pēc vienas subkutānas ievietošanas abās rokās (kopā divi ārstēšanas cikli) vairumam pacientu jāatsāk lietot iepriekšējā buprenorfīna deva zem mēles (t.i., deva, kas atcelta pirms ārstēšanas ar Sixmo), lai turpinātu ārstēšanu. Prospektīvi dati par Sixmo terapiju pēc diviem ārstēšanas cikliem nav pieejami un nav arī pieredzes attiecībā uz Sixmo implantu ievietošanu citur rokā vai citās ķermeņa daļās vai atkārtotu ievietošanu augšdelmā iepriekš izmantotajās vietās.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Sixmo klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti vecumā pēc 65 gadiem, tādēļ zāļu lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama. Buprenorfīna efektivitāte un drošums, lietojot gados vecākiem pacientiem pēc >65 gadu vecuma, nav pierādīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā ārstēšanas laikā ar Sixmo nav iespējams pielāgot ievadīto buprenorfīna devu, Sixmo lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunkts). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh*) nepieciešama novērošana, lai atklātu iespējamās toksicitātes vai pārdozēšanas pazīmes un simptomus saistībā ar paaugstinātu buprenorfīna līmeni (mioze, lūpu cianoze, sedācija, bradikardija, hipotensija, elpošanas nomākums). Ja novēroti toksicitātes vai pārdozēšanas simptomi, nepieciešams izņemt implantus un pāriet uz zāļu lietošanu ar devas pielāgošanas iespējām.

Pacientiem, kuriem attīstās aknu darbības traucējumi Sixmo terapijas laikā, nepieciešama novērošana, lai atklātu iespējamās toksicitātes vai pārdozēšanas pazīmes un simptomus. Ja novēroti toksicitātes vai pārdozēšanas simptomi, nepieciešams izņemt implantus un pāriet uz zāļu lietošanu ar devas pielāgošanas iespējām.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm veido relatīvi nelielu daļu (aptuveni 30%) no kopējā buprenorfīna klīrensa, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem buprenorfīna koncentrācija plazmā nepalielinājās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Sixmo devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zāles pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sixmo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai

Sagatavošanās pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

- Sixmo ievietošana un izņemšana jāveic tikai aseptiskos apstākļos.
- Pacientam jāspēj gulēt uz muguras.
- Veselības aprūpes speciālistam ievietošanas procedūras laikā ieteicams sēdēt, jo tad no sāniem skaidri saskatāma ievietošanas vieta un adatas kustības zem ādas. Procedūru var izdarīt vienīgi veselības aprūpes speciālists, kurš ir kompetents neliela apjoma ķirurģisku operāciju veikšanā un ir saņēmis apmācību, lai veiktu Sixmo ievietošanu, izmantojot implanta aplikatoru ar ieteikto vietējās anestēzijas līdzekli.
- Visu četru implantu ievietošanai tiek lietots viens aplikators.
- Jāņem vērā, ka klīnikā, kurā veic Sixmo ievietošanu un izņemšanu, jābūt pieejamai ultrasonogrāfijai un MRI.
- Pacienti, kuriem ir kontrindikācijas MRI veikšanai, nav piemēroti implantu ievietošanai.

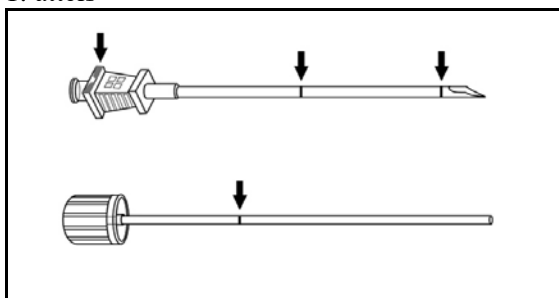
Nepieciešamais aprīkojums Sixmo subkutānai ievietošanai

Implanta ievietošanai aseptiskos apstākļos ir vajadzīgs šāds aprīkojums:

- apskates galds, uz kura jānoguļas pacientam;
- instrumentu galdiņš ar sterilu pārklāju;
- adekvāts gaismas avots, piemēram, pieres lukturis;
- sterils ķirurģiskais pārklājs ar atveri;
- sterili lateksa cimdi bez talka;
- spirta salvete;
- ķirurģiskais ādas marķieris;
- antiseptisks šķīdums, piemēram, hlorheksidīns;
- vietējās anestēzijas līdzeklis, piemēram, 1% lidokaīna šķīdums ar adrenalīnu 1:100 000;
- 5 ml šļirce ar 25G×1,5" adatu (0,5×38 mm);
- Adson tipa vienzoba ķirurģiskā pincete;
- skalpeļa asmens Nr. 15;
- plāna, pašlīmējoša plāksnīte, aptuveni 6 mm plata („tauriņveida plāksnīte”);
- sterila marles salvete 100×100 mm;
- pašlīmējoši plāksteri;
- spiedošs pārsējs, aptuveni 8 cm plats;
- brūču līme;
- 4 Sixmo implantanti;
- 1 implanta aplikators.

Implanta aplikators (vienreizējas lietošanas) un tā sastāvdaļas ir redzamas 1. attēlā.

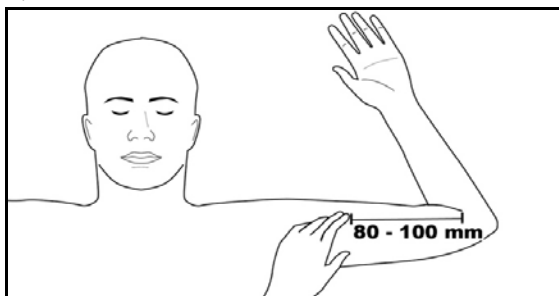
1. attēls



Norādījumi Sixmo subkutānai ievietošanai

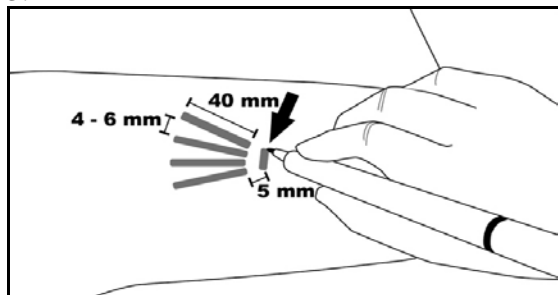
1. darbība: pacientam jānoguļas uz muguras, saliecot elkonī roku, kurā paredzēts ievietot implantu, un roka jāpagriež tā, lai plauksta atrastos blakus galvai. Nosakiet ievietošanas vietu augšdelma iekšējā virsmā, aptuveni 80 līdz 100 mm (8 līdz 10 cm) virs elkoņa locītavas mediālā virspaugura (*epicondylus medialis*), rievā starp augšdelma divgalvaino (*m. biceps brachii*) un trīsgalvaino (*m. triceps brachii*) muskuli. Divgalvainā muskuļa sasprindzināšana varētu atvieglot ievietošanas vietas atrašanu (2. attēls).

2. attēls



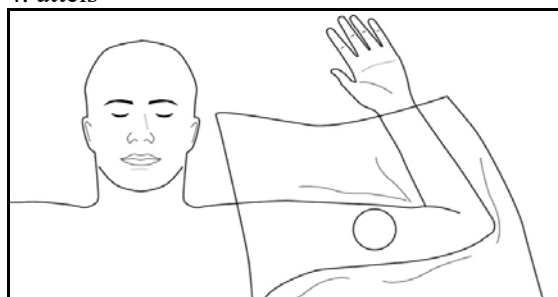
2. darbība: nofīriet ievietošanas vietu ar spirta salveti. Atzīmējiet ievietošanas vietu ar ķirurģisko marķieri. Implanti tiks ievietoti subkutāni caur nelielu 2,5 līdz 3 mm garu iegriezumu. Atzīmējiet paredzētās implantu atrašanās vietas, ievelkot 4 līnijas – katrai līnijai jābūt 40 mm garai. Implanti jāizkārto vādekļa veidā ar 4 līdz 6 mm izkliedi, un „vādekļa” ārmai jābūt vērstai uz pleca pusi (3. attēls).

3. attēls



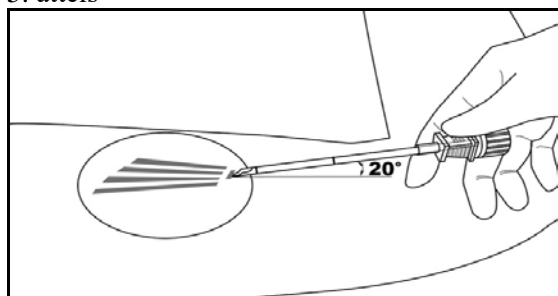
3. darbība: uzvelciet sterilus cimdus un pārbaudiet, vai implanta aplikators ir gatavs lietošanai, izņemot obturatoru no kanulas un pēc tam fiksējot to iepriekšējā pozīcijā. Nofīriet ievietošanas vietu ar antiseptisku šķīdumu, piemēram, hlorheksidīna šķīdumu. Nesusiniet un nenoslaukiet šķīdumu. Uzlieciet uz pacienta rokas sterilo ķirurģisko pārklāju ar atveri (4. attēls). Anestezējiet ievietošanas laukumu iegriezuma vietā, kur paredzēts ievietot implantus vādekļa veidā, injicējot 5 ml lidokaīna 1% šķīduma ar adrenalīnu attiecībā 1:100 000 tieši zem ādas. Pārliedzinieties, ka anestēzija ir pietiekama un efektīva, un veiciet seklu iegriezumu 2,5 līdz 3 mm garumā iepriekš atzīmētajā vietā.

4. attēls



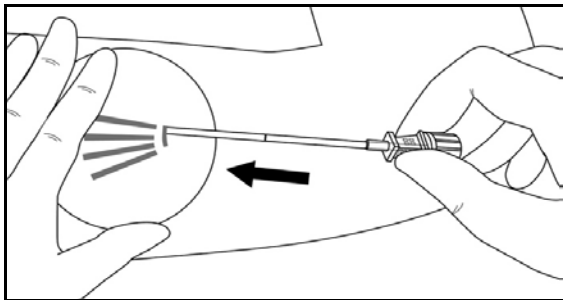
4. darbība: izmantojot ķirurģisko pinceti, paceliet uz augšu iegriezuma malu. Nostiepiet ādu pretējā virzienā un, turot aplikatoru nedaudz slīpi (ne vairāk kā 20 grādu leņķī), ievadiet subkutāni tikai aplikatora galu (3 līdz 4 mm dziļumā zem ādas), turklāt augšupvērstās pozīcijas „stop” marķējumam uz kanulas jābūt vērstam uz augšu un redzamam, bet obturatoram jābūt pilnībā fiksētam kanulā (5. attēls).

5. attēls



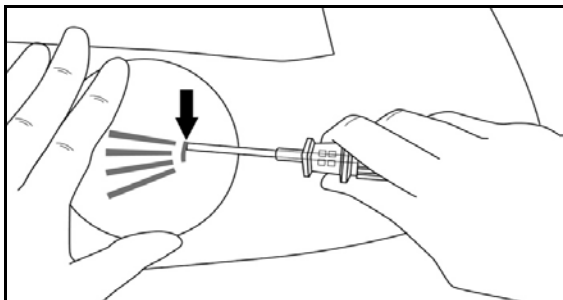
5. darbība: nolieciet aplikatoru horizontāli; paceļot ādu uz augšu ar aplikatora galu, turiet kanulu subkutāni saistaudos (6. attēls).

6. attēls

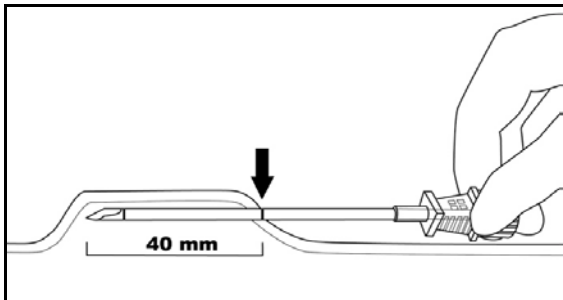


6. darbība: paceļot ādu, uzmanīgi ievadiet aplikatoru subkutāni implanta ievietošanai atzīmētās līnijas vietā. Pārtrauciet kustību, tiklīdz kanulas proksimālais marķējums pazūd iegriezumā (7. un 8. attēls).

7. attēls

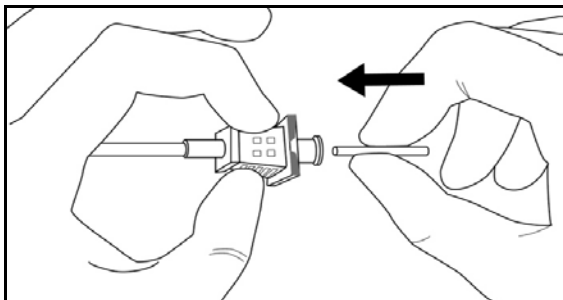


8. attēls

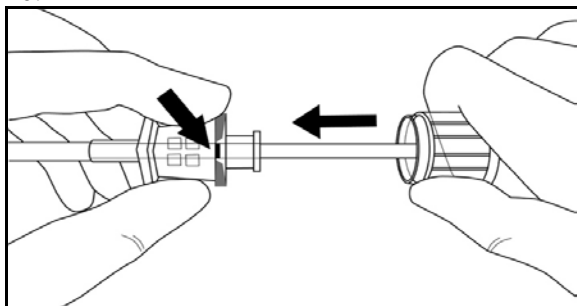


7. darbība: turot kanulu nekustīgi, atbrīvojiet un izņemiet obturatoru. Ievietojiet kanulā vienu implantu (9. attēls), tad ielieciet atpakaļ obturatoru un uzmanīgi virziet to uz priekšu (vajadzētu just nelielu pretestību), līdz obturators stoplīnija nostājas vienā līmenī ar kanulas augšpvrstās pozīcijas „stop” marķējumu, kas liecina par implanta atrašanos kanulas galā (10. attēls). **Nespiediet obturatoru dziļāk ar spēku, lai neizstumtu implantu ārpus kanulas gala.** Pareiza novietojuma gadījumā attālumam starp iegriezumu un implantu jābūt vismaz 5 mm.

9. attēls



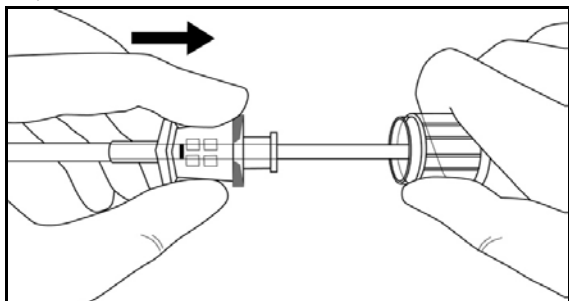
10. attēls



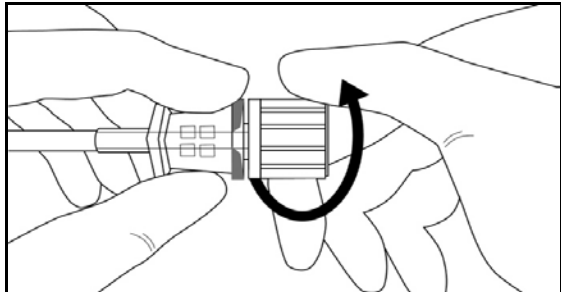
8. darbība: turiet obturatoru nekustīgi uz rokas un izvelciet kanulu, atstājot vietā implantu (11. attēls).

Piezīme: Nespiediet obturatoru. Velciet kanulu uz āru, līdz tās savienotājdaļa saslēdzas ar obturatoru, tad pagrieziet obturatoru pulksteņrādītāja kustības virzienā, lai nofiksētu uz kanulas (12. attēls). Velciet uz āru aplikatoru augšupvērstā pozīcijā, līdz iegriezuma atverē kļūst redzams kanulas distālais marķējums (asajam galam joprojām esot subkutāni).

11. attēls



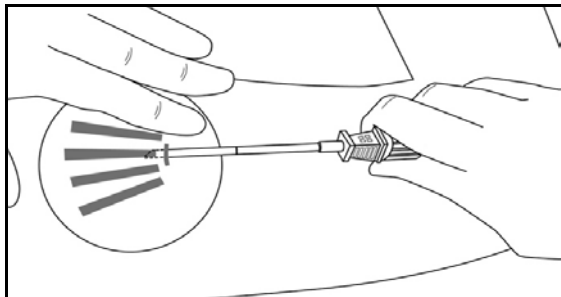
12. attēls



9. darbība: novirziet aplikatoru pret nākamo atzīmēto implanta ievietošanas līniju, vienlaikus ar rādītājpirkstu stabilizējot tikko ievietoto implantu un ieturot attālumu no asā gala (13. attēls).

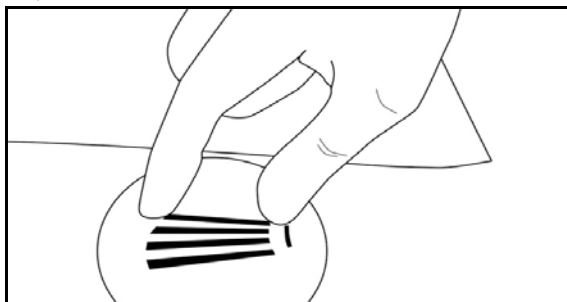
Atkārtojiet no 6. līdz 9. darbībai, lai ievietotu trīs atlikušos implantus caur jau esošo iegriezumu.

13. attēls



10. darbība: tūlīt pēc ievietošanas pārlicinieties par katra implanta (26,5 mm gara) atrašanās vietu, iztaustot pacienta roku, kā parādīts 14. attēlā. Ja nevarat sataustīt visus četrus implantus vai šaubāties par to ievietošanu, izmantojiet citas metodes, lai pārlicinātos par implanta atrašanās vietu.

14. attēls



11. darbība: piemērojiet spiedienu iegriezuma vietā aptuveni piecas minūtes, ja tas nepieciešams. Nofīriet iegriezuma vietu. Uzdziediet brūču līmi uz ādas brūces malās un ļaujiet tai nožūt, pēc tam pārklājiet iegriezumu ar plānu, pašlīmējošu plāksnīti aptuveni 6 mm platumā („tauriņveida plāksnīte”). Uzlīmējiet ievietošanas vietai nelielu plāksteri. Uzlieciet spiedošu pārsēju ar sterilu marles salveti, lai samazinātu asiņošanu. Informējiet pacientu, ka spiedošo pārsēju var noņemt pēc 24 stundām un plāksteri var noņemt pēc trim līdz piecām dienām, un iesakiet pielikt ledu ievietošanas vietai rokā uz 40 minūtēm ik pēc divām stundām pirmo 24 stundu laikā un vēlāk pēc nepieciešamības.

12. darbība: aizpildiet Pacienta brīdinājuma kartīti un atdodiet to pacientam glabāšanai. Tāpat noskenējiet vai pierakstiet informāciju par implantu ievietošanas procedūru, lai pievienotu to pacienta medicīniskajai dokumentācijai. Sniedziet pacientam norādījumus par pareizu ievietošanas vietas aprūpi.

Norādījumi implantu lokalizācijas noteikšanai pirms izņemšanas

Pārliedzinieties par implantu atrašanās vietu, tos iztaustot. **Ja implanti nav sataustāmi, pirms izņemšanas jānosaka to lokalizācija.** Nesataustāmu implantu gadījumā izņemšana jāveic ultrasonogrāfijas kontrolē (vadoties pēc lokalizācijas). Piemērotas metodes lokalizācijas noteikšanai ir ultrasonogrāfija ar lineāru augstfrekvences (10 MHz vai vairāk) sensoru vai, ja ultrasonogrāfija nav efektīva, magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI). Sixmo implanti ir apstarojumu necaurļaidīgi, tādēļ tos nevar lokalizēt ar rentgenstaru vai datortomogrāfijas palīdzību. Ja visu implantu atrašanās vieta nav precīzi zināma, pētnieciskas ķirurģiskas procedūras to izņemšanai nekādā gadījumā nav ieteicamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nepieciešamais aprīkojums Sixmo izņemšanai

Implantu izņemšana jāveic aseptiskos apstākļos, tādēļ vajadzīgs šāds aprīkojums:

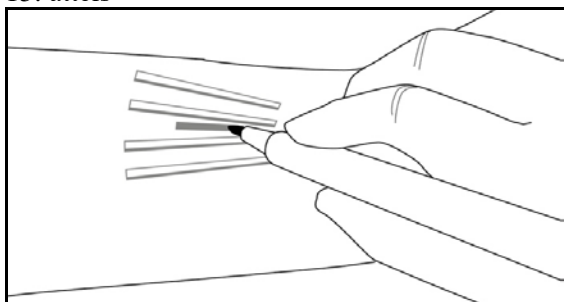
- apskates galds, uz kura jānoguļas pacientam;
- instrumentu galdiņš ar sterilu pārklāju;
- adekvāts gaismas avots, piemēram, pieres lukturis;
- sterils ķirurģiskais pārklāji ar atveri;
- sterili lateksa cimdi bez talka;
- spirta salvete;
- ķirurģiskais ādas marķieris;
- antiseptisks šķīdums, piemēram, hlorheksidīns;
- vietējās anestēzijas līdzeklis, piemēram, 1% lidokaīna šķīdums ar adrenalīnu 1:100 000;
- 5 ml šļirce ar 25G×1,5" adatu (0,5×38 mm);
- *Adson* tipa vienzoba ķirurģiskā pincete;
- asinsvadu spailes (*mosquito* tipa);
- divas *X-plant* spailes (vazektomijas fiksācijas spailes ar 2,5 mm gredzena diametru);
- iridektomijas šķēres;
- adatturis;
- skalpeļa asmens Nr. 15;
- sterils lineāls;
- sterila marles salvete 100×100 mm;
- pašlīmējošs plāksteris;

- spiedošs pārsējs, aptuveni 8 cm plats;
- ķirurģiskie diegi, piemēram, 4-0 Prolene™, ar FS-2 griezošu adatu (var būt uzsūcošie).

Norādījumi Sixmo izņemšanai

13. darbība: pacientam jānogūžas uz muguras, saliecot elkonī roku, kurā ievietoti implanti, un roka jāpagriež tā, lai plauksta atrastos blakus galvai. Vēlreiz apstipriniet implantu atrašanās vietu, tos izraustot. Pirms ādas marķiera izmantošanas notīriet izņemšanas vietu ar spirta salveti. Atzīmējiet implantu atrašanās vietu un iegriezuma vietu ar ķirurģisko marķieri. Iegriezums jāveic paralēli rokas asij starp otro un trešo implantu, lai piekļūtu audiem subkutāni (15. attēls).

15. attēls

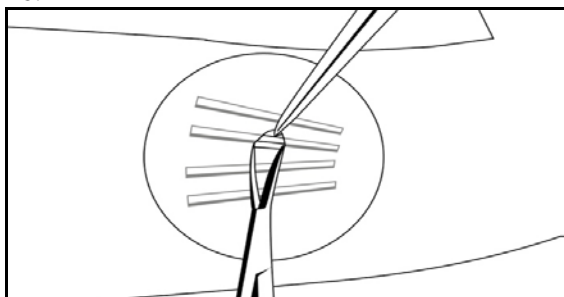


14. darbība: uzvelciet sterilus cimdus. Aseptiskos apstākļos novietojiet sterilus piederumus instrumentu galdiņa sterilajā laukā. Notīriet ievietošanas vietu ar antiseptisku šķīdumu, piemēram, hlorheksidīna šķīdumu. Nesusiniet un nenaslaukiet šķīdumu. Uzlieciet uz pacienta rokas sterilo ķirurģisko pārklāju. Anestezējiet iegriezuma vietu un subkutānos audus, kur atrodas implanti (piemēram, injicējot 5 līdz 7 ml lidokaīna 1% šķīduma ar adrenalīnu attiecībā 1:100 000). **PIEZĪME:** centieties injicēt vietējās anestēzijas līdzekli dziļi audos starp implantiem; tas veicinās implanta pacelšanos tuvāk ādai, atvieglojot to izņemšanu. Pārliecinieties, ka anestēzija ir pietiekama un efektīva, un ar skalpeli veiciet 7 līdz 10 mm garu iegriezumu paralēli rokas asij starp otro un trešo implantu.

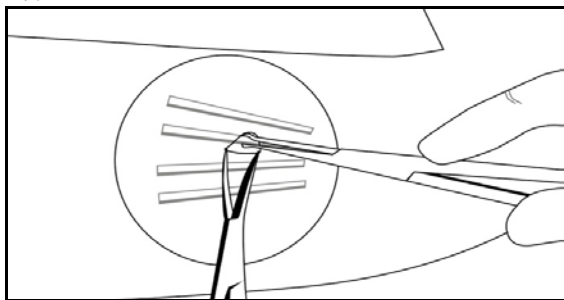
15. darbība: satveriet ādu iegriezuma malā ar *Adson* tipa vienzoba ķirurģisko pinceti un atdaliel audus virs implanta un zem tā, izmantojot iridektomijas šķēres vai *mosquito* tipa spaiļes ar liektiem galiem (16. attēls).

Satveriet implanta vidusdaļu ar *X-plant* spailēm (17. attēls) un uzmanīgi pavelciet. Ja implants ir iekapsulējies vai redzat iedobumu, atdaliel apkārt esošos audus ar skalpeli, lai atbrīvotu implantu.

16. attēls



17. attēls



16. darbība: pēc katra implanta izņemšanas nepieciešams izmērīt tā garumu, lai pārlicinātos, ka izņemts viss 26,5 mm garais implants. Atkārtojiet 15. un 16. darbību, lai izņemtu atlikušos implantus caur to pašu iegriezumu. Tāda pati tehnika jāizmanto, lai izņemtu implantus, kas izspiedušies vai daļēji izvirzījušies uz āru. Ja visu implantu atrašanās vieta nav precīzi zināma, pētnieciskas ķirurģiskas procedūras to izņemšanai nekādā gadījumā nav ieteicamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

17. darbība: pēc visu implantu izņemšanas notīriet iegriezuma vietu. Uzlieciet šuves. Uzlīmējiet iegriezuma vietai plāksteri. Izmantojot sterilu marles salveti, uzmanīgi piecas minūtes piemērojiet spiedienu iegriezuma vietā, lai veicinātu hemostāzi. Uzlieciet spiedošu pārsēju ar sterilu marles salveti, lai samazinātu asiņošanu. Informējiet pacientu, ka spiedošo pārsēju var noņemt pēc 24 stundām un plāksteri var noņemt pēc trim līdz piecām dienām. Sniedziet pacientam norādījumus par pareizu aseptisku brūces aprūpi. Iesakiet pielikt ledu procedūras vietai rokā uz 40 minūtēm ik pēc divām stundām pirmo 24 stundu laikā un vēlāk pēc nepieciešamības. Nosakiet apmeklējuma laiku ķirurģisko diegu izņemšanai.

18. darbība: Sixmo implantu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām, jo tie satur buprenorfinu.

Ja izņemšanas mēģinājuma laikā neizdodas izņemt implantu(-s) vai implanta fragmentu(-s), pacientam jāveic attēlveidošanas izmeklēšana lokalizācijas noteikšanai, tiklīdz ir iespējams noorganizēt izņemšanu vienā dienā ar lokalizācijas noteikšanu. Ja lokalizācijas noteikšana un otrs izņemšanas mēģinājums nenotiek vienā dienā ar pirmo izņemšanas mēģinājumu, brūcei jāuzliek šuves.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga elpošanas mazspēja.

Smagi aknu darbības traucējumi.

Akūta alkohola intoksikācija vai *delirium tremens*.

Vienlaicīga opioīdu antagonistu (naltreksona, nalmefēna) lietošana alkohola vai opioīdu atkarības ārstēšanai.

Pacientiem ar keloīdu vai hipertrofisku rētu veidošanos anamnēzē subkutāna ievietošana nav ieteicama, jo varētu rasties grūtības ar implanta izņemšanu.

Pacientiem ar kontrindikācijām MRI veikšanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas novērošana

Pacientus vajadzētu brīdināt, ka viņi varētu izjust miegainību, it sevišķi pirmajā nedēļā pēc implantu ievietošanas (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Procedūras vieta jāpārbauda vienu nedēļu pēc implantu ievietošanas, un arī vēlāk regulāri jāturpina pārbaudes, lai atklātu iespējamās infekcijas pazīmes vai brūces dzīšanas problēmas, ieskaitot implanta izgrūšanu virs ādas virsmas, kā arī nepareizu vai ļaunprātīgu izmantošanu. Ieteicamais apmeklējumu režīms vairumam pacientu ir ne retāk kā viena vizīte mēnesī konsultācijām un psihosociālam atbalstam.

Sixmo implantu ievietošanas un izņemšanas nopietnās komplikācijas

Pēc zāļu implantu nepareizas ievietošanas augšdelmā var būt retas, bet nopietnas komplikācijas, ieskaitot nerva bojājumu un implanta pārvietošanos, kas var izraisīt emboliju un nāvi. Citas iespējamās komplikācijas ir implanta lokāla pārvietošanās, izspiešanās, izgrūšana un implanta lūzums pēc ievietošanas vai izņemšanas laikā. Implanta pārvietošanās gadījumā tā izņemšanai nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Ir svarīgi ievietot implantu subkutāni, lai varētu pārliecināties par pareizu novietojumu ar taustes palīdzību. Ja implantu ievietoti pārāk dziļi (muskulī vai fascijas audos), var notikt nervu vai asinsvadu bojājums ievietošanas vai izņemšanas rezultātā.

Ievietošanas vai izņemšanas vietā iespējama infekcija. Pārmērīga iztaustīšana drīz pēc implantu ievietošanas var palielināt infekcijas risku. Nepareiza izņemšana ir saistīta ar implanta vietas infekcijas un implanta lūzuma risku.

Retos gadījumos implantu vai implantu fragmentu atrašanās vietu nebija iespējams noteikt un tie netika izņemti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Implanta izgrūšana

Ja pēc implanta ievietošanas notiek spontāna izgrūšana, nepieciešams veikt šādas darbības:

- pacientam, cik drīz vien iespējams, jāierodas vizītē pie veselības aprūpes speciālista, kurš veica implantu ievietošanu;
- pacientam jāiesaka ievietot implantu stikla burkā ar vāku un uzglabāt to drošā vietā, pasargājot no citiem, it sevišķi bērniem, un jābrīdina paņemt to līdz vizītē pie veselības aprūpes speciālista, lai pārliecinātos, ka notikusi visa implanta izgrūšana. Lūdzu, ievērojiet: buprenorfīns var izraisīt smagu vai pat letālu elpošanas nomākumu bērniem, kuri nejauši nonāk ar to saskarē;
- ja pacients atnesis izgrūsto implantu, to ir jāizmēra, lai pārliecinātos, ka notikusi visa implanta izgrūšana (implanta garums ir 26,5 mm);
- nepieciešams pārbaudīt iegriezuma vietu, lai noteiktu infekcijas pazīmes. Infekcijas gadījumā jāuzsāk atbilstoša ārstēšana un jāapsver atlikušo implantu izņemšana;
- ja izgrūtais implants ir bojāts, veselības aprūpes speciālistam jāiztausta ievietošanas vieta, lai noteiktu pārējo implanta fragmentu atrašanās vietu. Atlikušais implanta fragments jāizņem saskaņā ar 4.2. apakšpunkta sadaļā „Norādījumi Sixmo izņemšanai” aprakstītajām darbībām;
- ja neizdodas sataustīt atlikušo implanta fragmentu, nepieciešams veikt ultrasonogrāfiju vai MRI saskaņā ar 4.2. apakšpunkta sadaļā „Norādījumi Sixmo izņemšanai” aprakstītajām darbībām;
- līdz implanta aizvietošanai veselības aprūpes speciālistam rūpīgi jānovēro pacients, lai novērtētu abstinences simptomus vai citas klīniskās pazīmes, kas liecina par nepieciešamību lietot papildu buprenorfīna devu zem mēles;
- nākamais implants(-i) jāievieto tajā pašā rokā mediāli vai laterāli no *in situ* implantiem. Tāpat nākamo implantu(-s) var ievietot otrā rokā;

Nepareiza lietošana un novirzīšana

Buprenorfīnu var lietot ļaunprātīgi, un ir iespējama tā novirzīšana noziedzīgos nolūkos. Sixmo zāļu forma pasargā no novirzīšanas un ļaunprātīgas lietošanas riska. Tomēr ir iespējams izdalīt buprenorfīnu no Sixmo implanta. Vērtējot pacienta piemērotību ārstēšanai ar Sixmo, jāņem vērā šis risks un pacienta stabilitāte opioīdu atkarības ārstēšanas ietvaros.

Buprenorfīna ļaunprātīga lietošana ir saistīta ar pārdozēšanas un nāves risku. Šis risks palielinās, lietojot buprenorfīnu vienlaicīgi ar alkoholu un citām vielām, it sevišķi benzodiazepīniem. Visi pacienti, kuri tiek ārstēti ar Sixmo, jānovēro, lai noteiktu iespējamās novirzīšanas pazīmes vai opioīdu atkarības un atkarību izraisošas uzvedības progresēšanu, kas liecina par vajadzību pēc intensīvākas un stingrāk strukturētas atkarības ārstēšanas.

Atkarība

Buprenorfīns ir μ (mī) opioīdu receptoru daļējs agonists, un ilgstoša tā lietošana rada opioīdu tipa atkarību. Pētījumi ar dzīvniekiem, kā arī klīniskā pieredze liecina, ka buprenorfīns var izraisīt atkarību, taču mazākā mērā nekā pilns agonists, piemēram, morfīns.

Ja pēc izņemšanas Sixmo implantanti netiek tūlīt aizvietoti, pacientiem jāuzsāk uzturoša ārstēšana ar buprenorfīna lietošanu zem mēles (2 līdz 8 mg/dienā) atbilstoši klīniskajām indikācijām līdz Sixmo terapijas atsākšanai. Pacientiem, kuri izvēlas pārtraukt ārstēšanu ar Sixmo, nepieciešama novērošana attiecībā uz abstinences sindroma izpausmēm un jāapsver samazinātas buprenorfīna devas lietošana zem mēles.

Opioīdu abstinences sindroma provocēšana

Tā kā buprenorfīns ir daļējs opioīdu agonists, tas var izraisīt opioīdu abstinences pazīmes un simptomus pacientiem, kuri pašreiz ir fiziski atkarīgi no pilnu opioīdu agonistu, piemēram, heroīna, morfīna vai metadona, lietošanas, pirms beigusies pilna opioīdu agonista iedarbība. Pirms Sixmo implantu ievietošanas pārliecinieties, ka pacientiem ir bijis atbilstošs indukcijas periods ar buprenorfīna vai buprenorfīna/naloksona lietošanu zem mēles vai jau sasniegts klīniski stabils stāvoklis, lietojot buprenorfīnu vai buprenorfīnu/naloksonu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Elpošanas un centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākums

Ir ziņots par vairākiem nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, lietojot buprenorfīnu, it sevišķi gadījumos, kad buprenorfīns tika lietots kombinācijā ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai arī lietošana nebija saskaņā ar lietošanas instrukciju. Ziņots arī par nāves gadījumiem saistībā ar buprenorfīna lietošanu vienlaicīgi ar citiem depresantiem, piemēram, alkoholu vai citiem opioīdiem. Ja buprenorfīnu lieto cilvēki, kuri nav atkarīgi no opioīdiem un nepanes opioīdu iedarbību, iespējams letāls elpošanas nomākums.

Šīs zāles jālieto piesardzīgi, ja pacientiem ir astma vai elpošanas mazspēja (piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība, *cor pulmonale*, samazinātas elpošanas rezerves, hipoksija, hiperkapnija, iepriekšējs elpošanas nomākums vai kifoskolioze [mugurkaula izliekums, kas varētu izraisīt elpas trūkumu]).

Buprenorfīns var izraisīt miegainību, it sevišķi lietojot vienlaicīgi ar alkoholu vai CNS depresantiem (piemēram, trankvilizatoriem, sedatīviem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar Sixmo nepieciešams izvērtēt pacienta medicīnisko un ārstēšanas anamnēzi, ieskaitot neopioīdu tipa psihoaktīvo vielu lietošanu, lai pārliecinātos, ka ārstēšana ar Sixmo ir droša.

Hepatīts un aknu komplikācijas

Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas nevēlamo blakusparādību uzraudzības ziņojumos ir ziņots par akūtu aknu bojājumu (ieskaitot letālus gadījumus), lietojot aktīvo vielu buprenorfīnu pacientiem ar opioīdu atkarību. Patoloģiju spektrs ir no pārejošas asimptomātiskas aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās līdz aknu mazspējas, aknu nekrozes, hepatorenālā sindroma, aknu encefalopātijas un nāves gadījumiem. Daudzos gadījumos izraisoša vai sekmējoša nozīme var būt jau esošiem aknu darbības traucējumiem (ģenētiska slimība, aknu enzīmu darbības traucējumi, B vai C vīrushepatīts, alkoholisms, anoreksija, vienlaicīga citu iespējami hepatotoksisku zāļu lietošana) un pašreizējai intravenozi lietojamo narkotiku atkarībai. Šie veicinošie faktori, ieskaitot vīrushepatīta infekcijas statusa noteikšanu, jāņem vērā pirms Sixmo terapijas uzsākšanas un ārstēšanas laikā. Ja rodas aizdomas par aknu komplikācijām, nepieciešams izvērtēt aknu darbību un arī apsvērt Sixmo terapijas pārtraukšanu. Ja ārstēšana tiek turpināta, turpmāk rūpīgi jānovēro aknu darbība.

Aknu darbības traucējumi

Buprenorfīns tiek plaši metabolizēts aknās. Farmakokinētiskā pētījumā ar buprenorfīna lietošanu zem mēles pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīna līmenis plazmā bija augstāks un eliminācijas pusperiods bija garāks, bet pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem šādu iedarbību nenovēroja (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jānovēro, lai atklātu iespējamās toksicitātes vai pārdozēšanas pazīmes un simptomus saistībā ar paaugstinātu buprenorfīna līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūtu sāpju ārstēšana Sixmo terapijas laikā

Lietojot Sixmo, var rasties situācijas, kad pacientiem nepieciešama akūtu sāpju ārstēšana vai anestēzija. Ja iespējams, ārstējiet šos pacientus ar neopioīdu tipa pretsāpju līdzekļiem. Pacientus, kuriem atsāpināšanai nepieciešama opioīdu lietošana, var ārstēt ar augstas afinitātes pilniem opioīdu agonistiem veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, pievēršot īpašu vērību elpošanas sistēmas darbībai. Pretsāpju iedarbības sasniegšanai var būt nepieciešamas lielākas devas. Šī iemesla dēļ opioīdu lietošana ir saistīta ar augstāku toksicitātes risku. Ja opioīdu ievadīšana ir nepieciešama anestēzijas nolūkos, pacientiem jānodrošina pastāvīga novērošana anestēzijas laikā un tā jāveic personām, kuras nav iesaistītas ķirurģisko vai diagnostisko procedūru veikšanā. Ārstēšanu ar opioīdiem drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuri ir apmācīti anestēzijas zāļu lietošanā un spēj novērtēt spēcīgu opioīdu iespējamo iedarbību uz elpošanas sistēmu, it sevišķi saistībā ar elpceļu caurlaidības un asistētās elpināšanas nodrošināšanu un uzturēšanu.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm var noritēt ilgāk, jo 30% no ievadītās devas izdalās caur nierēm. Pacientiem ar nieru mazspēju uzkrājas buprenorfīna metabolīti. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zāles pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori

Zāles, kas ir enzīma CYP3A4 inhibitori, var palielināt buprenorfīna koncentrāciju. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Sixmo, nepieciešama rūpīga iespējamo toksicitātes pazīmju novērošana, ja viņi vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, proteāzes inhibitorus, kā ritonavīrs, nelfinavīrs vai indinavīrs, vai azola grupas pretēnīšu līdzekļus, kā ketokonazols un itrakonazols, vai makrolīdu grupas antibiotikas). Pirms ārstēšanas ar Sixmo veselības aprūpes speciālistam vajadzētu pārskatīt pacienta iepriekšējās ārstēšanas anamnēzi attiecībā uz vienlaicīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanu, lai lemtu par Sixmo terapijas piemēroību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vispārēji brīdinājumi par opioīdu lietošanu

Ambulatoriem pacientiem opioīdi var izraisīt ortostatisko hipotensiju.

Opioīdi var paaugstināt cerebrospinālā šķidrums spiedienu, kas savukārt var izraisīt krampjus, tāpēc opioīdi piesardzīgi jālieto pacientiem ar galvas traumu, intrakraniāliem bojājumiem, citiem apstākļiem, kad iespējama cerebrospinālā šķidrums spiediena paaugstināšanās, vai arī krampju lēkmēm anamnēzē.

Pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnizvadkanāla stenozi opioīdi jālieto piesardzīgi. Opioīdu izraisītā mioze, apziņas līmeņa izmaiņas vai izmaiņas sāpju kā slimības simptoma izpratnē var traucēt pacienta stāvokļa novērtējumu vai apgrūtināt diagnozes noteikšanu vai arī var ietekmēt vienlaicīgi noritošas slimības klīnisko gaitu.

Pacientiem ar miksdedēmu, hipotireozi vai virsnieru garozas mazspēju (piemēram, Adisona slimību) opioīdi jālieto piesardzīgi.

Ir pierādīts, ka opioīdi palielina spiedienu žultsvadā, un pacientiem ar žultsceļu traucējumiem opioīdi jālieto piesardzīgi.

Opioīdi jālieto piesardzīgi gados vecākiem vai novājinātiem pacientiem.

Pamatojoties uz pieredzi ar morfīna lietošanu, vienlaicīga monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAO-inhibitoru) lietošana var izraisīt opioīdu iedarbības pastiprināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Lietojot Sixmo vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, var rasties serotonīna sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvu nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Āda

Jāievēro piesardzība, lietojot Sixmo pacientiem ar saistaudu slimību (piemēram, sklerodermiju) vai recidivējošu meticilīnrezistentā *Staphylococcus aureus* infekciju anamnēzē. Sixmo lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar keloīdu vai hipertrofisku rētu veidošanos vietās, kur paredzēta Sixmo implantu ievietošana, jo varētu rasties grūtības ar implanta izņemšanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Buprenorfinu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar:

- alkoholiskiem dzērieniem vai spirtu saturošām zālēm, jo alkohols pastiprina buprenorfīna sedatīvo iedarbību.

Buprenorfīns jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar:

- benzodiazepīniem. Šī kombinācija var izraisīt nāvi centrāla elpošanas nomākuma rezultātā. Tādēļ nepieciešams ierobežot devas un gadījumos, kad pastāv nepareizas lietošanas risks, no šādas zāļu kombinācijas jāatturas. Pacienti jābrīdina, ka šo zāļu lietošanas laikā ir ārkārtīgi bīstami pašlietot benzodiazepīnus bez ārsta nozīmējuma un ka benzodiazepīnu lietošana vienlaicīgi ar šīm zālēm iespējama tikai saskaņā ar veselības aprūpes speciālista norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- citiem CNS depresantiem: citi opioīdu atvasinājumi (piemēram, metadons, pretsāpju un pretklepus līdzekļi), noteikti antidepresanti, sedatīvi H1-receptoru antagonisti, barbiturāti, trauksmi mazinoši līdzekļi, neskaitot benzodiazepīnus, neiroleptiskie līdzekļi, klonidīns un līdzīgas vielas: šīs kombinācijas pastiprina CNS nomākumu. Pavājinātas modrības dēļ var būt bīstami vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu);
- opioīdu tipa pretsāpju līdzekļiem: var rasties grūtības sasniegt adekvātu analgēzijas efektu, lietojot pilnu opioīdu agonistu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar buprenorfinu. Tādēļ pastāv pilna agonista pārdozēšanas risks, it sevišķi, ja mēģina pārvarēt buprenorfīnam piemītošo daļēja agonista iedarbību vai ja buprenorfīna līmenis plazmā samazinās (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- opioīdu antagonistiem: naltreksons un nalmefēns var bloķēt buprenorfīna farmakoloģisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana buprenorfīna terapijas laikā ir kontrindicēta, jo iespējama bīstama mijiedarbība, kas var pēkšņi izraisīt ilgstošu un intensīvu opioīdu abstinences simptomu sākumu (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- CYP3A4 inhibitoriem un induktoriem: buprenorfīns metabolizējas par norbuprenorfinu galvenokārt ar CYP3A4 starpniecību; tādēļ iespējama mijiedarbība, lietojot Sixmo vienlaicīgi ar zālēm, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti. CYP3A4 inhibitori var kavēt buprenorfīna metabolismu, palielinot buprenorfīna un norbuprenorfīna C_{max} un AUC. Pacientiem, kuri lieto CYP inhibitorus (piemēram, ritonavīrs, ketokonazols, itrakonazols, troleandomicīns, klaritromicīns, neflīnavīrs, nefazodons, verapamils, diltiazems, amiodarons, amprenavīrs, fosamprenavīrs, aprepitants, flukonazols, eritromicīns un greipfrūtu sula), nepieciešama novērošana, lai atklātu iespējamās toksicitātes vai pārdozēšanas pazīmes un simptomus (mioze, lūpu cianoze, sedācija,

bradikardija, hipotensija, elpošanas nomākums). Ja novēroti toksicitātes vai pārdozēšanas simptomi, nepieciešams izņemt implantus un pāriet uz zāļu lietošanu ar devas pielāgošanas iespējām;

- Tāpat CYP3A4 induktori (piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns, rifampīns) var samazināt buprenorfīna koncentrāciju plazmā, jo pastiprinās buprenorfīna metabolizēšanos par norbuprenorfīnu;
- monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAO-inhibitoriem): pamatojoties uz pieredzi ar morfīna lietošanu, iespējama opioīdu iedarbības pastiprināšanās;
- serotonergiskām zālēm, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, jo palielinās serotonīna sindroma risks, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par buprenorfīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Buprenorfīna lietošana grūtniecības beigu periodā var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam pat tad, ja zāles lietotas īslaicīgi. Ilgstoša buprenorfīna lietošana trīs pēdējos grūtniecības mēnešos var izraisīt abstinences sindromu jaundzimušajam (piemēram, hipertoniya, jaundzimušo trīce, jaundzimušo uzbudinājums, mioklonuss vai krampji). Sindroms var būt vieglāk izteikts un ilgāks nekā pēc īsas darbības pilnu μ opioīdu agonistu lietošanas. Parasti sindroms izpaužas novēloti – vairākas stundas vai vairākas dienas pēc piedzimšanas. Sindroma izpausmes var atšķirties atkarībā no mātes narkotisko vielu lietošanas anamnēzes.

Buprenorfīna ilgā eliminācijas pusperioda dēļ grūtniecības beigās jāapsver novērošana vairāku dienu garumā, lai novērstu elpošanas nomākuma vai abstinences sindroma risku jaundzimušajiem.

Tā kā Sixmo lietošana ir saistīta ar nespēju palielināt devu un pielāgoties lielākas devas prasībām grūtniecības laikā, to neuzskata par optimālu ārstēšanas izvēli un ārstēšanu ar Sixmo grūtniecības laikā nevajadzētu uzsākt. Sixmo grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Ja terapijas laikā ar Sixmo iestājas grūtniecība, nepieciešams izvērtēt iespējamo ieguvumu pacientam pret iespējamo risku auglim. Parasti šādā situācijā citus buprenorfīna terapijas veidus/preparātus uzskata par piemērotākiem.

Barošana ar krūti

Buprenorfīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā tādā daudzumā, ka ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, ir iespējama. Tādēļ terapijas laikā ar Sixmo barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par buprenorfīna ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem ir ierobežoti vai nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Buprenorfīns var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus un var pasliktināt garīgās vai fiziskās spējas, kas nepieciešamas tādiem iespējami bīstamiem uzdevumiem kā automašīnas vadīšana vai mehānismu apkalpošana. Šīs zāles var izraisīt reiboni, miegainību vai sedāciju, it sevišķi ārstēšanas sākumā.

Pēc Sixmo ievietošanas buprenorfīns sasniedz lielāko koncentrāciju plazmā pirmo 24 līdz 48 stundu laikā. It sevišķi jāatceras, ka pacienti var just miegainību līdz vienai nedēļai pēc zāļu subkutānas ievietošanas; tādēļ viņi jābrīdina par transportlīdzekļu vadīšanu vai bīstamu mehānismu apkalpošanu, it sevišķi šajā laika periodā. Pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai bīstamu mehānismu apkalpošanas pacientiem jābūt pārliecinātiem, ka Sixmo lietošanai nav nevēlamas ietekmes uz šīm spējām.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Sixmo drošumu novērtēja piecos III fāzes pētījumos (3 dubultmaskēti un placebo un/vai aktīvi kontrolēti pētījumi un divi atklāta tipa pagarināti pētījumi).

Nevēlamās blakusparādības tika iedalītas divās grupās – ar implanta ievietošanu saistītās vai ar implanta ievietošanu nesaistītās nevēlamās blakusparādībās. Biežākās ar implanta ievietošanu nesaistītās nevēlamās blakusparādības Sixmo klīniskajos pētījumos bija galvassāpes, aizcietējums un bezmiegs. Tās ir ļoti bieži vai bieži sastopamas buprenorfīna nevēlamās blakusparādības.

Dubultmaskētajos un pagarinātajos pētījumos ar implanta ievietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ar pašreizējiem (un komerciāli lietotajiem) ievietošanas un izņemšanas paņēmieniem ziņoja attiecīgi 25,9% un 14,1% pacientu. Biežākās ar implanta ievietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija sāpes implanta vietā, nieze implanta vietā, hematoma implanta vietā, asiņošana implanta vietā, eritēma implanta vietā un izsitumi implanta vietā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ziņotās nevēlamās blakusparādības (ar implanta ievietošanu saistītās un nesaistītās) ir apkopotas tabulā. Šīs nevēlamās blakusparādības ir norādītas, ievērojot MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju, ieteicamo terminu un biežumu.

Sastopamības biežuma grupas tiek definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots Sixmo klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā un/vai saistībā ar citu buprenorfinu saturošu zāļu lietošanu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	bieži	vīrusu infekcija, bronhīts**, infekcija**, gripa**, faringīts**, rinīts**
	retāk	celulīts, ādas infekcija, peritonsillārs abscess, pustulāri izsitumi, urīnceļu infekcija, vulvovagināla sēnīšu infekcija, infekcija implanta vietā*, abscess implanta vietā*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	retāk	limfadenopātija, neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	bieži	samazināta ēstgriba
	retāk	patoloģiska ķermeņa masas palielināšanās, dehidratācija, palielināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	bieži	bezmiegs, trauksme, naidīgums**, nervozitāte**, paranoja**
	retāk	depresija, samazināta dzimumtieksme, miega traucējumi, apātija, eiforisks garastāvoklis, samazināta orgasma izjūta, nemiers, aizkaitināmība, narkotiku atkarība***, uzbudinājums***, domāšanas traucējumi***
Nervu sistēmas traucējumi	bieži	galvassāpes, reibonis, miegainība, hipertoniya**, ģībbonis**
	retāk	hipoestēzija, migrēna, samazināts apziņas līmenis, izteikta miegainība, parestēzija, trīce
Acu bojājumi	bieži	midriāze**
	retāk	izdalījumi no acīm, asaru dziedzeru darbības traucējumi, neskaidra redze
Sirds funkcijas traucējumi	bieži	sirdsklauves**
	retāk	priekškambaru plandīšanās, bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	bieži	karstuma viļņi, vazodilatācija**, hipertensija**
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	bieži	klepus**, aizdusa**
	retāk	elpošanas nomākums, žāvas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	bieži	aizcietējums, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, kuņģa-zarnu trakta traucējumi**, zobu bojājumi**
	retāk	sausa mute, dispepsija, vēdera uzpūšanās, hematoheziija
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	pastiprināta svīšana
	retāk	auksti sviedri, sausa āda, izsitumi, ādas bojājums, ekhimozes*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	bieži	sāpes kaulos**, mialģija**
	retāk	muskuļu spazmas, diskomforts ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, sāpes muguras kakla daļā, sāpes ekstremitātē, temporomandibulārās locītavas sindroms, artralģija***
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	retāk	grūtības uzsākt urinēt, neatliekama vajadzība urinēt, polakiūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	retāk	dismenoreja, erektilā disfunkcija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	bieži	nogurums, drebuļi, astēnija, sāpes, hematoma implanta vietā*, sāpes implanta vietā*, nieze implanta vietā*, asiņošana implanta vietā*, eritēma implanta vietā*, rēta implanta vietā*, sāpes krūtīs**, vājums***, abstinences sindroms***
	retāk	perifēra tūska, diskomforts, sejas tūska, salšanas sajūta, drudzis, pietūkums, tūska implanta vietā*, reakcija implanta vietā*, ierīces izgrūšana*, dzīšanas traucējumi*, parestēzija implanta vietā*, izsitumi implanta vietā*, rētošanās*
Izmeklējumi	bieži	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis
	retāk	paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, ķermeņa masas samazināšanās, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, pazemināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts bikarbonātu līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, pazemināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, samazināts hematokrīts, pazemināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, samazināts limfocītu skaits, palielināts vidējais hemoglobīna saturs eritrocītā, vidējā eritrocītu tilpuma izmaiņas, palielināts monocītu skaits, palielināts neitrofilo leikocītu skaits, samazināts trombocītu skaits, samazināts eritrocītu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	bieži	sāpes procedūras vietā*, reakcija procedūras vietā*
	retāk	pēcprocedūras komplikācija (*), sasitums (*), brūces atvēršanās*, implanta pārvietošanās***, ierīces lūzums***

* Ar implanta ievietošanas vietu saistītās nevēlamās blakusparādības

(*) Novērota kā ar implanta ievietošanu saistīta un nesaistīta nevēlamā blakusparādība

** Ziņots par citām apstiprinātām tikai buprenorfinu saturošām zālēm

*** Tikai pēcreģistrācijas uzraudzības dati

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Implantu ievietošanas un izņemšanas nopietnu komplikāciju risks

Pēc zāļu implantu nepareizas ievietošanas var būt retas, bet nopietnas komplikācijas, ieskaitot nerva bojājumu un implanta pārvietošanos, kas var izraisīt emboliju un nāvi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par 2 gadījumiem, kad Sixmo implanti bija vietēji pārvietojušies no ievietošanas vietas. Trim pacientiem klīniskajos pētījumos un 1 pacientam pēcreģistrācijas periodā implanti vai implanta fragmenti nebija atrodami un tādēļ netika izņemti ārstēšanas beigās. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par 7 klīniski nozīmīgiem implanta lūzumiem (ar nevēlamu blakusparādību saistītiem lūzumiem).

Izgrūšanas risks

Nepareiza ievietošana vai infekcija var izraisīt implanta izspiešanos uz āru vai izgrūšanu. Sixmo klīniskajos pētījumos ziņots par dažiem implantu izspiešanās vai izgrūšanas gadījumiem, galvenokārt saistībā ar nepareizu ievietošanas tehniku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Akūtas buprenorfīna pārdozēšanas izpausmes ietver punktveida acu zīlītes, sedāciju, pazeminātu asinsspiedienu, elpošanas nomākumu un nāvi.

Ārstēšana

Galvenie pasākumi ir elpceļu caurlaidības un aizsardzības nodrošināšana un asistētas elpināšanas uzsākšana, ja nepieciešams. Jāizmanto uzturoši pasākumi (ieskaitot skābekli, vazopresorus līdzekļus) cirkulatorā šoka un plaušu tūskas ārstēšanai saskaņā ar indikācijām. Sirdsdarbības apstāšanās vai sirds aritmijas gadījumā būs nepieciešami paplašinātas atdzīvināšanas pasākumi.

Opioīdu antagonists naloksons ir specifiskais antidots elpošanas nomākuma ārstēšanai pēc opioīdu pārdozēšanas. Naloksonam varētu būt nozīme buprenorfīna pārdozēšanas gadījumā. Varētu būt nepieciešamas lielākas devas nekā parasti un atkārtota lietošana.

Lemjot par implantu izņemšanu, veselības aprūpes speciālistiem jāņem vērā iespējamā buprenorfīna nozīme un ietekme, lietojot vienlaicīgi ar citiem CNS depresantiem, CYP3A4 inhibitoriem un citiem opioīdiem un aknu darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējošie līdzekļi, zāles opioīdu atkarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BC01

Darbības mehānisms

Buprenorfīns ir daļējs opioīdu agonists/antagonists, kas piesaistās μ (μ) un κ (κ) receptoriem smadzenēs. Tā iedarbība opioīdu uzturošajā terapijā tiek saistīta ar lēnu, atgriezenisku saistīšanos ar μ opioīdu receptoriem, kas ilgstošā laika periodā samazina vajadzību pēc citu opioīdu lietošanas. Klīniskajos farmakoloģijas pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar opioīdu atkarību, tika novērota buprenorfīna iedarbības maksimālā robeža, vērtējot vairākus FD un drošuma rādītājus. Daļējā agonista/antagonista īpašību dēļ tam ir salīdzinoši plašs terapeitiskais logs, kas samazina nomācošo iedarbību uz sirds-asinsvadu sistēmas un elpošanas sistēmas funkcijām.

Sixmo klīniskā efektivitāte un drošums

Sixmo drošums un efektivitāte tika pētīta 3 dubultmaskētos III fāzes klīniskajos pētījumos, kuru ietvaros kopumā 309 pacienti saņēma ārstēšanu ar Sixmo laika periodā līdz 6 mēnešiem (1 implantu ievietošanas cikls). No šiem 309 pacientiem 107 pacienti 6 mēnešus saņēma papildu ārstēšanu pagarinātos pētījumos (t.i., 2 implantu ievietošanas cikli).

Efektivitātes pierādījumi galvenokārt iegūti PRO-814 pētījumā, randomizētā, dubultmaskētā un aktīvi kontrolētā III fāzes pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri atbilda DSM-IV-TR opioīdu atkarības kritērijiem un bija atzīti par klīniski stabiliem, lietojot buprenorfīnu zem mēles. Šajā pētījumā aptuveni 75% pacientu ziņoja, ka izrakstītās zāles bija primārais atkarību izraisošais opioīds, un 21% pacientu

ziņoja, ka primārais atkarību izraisošais opioīds bija heroīns. Implanta ievietošanas periods bija 24 nedēļas. Šajā pētījumā piedalījās 84 pacienti Sixmo grupā un 89 pacienti grupā, kas lietoja buprenorfinu zem mēles, un vecuma mediāna (diapazons) bija 36 (21 līdz 63) gadi Sixmo grupā un 37 (22 līdz 64) gadi pacientu grupā, kas lietoja buprenorfinu zem mēles. Šajā dubultmaskētajā un divkārtslēptajā pētījumā pacienti, kuri lietoja uzturošas buprenorfina devas zem mēles 8 mg/dienā vai mazāk, pārgāja uz 4 Sixmo implantu ievietošanu (un placebo lietošanu zem mēles katru dienu) vai turpināja lietot buprenorfinu zem mēles 8 mg/dienā vai mazāk (un saņēma 4 placebo implantus). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars ar atbildes reakciju, definētu kā pacienti ar pierādījumiem par neatļautu opioīdu lietošanu ne ilgāk kā 2 no 6 mēnešiem, pamatojoties uz urīna analīzes rezultātiem un pašu pacientu ziņojumiem. Šo mērķa kritēriju uzskatīja par klīniski nozīmīgu mērķa indikācijai. Tika pierādīts, ka Sixmo lietošana ir līdzvērtīga buprenorfina lietošanai zem mēles, jo pacientu atbildes reakcijas īpatsvars bija 87,6% buprenorfina grupā un 96,4% Sixmo grupā. Pēc līdzvērtīguma pierādīšanas tika pārbaudīts un pierādīts Sixmo pārākums salīdzinājumā ar buprenorfina lietošanu zem mēles ($p=0,034$). Ārstēšanas turpināšanas īpatsvars bija augsts, jo 96,4% pacientu Sixmo grupā un 94,4% buprenorfina grupā pabeidza pētījumu. Divos papildu randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos III fāzes pētījumos tika iegūti papildu dati par efektivitāti un FK (PRO-805 un PRO-806 pētījumi). Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti ar opioīdu atkarību, kuri bija jauni buprenorfina lietotāji un saņēma 4 Sixmo vai 4 placebo implantus uz 24 nedēļām. Pacienti, kuriem netika sasniegts adekvāts ārstēšanas rezultāts ar 4 implantu devu, varēja saņemt piekto implantu. PRO-806 pētījums ietvēra atklāta tipa grupu salīdzināšanai, kurā pacienti lietoja buprenorfinu zem mēles (12 līdz 16 mg/dienā). Pacientiem visās grupās bija atļauts lietot papildu buprenorfina devu zem mēles, lai kontrolētu iespējamās abstinences simptomus/tieksmes saskaņā iepriekš noteiktajiem kritērijiem. Pacientu raksturojums šajos pētījumos norādīts zemāk tabulā.

2. tabula. Pacientu raksturojums PRO-805 un PRO-806 pētījumos

	PRO-805 pētījums		PRO-806 pētījums		
	Sixmo N=108	Placebo N=55	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfins zem mēles N=119
Vecuma mediāna (diapazons), gadi	33 (19 - 62)	39 (20 - 61)	36 (19 - 60)	33 (19 - 59)	32 (18 - 60)
Primārais atkarību izraisošais opioīds, n (%)					
Heroīns	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Izrakstītie opioīdi	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* 1 pacientam (0,8%) primārais atkarību izraisošais opioīds bija "cits".

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija kumulatīvā sadalījuma funkcija (*cumulative distribution function*, CDF) no procentuālā urīna paraugu daudzuma ar negatīvu rezultātu attiecībā uz neatļautu opioīdu lietošanu (pamatojoties uz urīna toksikoloģisko izmeklēšanu trīs reizes nedēļā un paša pacienta ziņojumiem par opioīdu lietošanu).

PRO-805 pētījumā primārais mērķa kritērijs bija CDF no procentuālā urīna paraugu daudzuma ar negatīvu rezultātu attiecībā uz neatļautu opioīdu lietošanu no 1. līdz 16. nedēļai, bet CDF no 17. līdz 24. nedēļai bija sekundārais mērķa kritērijs.

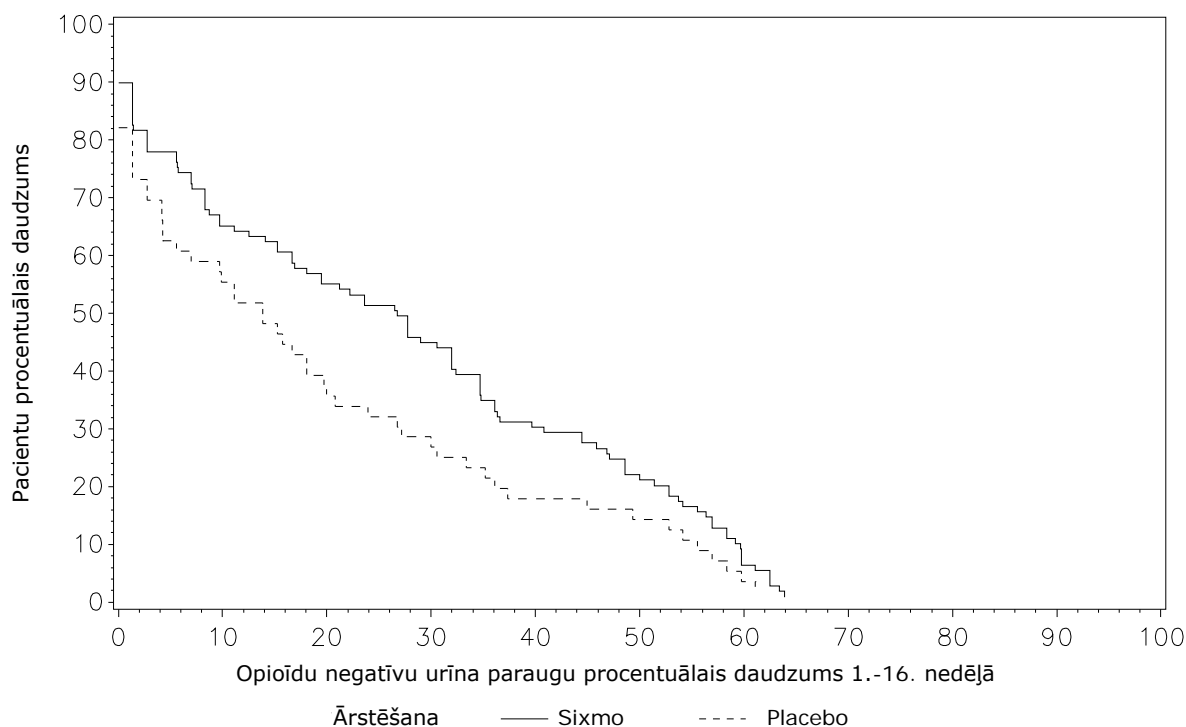
3. tabula. Opioidu negatīvo urīna paraugu procentuālais daudzums no 1. līdz 16. nedēļai un no 17. līdz 24 nedēļai PRO-805 pētījumā (ITT)

Negatīva rezultāta procentuālais daudzums	Sixmo N=108	Placebo N=55
1. līdz 16. nedēļai		
Vidējā vērtība (SK)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
TI vidējai vērtībai	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediāna (diapazons)	40,7 (0, 98)	20,8 (0, 92)
17. līdz 24. nedēļai		
Vidējā vērtība (SK)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
TI vidējai vērtībai	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediāna (diapazons)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

TI=ticamības intervāls, ITT=ārstēšanai paredzētā populācija (*intent-to-treat*), N=pacientu skaits, SK=standartkļūda

Veicot CDF analīzi (no 1. līdz 16. nodaļai), ārstēšanā novēroja statistiski nozīmīgu atšķirību ($p=0,0361$) par labu Sixmo terapijai.

1. attēls. Kumulatīvā sadalījuma funkcija no procentuālā urīna paraugu daudzuma ar negatīvu opioidu rezultātu no 1. līdz 16. nedēļai PRO-805 pētījumā (ITT)



ITT=ārstēšanai paredzētā populācija

Buprenorfīns netika iekļauts urīna toksikoloģiskajā izmeklēšanā.

PRO-806 pētījumā bija divi primārie mērķa kritēriji: CDF no procentuālā urīna paraugu daudzuma ar negatīvu rezultātu attiecībā uz neatļautu opioidu lietošanu no 1. līdz 24. nedēļai Sixmo un placebo grupās (primārais mērķa kritērijs Nr. 1) un CDF no procentuālā urīna paraugu daudzuma ar negatīvu rezultātu attiecībā uz neatļautu opioidu lietošanu no 1. līdz 24. nedēļai Sixmo un placebo grupās, pamatojoties uz pašu pacientu ziņotajiem datiem (primārais mērķa kritērijs Nr. 2).

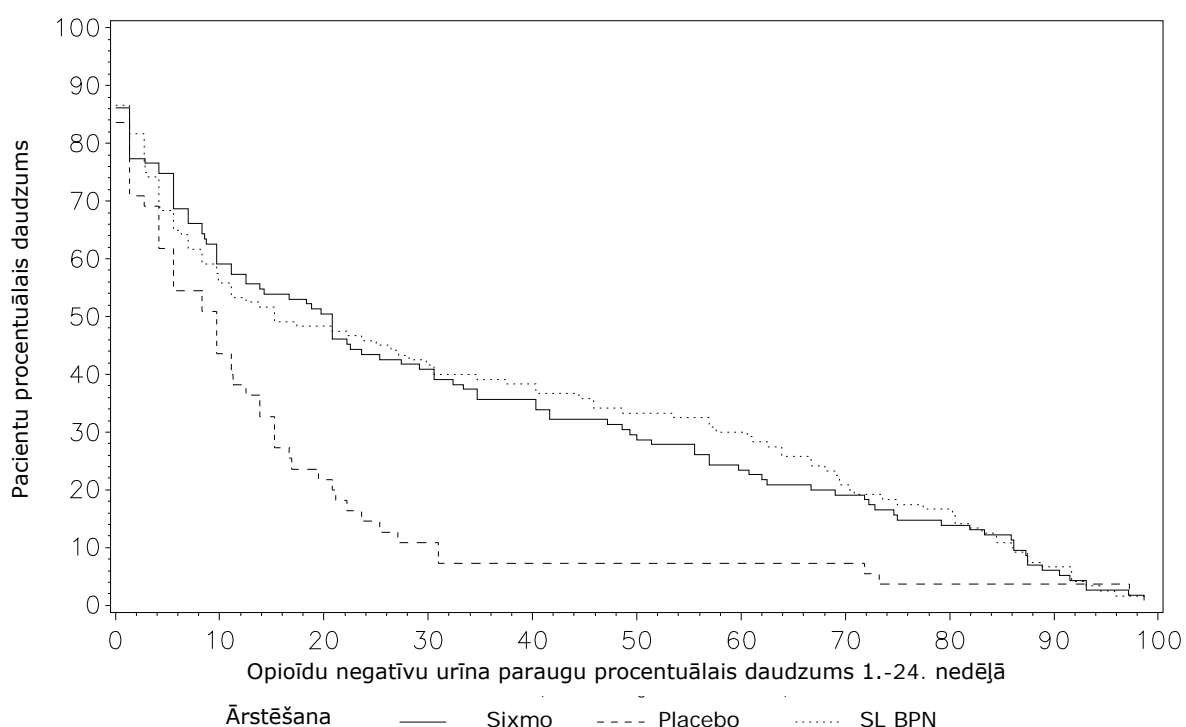
4. tabula. Opioīdu negatīvo urīna paraugu procentuālais daudzums no 1. līdz 24. nedēļai PRO-806 pētījumā (ITT)

Negatīva rezultāta procentuālais daudzums	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfīns zem mēles N=119
Vidējā vērtība (SK)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
TI vidējai vērtībai	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Mediāna (diapazons)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

TI=ticamības intervāls, ITT=ārstēšanai paredzētā populācija, N=pacientu skaits, SK=standartklūda

Veicot CDF analīzi (primārais mērķa kritērijs Nr.1), ārstēšanā novēroja statistiski nozīmīgu atšķirību ($p < 0,0001$) par labu Sixmo terapijai.

2. attēls. Kumulatīvā sadalījuma funkcija no procentuālā urīna paraugu daudzuma ar negatīvu opioīdu rezultātu no 1. līdz 24. nedēļai (primārais mērķa kritērijs Nr. 1) PRO-806 pētījumā (ITT)



ITT=ārstēšanai paredzētā populācija, SL BPN = buprenorfīns zem mēles
Buprenorfīns netika iekļauts urīna toksikoloģiskajā izmeklēšanā.

CDF rezultāti primārajam mērķa kritērijam Nr. 2 būtiski neatšķirās no mērķa kritērija Nr. 1 ($p < 0,0001$).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs PRO-806 pētījumā bija atšķirība urīna paraugu īpatsvarā ar negatīvu rezultātu attiecībā uz opioīdu klātbūtni 24 nedēļu laikā, salīdzinot Sixmo un buprenorfīna lietošanu zem mēles. Neskatoties uz salīdzināšanai pieejamo atklāta tipa grupu, šo mērķa kritēriju uzskata par robustu, jo tam pamatā ir urīna toksikoloģiskā izmeklēšana. Šajā analīzē urīna paraugu daudzums ar negatīvu opioīdu rezultātu grupā, kas lietoja buprenorfīnu zem mēles, bija ļoti līdzīgs Sixmo grupas rezultātam (33% pret 31%), un tika pierādīts Sixmo līdzvērtīgums buprenorfīna lietošanai zem mēles.

PRO-805 un PRO-806 pētījumos 62,0% un 39,5% pacientu Sixmo grupā bija nepieciešama papildu buprenorfīna lietošana zem mēles. Vidējās devas nedēļā pacientiem Sixmo grupā PRO-805 un PRO-806 pētījumos bija 5,16 mg un 3,16 mg ar salīdzinoši mazu vidējo lietošanas dienu skaitu nedēļā – attiecīgi 0,45 un 0,31. Abos pētījumos pacientu daudzums, kuriem nepieciešama papildu SL BPN lietošana, bija ievērojami lielāks placebo grupā, salīdzinot ar Sixmo grupu (attiecīgi 90,9% un 66,7% pacientu ar vidējo lietošanas dienu skaitu nedēļā 2,17 un 1,27 PRO-805 un PRO-806 pētījumos).

Sixmo lietotāju grupās ārstēšanas turpināšanas īpatsvars bija augsts, jo attiecīgi 65,7% un 64,0% pacientu pabeidza dalību PRO-805 un PRO-806 pētījumos.

Vairākumam pacientu (aptuveni 80%) abos pētījumos sasniedza adekvātu ārstēšanas rezultātu ar 4 implantiem; aptuveni 20% pacientu bija nepieciešams piektais implants devas palielināšanai.

Daļai pacientu ziņoja Sixmo implantu lūzumus implantu izņemšanas laikā. Lūzumu biežums samazinājās pētījumos, kuros izmantoja pašreizējo tehniku un apmācību. Parasti pētnieks neuzskatīja implanta lūzumu par pacienta drošuma apdraudējumu.

5. tabula. Implanta lūzumi Sixmo dubultmaskētos III fāzes pētījumos

	Pašreizējā tehnika un apmācība		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Lūzušo implantu skaits (%)	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Pacientu skaits ar lūzušiem implantiem (%)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N=pacientu skaits ar pieejamiem datiem.

Pacienti, kuri nepieder baltajai rasei

Klīniskā pieredze par Sixmo lietošanu pacientiem, kuri nepieder baltajai rasei, pašreiz ir ierobežota.

Pediatriskā populācija

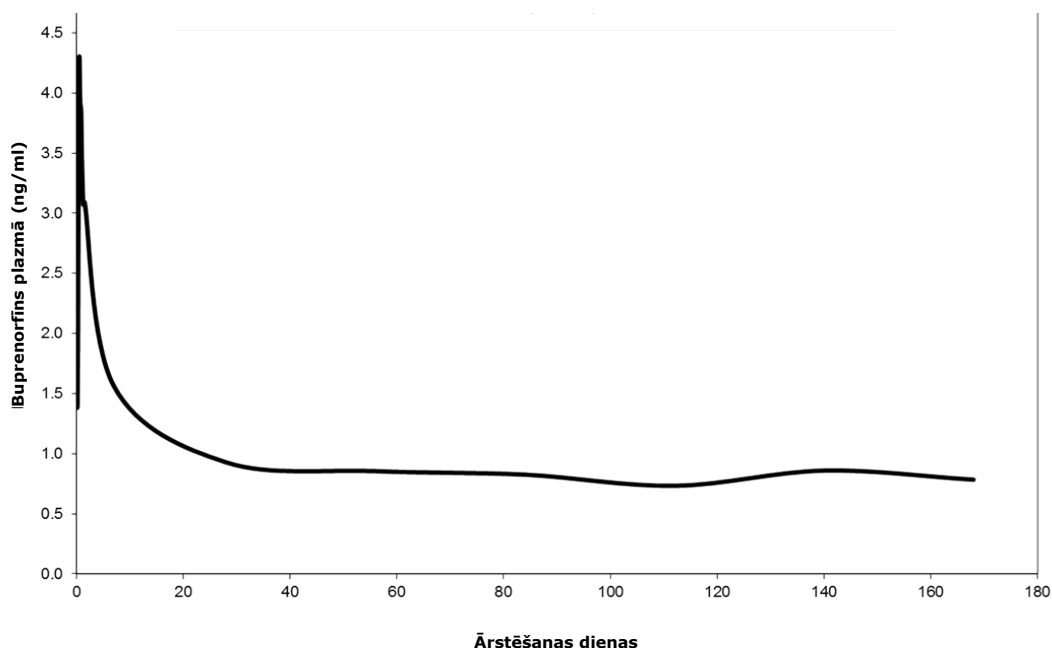
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Sixmo lietošanu opioīdu atkarības uzturošai ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Sixmo FK dati tika novērtēti pacientiem ar opioīdu atkarību, kuri saņēma ārstēšanu ar Sixmo TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 un PRO-811 pētījumos. Akūtajos PRO-805, PRO-806, PRO-810 un TTP-400-02-01 pētījumos piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu opioīdu atkarību, kuri iepriekš nebija ārstēti. Vairākumam pacientu primārais opioīds bija heroīns. Pēc Sixmo implanta ievietošanas sākotnējo buprenorfīna maksimālo koncentrāciju un T_{max} mediānu novēroja 12 stundas pēc ievietošanas. Pēc buprenorfīna sākotnējās maksimālās koncentrācijas sasniegšanas buprenorfīna koncentrācija plazmā lēnām samazinājās un aptuveni 4. nedēļā tika sasniegta buprenorfīna līdzsvara koncentrācija plazmā. Buprenorfīna vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā saglabājās nemainīga visos klīniskajos pētījumos aptuveni 0,5 līdz 1 ng/ml intervālā (ar 4 implantu devu) un tika uzturēta aptuveni 20 nedēļas (no 4. līdz 24. nedēļai) 24 nedēļu ilgā ārstēšanas periodā. Līdzsvara koncentrācijas apstākļos novēroja nelielu buprenorfīna koncentrācijas samazināšanos laika periodā no 4. līdz 24. nedēļai. Lielākoties zāļu koncentrācija bija pielīdzināma minimālajai buprenorfīna koncentrācijai, lietojot 8 mg buprenorfīna zem mēles dienā. Buprenorfīna koncentrācija plazmā pēc Sixmo lietošanas ir attēlota 3. attēlā. Dati par buprenorfīna vidējo koncentrāciju plazmā līdz 28. dienai ir iegūti salīdzinošā biopieejamības pētījumā PRO-810 (ar intensīvu FK paraugu ņemšanas režīmu), savukārt informācija par zāļu koncentrāciju pēc 28. dienas iegūta no PRO-805, PRO-806, PRO-807 un PRO-811 pētījumu apkopotajiem datiem.

3. attēls. Buprenorfina koncentrācija plazmā pēc Sixmo ievietošanas (dati par koncentrāciju līdz 28. dienai ir iegūti PRO-810 pētījumā, bet dati par koncentrāciju pēc 28. dienas ir iegūti PRO-805, PRO-806, PRO-807 un PRO-811 pētījumos)



Izkliede

Aptuveni 96% buprenorfina piesaistās proteīniem, galvenokārt alfa un bēta globulīnam.

Biotransformācija

Buprenorfina metabolisms ietver N-dealkilēšanu, kā rezultātā rodas galvenais farmakoloģiski aktīvais metabolīts norbuprenorfīns, un vēlāku glikuronizāciju. Sākotnēji norbuprenorfīna veidošanos saistīja ar CYP3A4 enzīmu sistēmu; vēlāk pētījumos pierādīja arī CYP2C8 sistēmas iesaisti. Gan buprenorfīns, gan norbuprenorfīns var iesaistīties glikuronizācijas procesā ar UDP-glikuronoziltransferāžu starpniecību.

Eliminācija

Buprenorfina masas līdzsvarotības pētījumā atklāja radioaktīvi iezīmētās vielas pilnīgu izdalīšanos urīnā (30%) un izkārnījumos (69%) 11 dienu laikā pēc devas lietošanas. Tika iegūta gandrīz visa zāļu deva buprenorfīna, norbuprenorfīna un divu neidentificētu buprenorfīna metabolītu veidā. Urīnā buprenorfīna un norbuprenorfīna lielākā daļa bija konjugētā veidā (buprenorfīns: 1% brīvs un 9,4% konjugēts; norbuprenorfīns: 2,7% brīvs un 11% konjugēts). Izkārnījumos gandrīz viss buprenorfīns un norbuprenorfīns bija brīvā veidā (buprenorfīns: 33% brīvs un 5% konjugēts; norbuprenorfīns: 21% brīvs un 2% konjugēts).

Buprenorfina vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija no 24 līdz 48 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz Sixmo farmakokinētiku nav pētīta.

Buprenorfīns tiek plaši metabolizēts aknās, un pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem buprenorfīna līmenis plazmā bija paaugstināts.

Sixmo lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta.

Nieru darbības traucējumi

Eliminācija caur nierēm veido relatīvi nelielu daļu (aptuveni 30%) no kopējā buprenorfīna klīrensa, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem buprenorfīna koncentrācija plazmā nepalielinājās. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem Sixmo devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Sixmo klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti vecumā pēc 65 gadiem, tādēļ zāļu lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama. Buprenorfīna efektivitāte un drošums, lietojot gados vecākiem pacientiem pēc > 65 gadu vecuma, nav pierādīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pārbaudot Sixmo un etilēnvinilacetāta (EVA) placebo implantus, genotoksicitātes standarta testu kopuma rezultāti bija negatīvi. Literatūras dati neliecināja par iespējamu buprenorfīna genotoksicitāti.

Klīniskās pieredzes dati par buprenorfīna lietošanu neliecina par kancerogenitāti.

Nav pieejama publicēta informācija par buprenorfīna iespējamo ietekmi uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti.

Kad žurkām grūsnības periodā no 7. gestācijas dienas ievadīja buprenorfīnu, izmantojot osmotiskus minisūkņus, mātītēm samazinājās barības un ūdens patēriņš no 7. līdz 20. gestācijas dienai. Buprenorfīna ievadīšanas grupās novēroja ievērojamu mirstības koeficienta palielināšanos. Tāpat novēroja biežāku augļu bojāeju pēc implantācijas un nedzīvi dzimušu mazuļu skaita pieaugumu. Jaundzimušajiem mazuļiem novēroja mazāku ķermeņa masu 1. dienā pēc piedzimšanas salīdzinājumā ar kontroles grupām. Žurku mazuļiem, kas bija pakļauti buprenorfīna ietekmei tikai prenatalajā periodā, pirmajās 3 nedēļās pēc piedzimšanas bija līdzīga ķermeņa masa salīdzinājumā ar kontroles grupām. Savukārt žurku mazuļiem, kas bija pakļauti opioīdu ietekmei postnatalajā periodā, novēroja ievērojamu ķermeņa masas samazināšanos. Pakļaujot žurku mātītes buprenorfīna ietekmei, novēroja perinatālās mirstības pieaugumu un attīstības aizkavēšanos jaundzimušiem žurku mazuļiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etilēnvinilacetāta kopolimērs

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Katrs Sixmo implants ir iepakots atsevišķi PET/ZBPE/Al/ZBPE noplēšamā laminētas folijas paciņā. Implantu komplekts: 4 Sixmo implantanti ar 1 aplikatoru

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Izņemtais implants satur nozīmīgu atlikušo buprenorfīna daudzumu.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Soc.Es.S.p.A,
Strada Statale 67,
50018 Scandicci (Firenze),
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1369/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

20 jūnijs 2019

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305
747 70 Opava, Komarov
ČEHIJA

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

L. Molteni & C. dei Fratelli Alitti Societa di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67
Tosco Romagnola
Firenze
50018
Scandicci
ITĀLIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms SIXMO izplatīšanas katrā dalībvalstī (DV) reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tiek izplatīts SIXMO, visi ārsti, kuriem paredzēts ievietot/izņemt SIXMO subkutāno (s.c.) implantu, tiktu nodrošināti ar izglītojošu programmu, kuras mērķis ir novērst/mazināt svarīgu identificētu implanta izspiešanās/(spontānas) izgrūšanās risku, svarīgu iespējamo nervu vai asinsvadu bojājumu risku ievietošanas/izņemšanas procedūras laikā, kā arī implanta (dislokācijas un) pārvietošanās/(daļējas) nozūšanas risku.

Ārsta izglītojošai programmai, kas tiek nodrošināta kopā ar zāļu aprakstu (ZA), jāietver lekciju slaidi un SIXMO ievietošanas un izņemšanas ķirurģiskās procedūras detalizēta, personiska un pakāpeniska izskaidrošana un demonstrēšana. Ārstiem jābūt informētiem arī par šīs procedūras riskiem un komplikācijām (t.i., implanta pārvietošanos, izspiešanos, izgrūšanos un nervu bojājumiem).

RAĪ arī jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tiek izplatīts SIXMO, katrs pacients, kuram tiek nozīmēts šis s.c. implants, saņemtu no ārstējošā ārsta lietošanas instrukciju (LI) un pacienta brīdinājuma kartīti (kabatas lieluma), kas viņam jānēsā līdz visu SIXMO terapijas laiku, un jāuzrāda citiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) pirms jebkādas ārstēšanas/procedūru veikšanas.

Pacienta brīdinājuma kartītei jānorāda:

- ka kartītes īpašnieks izmanto SIXMO (tikai buprenorfīnu, opioīdu atkarībai, implantu, kas ievietots s.c., un atrodas augšdelma iekšpusē);
- implanta ievietošanas un izņemšanas datumu(s) pēc sešiem mēnešiem;
- ārstējošā ārsta vārds, uzvārds un kontaktinformācija;
- drošības apsvērumi, kas saistītas ar SIXMO terapiju (t.i., iespējama dzīvībai bīstama mijiedarbība ar citām vienlaicīgi lietotām terapijām)

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
MOLTeNI-2019-01 - retrospektīvs un prospektīvs, novērošanas (neiejaušanās), pēcreģistrācijas drošuma kohortas pētījums, lai novērtētu buprenorfīna implantu (Sixmo) salūšanu un ievietošanas/izņemšanas komplikāciju biežumu ikdienas klīniskajā aprūpē.	20264. gada 24. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte (komplekts)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sixmo 74,2 mg implants
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs implants satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 74,2 mg buprenorfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: etilēnvīnīlacetāta kopolimērs

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

4 implanti
1 vienreizējas lietošanas aplikators

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Soc.Es.S.p.A,
Strada Statale 67,
50018 Scandicci (Firenze),
Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1369/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sixmo 74,2 mg implants
buprenorphine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs implants satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 74,2 mg buprenorfīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgviela: etilēnvinilacetāta kopolimērs

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 implants

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Soc.Es.S.p.A,
Strada Statale 67,
50018 Scandicci (Firenze),
Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1369/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

Pacienta brīdinājuma kartīte

- Šīs kartītes īpašnieks izmanto tikai buprenorfinu, opioīdu atkarības ārstēšanas līdzekli, ko sauc par Sixmo.
- Implantāti atrodas zem ādas, augšdelma iekšpusē.
- Ārstēšanas laikā šo kartīti vienmēr uzglabājiet pie sevis.
- Pirms jebkādas ārstēšanas vai operācijas iedodiet šo kartīti ārstam, zobārstam vai ķirurgam.
- Ja Jums rodas neparasti simptomi, piemēram, elpošanas problēmas, galvas trauma, paaugstināts spiediens galvā, sazinieties ar ārstu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sixmo 74,2 mg implants
(buprenorphine)

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Vietējā pārstāvja kontaktinformācija

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Ārstējošais ārsts (vārds, uzvārds / kontaktinformācija):

Pacienta vārds, uzvārds:

PROCEDŪRAS INFORMĀCIJA

Ievietošanas datums:

6 mēnešu izņemšanas datums:

Implanta atrašanās vieta: (augšdelmā pa kreisi/labi)

SVARĪGA INFORMĀCIJA

Katrs implants satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 74,2 mg buprenorfīna.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sixmo 74,2 mg implants *buprenorphine*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sixmo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sixmo lietošanas
3. Kā lietot Sixmo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sixmo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sixmo un kādam nolūkam to lieto

Sixmo satur aktīvo vielu buprenorfinu, kas ir opioīdu grupas zāles. To lieto opioīdu atkarības ārstēšanai pieaugušajiem, kuri saņem arī medicīnisko, sociālo un psiholoģisko palīdzību.

2. Kas Jums jāzina pirms Sixmo lietošanas

Nelietojiet Sixmo šādos gadījumos:

- alerģija pret buprenorfinu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- nopietni elpošanas traucējumi;
- smagi aknu darbības traucējumi;
- alkohola intoksikācija vai delīrijs alkohola lietošanas dēļ;
- ja Jūs lietojat naltreksonu vai nalmefēnu alkohola vai opioīdu atkarības ārstēšanai;
- pastiprināta rētaudu veidošanās.

Pacientus, kuriem nevar veikt magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MRI), nedrīkst ārstēt ar Sixmo.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sixmo lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- astma vai citi elpošanas traucējumi;
- viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi;
- nieru darbības traucējumi;
- galvas trauma vai citi apstākļi, kad varētu būt paaugstināts spiediens galvaskausā;
- krampju lēkmes pagātnē;
- pazemināts asinsspiediens;
- palielināta prostata vai urīnizvadkanāla sašaurinājums;
- palēnināta vairogdziedzera darbība;
- virsnieru dziedzera mazspēja, piemēram, Adisona slimība;

- žultsceļu traucējumi;
 - vispārējs vājums un slikta pašsajūta vai ja esat gados vecāks cilvēks;
 - saistaudu slimība, piemēram, sklerodermija;
 - atkārtotas meticilīnrezistentā *Staphylococcus aureus* infekcijas (MRSA);
 - Jums ir depresija vai cits stāvoklis, ko ārstē ar antidepresantiem.
- Šo zāļu lietošana kopā ar Sixmo var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt "Citas zāles un Sixmo").

Svarīgi aspekti, kas jāņem vērā ārstēšanas laikā:

- iespējama **miegainība**, it sevišķi pirmajā nedēļā pēc ievietošanas. Skatīt „Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana”;
- Jūsu ārstam ir jāpārbauda **ievietošanas vieta**, lai atklātu infekcijas un brūces dzīšanas traucējumus:
 - vienu nedēļu pēc implanta ievietošanas un
 - vismaz vienu reizi mēnesī vēlāk;
- implanta **ievietošanas vai izņemšanas vietā** var rasties **infekcija**. Pārmērīga implantu vai ievietošanas vietas taustīšana drīz pēc ievietošanas var palielināt infekcijas risku. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt infekcijas pazīmes (piemēram, apsārtumu vai iekaisumu) implanta ievietošanas vai izņemšanas vietā;
- ja notiek implanta izgrūšana pēc ievietošanas, rīkojieties šādi:
 - piesakieties vizītē pie ārsta, kurš veica implanta ievietošanu, cik drīz vien iespējams;
 - ielieciet implantu stikla burkā ar vāku. Uzglabājiet to drošā vietā un sargājiet no citiem, it sevišķi bērniem. Aiznesiet to ārstam, kurš veica implanta ievietošanu, lai pārlicinātos, ka notikusi visa implanta izgrūšana;

Lūdzu, ievērojiet: buprenorfīns var izraisīt smagu vai pat letālu elpošanas nomākumu (elpas trūkumu vai elpošanas apstāšanos) bērniem, kuri nejauši nonāk ar to saskarē.

 - ārsts novēros Jūsu stāvokli līdz implanta aizvietošanai, lai novērtētu zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus;
- atturieties no implantu pārvietošanas zem ādas vai ievērojama ķermeņa masas pieauguma pēc Sixmo ievietošanas, jo tas varētu apgrūtināt implantu vietas atrašanu;
- **nepareiza un ļaunprātīga lietošana**: buprenorfīna ļaunprātīga lietošana var izraisīt pārdozēšanu un nāvi. Šis risks palielinās, lietojot vienlaicīgi ar alkoholu vai citām vielām;
- šīs zāles var izraisīt **atkarību**, bet risks ir mazāks nekā citu vielu, piemēram, morfīna, lietošanas gadījumā. Ja pārtrauksiet ārstēšanu ar Sixmo, ārsts novēros iespējamās **zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus**;
- lietojot buprenorfīnu, ziņots par vairākiem nāves gadījumiem **elpošanas nomākuma** dēļ. It sevišķi risks palielinās, lietojot vienlaicīgi ar alkoholu, citiem opioīdiem vai noteiktām zālēm ar nomierinošu, iemidzinošu vai muskuļus atslābinošu iedarbību. Buprenorfīns var izraisīt letālus elpošanas traucējumus cilvēkiem, kuriem nav atkarības, vai bērniem. Sixmo jālieto piesardzīgi pacientiem ar astmu vai citiem elpošanas traucējumiem;
- lietojot buprenorfīnu, ziņots par **aknu bojājumu**, ieskaitot aknu mazspēju. Tam pamatā varētu būt esoši aknu darbības traucējumi un pašreizēja intravenozi lietojamu narkotiku lietošana. Ja radīsies aizdomas par aknu bojājumu, ārsts veiks izmeklējumus, lai izlemtu par ārstēšanas pārtraukšanu;
- Sixmo lietošanas laikā iespējamas situācijas, kad Jums varētu būt nepieciešama akūta **sāpju ārstēšana** vai **anestēzija**. Šādos gadījumos konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu;
- buprenorfīnam līdzīgas vielas var izraisīt **punktveida acu zilītes, apziņas traucējumus** vai izmaiņas **sāpju sajūtās**;
- buprenorfīnam līdzīgas vielas var izraisīt pēkšņu **asinsspiediena** pazemināšanos, kas izsauc reiboni, strauji pieceloties sēdus.

Bērni un pusaudži

Sixmo lietošana bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav ieteicama.

Pacienti vecumā pēc 65 gadiem

Sixmo lietošana pacientiem vecumā pēc 65 gadiem nav ieteicama.

Citas zāles un Sixmo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Lietojot Sixmo, sevišķi svarīgi **informēt ārstu** par šādām zālēm pirms to lietošanas:

- zālēm ar nomierinošu, iemidzinošu vai muskuļus atslābinošu iedarbību, kuru aktīvās vielas nosaukumam ir izskaņa „azepāms”;
Šī kombinācija var izraisīt nāvi elpošanas nomākuma rezultātā. Tādēļ ārstēšanas laikā ar Sixmo lietojiet šīs zāles tikai pēc ārsta nozīmējuma un izrakstītajā devā;
- citām zālēm ar nomācošu iedarbību uz galvas smadzeņu vai muguras smadzeņu funkcijām, jo tās samazina modrību un padara bīstamu transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu:
 - citi opioīdu atvasinājumi, piemēram, metadons, spēcīgi pretsāpju līdzekļi un pretklepus zāles;
 - dažas zāles depresijas ārstēšanai;
 - zāles, kuras sauc par antihistamīna līdzekļiem un kuras lieto alerģisku reakciju, miega traucējumu, saaukstēšanās ārstēšanai; kā arī sliktas dūšas un vemšanas novēršanai un ārstēšanai;
 - zāles epilepsijas ārstēšanai vai nomierinošai iedarbībai, kuru aktīvās vielas nosaukumam lielākoties ir izskaņa „tāls”;
 - zāles trauksmes ārstēšanai, neskaitot tās, kas aprakstītas pirmajā apakšpunktā augstāk;
 - zāles garīgu vai trauksmes traucējumu ārstēšanai ar nomierinošu iedarbību, kuras sauc par neiroleptiskiem līdzekļiem;
 - klonidīns: zāles augsta asinsspiediena un augsta acs iekšējā spiediena ārstēšanai;
- naltreksonu, nalmefēnu, ko lieto atkarības ārstēšanai.
Tās var bloķēt buprenorfīna iedarbību. Nelietojiet šīs zāles Sixmo ārstēšanas laikā, jo tās var pēkšņi izraisīt ilgstošus un intensīvus zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus;
- zālēm HIV infekcijas ārstēšanai, kuru aktīvās vielas nosaukumam ir izskaņa „navīrs”, piemēram, ritonavīrs, nelfinavīrs, amprenavīrs, fosamprenavīrs;
- zālēm sēnīšu infekciju, piemēram, piena sēnītes, ārstēšanai, kuru aktīvās vielas nosaukumam ir izskaņa „azols”, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, flukonazols;
- klaritromicīnu, eritromicīnu, troleandomicīnu: zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai.
- nefazodonu: zāles depresijas ārstēšanai;
- verapamilu, diltiazemu, amiodaronu: zāles augsta asinsspiediena un sirds slimību ārstēšanai.
- aprepitantu: zāles sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai;
- fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu: zāles epilepsijas un citu slimību ārstēšanai;
- rifampicīnu: zāles tuberkulozes vai citu specifisku infekciju ārstēšanai;
- dažām zālēm depresijas vai Parkinsona slimības ārstēšanai, kuras sauc par monoamīnoksidāzes inhibitoriem, piemēram, fenelzīnu, izokarboksazīdu, iproniazīdu un tranilcipromīnu;
- antidepresantus, piemēram, moklobemīdu, tranilcipromīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu, duloksetīnu, venlafaksīnu, amitriptilīnu, doksepīnu vai trimipramīnu. Šīs zāles var mijiedarboties ar Sixmo, un Jums var rasties tādi simptomi kā neapzinātas, ritmiskas muskuļu kontrakcijas, arī to muskuļu, kas kontrolē acu kustības, uzbudinājums, halucinācijas, koma, pārmērīga svīšana, trīce, pastiprināti refleksi, paaugstināts muskuļu sasprindzinājums, ķermeņa temperatūra virs 38 °C. Ja Jums rodas šādi simptomi, konsultējieties ar ārstu.

Sixmo kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Nelietojiet alkoholu ārstēšanas laikā ar Sixmo, jo tas pastiprina nomierinošo iedarbību. Lai novērstu iespējamās blakusparādības, izvairieties dzert greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **grūtniecība**
Sixmo grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.
Lietojot grūtniecības laikā, it sevišķi grūtniecības beigās, buprenorfīns var izraisīt zāļu lietošanas pārtraukšanas simptomus jaundzimušajam bērnam, ieskaitot elpošanas traucējumus. Tas var notikt vairākas dienas pēc dzimšanas.
- **barošana ar krūti**
Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat Sixmo, jo buprenorfīns izdalās krūts pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Buprenorfīns var samazināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; it sevišķi pirmo 24 līdz 48 stundu laikā un līdz vienai nedēļai pēc implanta ievietošanas. Jūs varētu just reiboni, miegainību un pavājinātu modrību.

Nevadiet transportlīdzekļus un neveiciet bīstamus uzdevumus, ja neesat pārliecināti, ka Sixmo nesamazina Jūsu spējas veikt šīs darbības.

3. Kā lietot Sixmo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam. Sixmo implantu ievietošana un izņemšana, kā arī pacientu novērošana jāveic veselības aprūpes speciālistam, kurš pārzina procedūru un kuram ir pieredze opioīdu atkarības ārstēšanā.

Pirms Sixmo implantu lietošanas

Jums jālieto stabila buprenorfīna deva zem mēles no 2 līdz 8 mg dienā. Šādam stāvoklim jābūt vismaz 30 dienas, un tas jānovērtē ārstam.

Buprenorfīna lietošana zem mēles tiks pārtraukta 12 līdz 24 stundas pirms Sixmo implantu ievietošanas.

Ārstēšana ar Sixmo implantiem

Katra deva sastāv **4 implantiem**.

Pirms Sixmo ievietošanas ārsts ievadīs Jums vietējās anestēzijas līdzekli, lai atsāpinātu ievietošanas vietu. Pēc tam implanti tiks ievietoti zem ādas augšdelma iekšējā virsmā.

Pēc implantu ievietošanas ārsts pārklās ievietošanas vietu ar sterilu marles salveti un spiedošu pārsēju, lai samazinātu asiņošanu. Jūs varēsiet noņemt spiedošo pārsēju pēc 24 stundām un paslīmējošo plāksteri pēc piecām dienām. Pielieciet ledu ievietošanas vietai rokā uz 40 minūtēm ik pēc divām stundām pirmo 24 stundu laikā un vēlāk pēc nepieciešamības.

Ārsts iedos Jums Pacienta brīdinājuma kartīti, uz kuras norādīts:

- ievietošanas vieta un datums;
- vēlākais datums, kad nepieciešams izņemt implantu.

Uzglabājiet šo kartīti drošā vietā, jo informācija kartītē var atvieglot implanta izņemšanu.

Ārsts apskatīs ievietošanas vietu vienu nedēļu pēc implanta ievietošanas un vēlāk vismaz reizi mēnesī, lai pārbaudītu šādas komplikācijas:

- infekcija vai brūces dzīšanas traucējumi;
- implanta izgrūšana virs ādas virsmas.

Lūdzu, apmeklējiet ārstu noteiktajā laikā. Nekavējoties paziņojiet ārstam, ja Jums rodas aizdomas par infekciju implanta vietā vai implanta izgrūšanu.

Ja Jums šķiet, ka vajadzētu lietot papildu buprenorfīna devu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Sixmo implantu izņemšana

Sixmo implantiem paredzēts atrasties zem ādas **6 mēnešus** un nodrošināt ilgstošu buprenorfīna ievadi. Tos izņem ārsts sestā mēneša beigās.

Implantu izņemšanu var veikt vienīgi ārsts, kurš pārzina procedūru. Ja neizdodas noteikt implantu atrašanās vietu, ārsts varētu izmantot ultrasonogrāfiju vai attēlveidošanas izmeklēšanu, ko sauc par magnētiskās rezonanses izmeklēšanu (MRI).

Pēc implanta izņemšanas ārsts pārklās izņemšanas vietu ar sterilu marles salveti un spiedošu pārsēju, lai samazinātu asiņošanu. Jūs varēsiet noņemt spiedošo pārsēju pēc 24 stundām un paslīmējošo plāksteri pēc piecām dienām. Pielieciet ledu ievietošanas vietai rokā uz 40 minūtēm ik pēc divām stundām pirmo 24 stundu laikā un vēlāk pēc nepieciešamības.

Atkārtota ārstēšana ar Sixmo implantiem

Kad beidzies pirmais 6 mēnešu ārstēšanas periods, ir iespējams ievietot jaunu Sixmo implantu devu pēc iepriekšējo implantu izņemšanas, un ieteicams to izdarīt vienā dienā. Jaunie implantu tiks ievietoti otrā rokā.

Ja implantus neievieto tajā pašā dienā, kad izņemti iepriekšējie implantu: ieteicams lietot buprenorfīna devu no 2 līdz 8 mg dienā zem mēles, līdz notiks atkārtota ārstēšana. Šī ārstēšana jāpārtrauc 12 līdz 24 stundas pirms nākamo Sixmo implantu ievietošanas.

Ja esat saņēmis Sixmo vairāk nekā noteikts

Dažos gadījumos ar implantiem saņemtā deva varētu būt lielāka, nekā nepieciešams. Iespējamie pārdozēšanas simptomi ir:

- punktveida acu zīlītes;
- sedācija;
- pazemināts asinsspiediens;
- elpošanas grūtības, lēna elpošana.

Sliktākajā gadījumā iespējama elpošanas apstāšanās, sirds mazspēja un nāve.

Ja novērojat iepriekš minētos simptomus, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ņemot līdzi šo lietošanas instrukciju un savu Pacienta brīdinājuma kartīti. Nemēģiniet pašrocīgi izņemt implantu, jo tas varētu būt ļoti bīstami.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamajām blakusparādībām var būt šāds sastopamības biežums:

Bieži, var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- aizcietējums, slikta dūša, vemšana, caureja;
- citi kungā-zarnu trakta traucējumi, zobu bojājumi;
- sāpes, piemēram, sāpes vēderā, sāpes kaulos, sāpes muskuļos, sāpes krūtīs, galvassāpes;
- reibonis, miegainība;
- bezmiegs, trauksme, naidīgums, nervozitāte;
- psihisks stāvoklis, kam raksturīgi murgi un neloģiskas domas;
- augsts asinsspiediens, sirdsklauves;
- ģībonis;
- paplašinātas acu zīlītes;
- karstuma viļņi, asinsizplūdumu veidošanās, asinsvadu paplašināšanās;
- zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms, piemēram, svīšana, karstuma un salšanas sajūta;
- nogurums, drebuļi, vājums, pastiprināts muskuļu tonuss;
- infekcija, piemēram, vīrusu infekcija (piemēram, gripa);
- klepus, aizdusa;
- iekaisums elpceļos, rīklē vai deguna dobuma gļotādas iekaisums;
- pastiprināta svīšana, slikta pašsajūta;
- samazināta ēstgriba;
- paaugstināts aknu enzīma alanīnaminotransferāzes līmenis asins analīzēs;
- reakcijas implanta vietā:
 - sāpes, nieze;
 - reakcija procedūras vietā, piemēram, sāpes ievietošanas procedūras vietā;
 - asinsizplūdumu veidošanās, ādas apsārtums, rēta;
 - asiņošana.

Retāk, var novērot līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- sausa mute, vēdera uzpūšanās, gremošanas traucējumi, asinis izkārnījumos;
- migrēna, trīce;
- pārmērīga miegainība;
- neparasta sajūta, kā durstīšana, tirpšana, kutēšana un nieze;
- samazināts apziņas līmenis;
- miega traucējumi, intereses trūkums;
- depresija, eiforija;
- samazināta dzimumtieksme, samazināta orgasma izjūta;
- nemiers, uzbudinājums, aizkaitināmība, pataloģiskas domas;
- narkotiku atkarība;
- pavājināta tauste vai sajūtas;
- drudzis, salšanas sajūta, diskomforts;
- pietūkums, ieskaitot audu tūsku rokās, kājās vai sejā šķidrums aiztures dēļ;
- muskuļu spazmas, diskomforts ekstremitātēs;
- sāpes muskuļos un skeletā, muguras kakla daļā, ekstremitātēs, locītavās;
- sāpes un disfunkcija košļāšanas muskuļos un locītavās, ko sauc par temporomandibulārās locītavas sindromu;
- elpošanas nomākums, žāvas;
- celulīts, ādas infekcija, augonis;
- mandeļu komplikācijas;
- izsitumi, pustulāri izsitumi, ādas bojājums;
- auksti sviedri, sausa āda;
- sīki zemādas asinsizplūdumi;
- izmaiņas asins analīzēs:
 - paaugstināts enzīmu līmenis: aspartātaminotransferāze, gammaglutamiltransferāze, laktātdehidrogenāze asinīs, lipāze, amilāze;
 - pazemināts enzīmu līmenis: sārmainā fosfatāze;
 - paaugstināts bikarbonātu līmenis;

- paaugstināts bilirubīna līmenis – dzeltena viela, kas rodas asins pigmenta noārdīšanas rezultātā,
- paaugstināts glikozes līmenis;
- pazemināts holesterīna līmenis;
- samazināts hematokrīts – asins šūnu procentuālā attiecība pret asins tilpumu;
- pazemināts hemoglobīna, eritrocītu pigmenta, līmenis, palielināts vidējais hemoglobīna saturs šūnā;
- palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits: monocīti, neitrofili;
- samazināts šūnu skaits: trombocīti, eritrocīti, limfocīti;
- vidējā šūnu tilpuma izmaiņas;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās, ieskaitot patoloģisku ķermeņa masas palielināšanos;
- dehidratācija, palielināta ēstgriba;
- sāpīgas mēnešreizes, erektilā disfunkcija;
- izdalījumi no acīm, neskaidra redze, asaru dziedzeru darbības traucējumi;
- lēna sirdsdarbība, sirds priekškambaru ritma traucējumi;
- grūtības uzsākt urinēt, neatliekama vajadzība urinēt, biežāka urinēšana pa mazām daļām;
- urīnceļu infekcija;
- vulvovagināla sēnīšu infekcija;
- limfmezglu slimība;
- samazināts balto asins šūnu jeb neitrofilu skaits;
- komplikācija pēc procedūras;
- implanta(-u) pārvietošanās, ierīces lūzums vai izgrūšana;
- brūces šuvju atvēršanās;
- reakcijas implanta vietā:
 - infekcija, ieskaitot brūces infekciju;
 - izsitumi, rētošanās;
 - dzīšanas traucējumi;
 - pietūkums ar strutu uzkrāšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sixmo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sixmo satur

- Aktīvā viela ir buprenorfīns.
Katrs implants satur buprenorfīna hidrohlorīdu, kas atbilst 74,2 mg buprenorfīna.
- Cita sastāvdaļa ir etilēnvinilacetāta kopolimērs.

Sixmo ārējais izskats un iepakojums

Sixmo ir balts/gandrīz balts līdz gaiši dzeltens cilindriskas formas implants, kura garums ir 26,5 mm un diametrs 2,4 mm.

Sixmo ir pieejams kastītē. Tas sastāv no četriem implantiem, kas iepakoti atsevišķi laminētas folijas paciņās, un viena atsevišķi iepakota sterila, vienreizējas lietošanas aplikatora.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Soc.Es.S.p.A,
Strada Statale 67,
50018 Scandicci (Firenze),
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sixmo ievietošana un izņemšana jāveic tikai apstākļos, kad ievietošanu var veikt aseptiskā veidā un ja pacients spēj gulēt uz muguras. Veselības aprūpes speciālistam visā ievietošanas procedūras laikā ieteicams sēdēt, jo tad no sāniem skaidri saskatāma ievietošanas vieta un adatas kustības zem ādas.

Procedūru var izdarīt vienīgi veselības aprūpes speciālists, kurš ir saņēmis apmācību, lai veiktu Sixmo ievietošanu, izmantojot implanta aplikatoru ar ieteikto vietējās anestēzijas līdzekli. Visu četru implantu ievietošanai jāizmanto viens aplikators. Ja implantu ievietoti dziļāk nekā subkutāni (dziļā ievietošana), varētu rasties grūtības tos sataustīt, apgrūtinot lokalizēšanu un/vai izņemšanu. Ja implantu ievietoti pārāk dziļi, var notikt nervu vai asinsvadu bojājums. Pacientiem, kuri atgriežas atkārtotai ārstēšanai ar Sixmo, implantu izņemšanu un ievietošanu vajadzētu noorganizēt viena apmeklējuma laikā. Izņemtais implants satur nozīmīgu atlikušo buprenorfīna daudzumu. Nepieciešams rīkoties pietiekami piesardzīgi un apzinīgi, nodrošinot tā iznīcināšanu atbilstoši vietējām prasībām.

Galvenie norādījumi pareizai ievietošanai

Veiksmīgas Sixmo lietošanas un izņemšanas pamatā ir pareiza un rūpīgi veikta implanta ievietošana subkutāni saskaņā ar norādījumiem. Pareizi ievietoti implantu atrodas augšdelma iekšējā virsmā, aptuveni 80 līdz 100 mm (8 līdz 10 cm) virs elkoņa locītavas mediālā virspaugura, rievā starp augšdelma divgalvaino un trīsgalvaino muskuli, un ir ievietoti, izmantojot implanta aplikatoru ievietošanai tieši zem ādas. Implantu jāizkārto vēdekļa veidā vismaz 5 mm attālumā no iegriezuma vietas, un tiem jābūt sataustāmiem pēc ievietošanas. Jo tuvāk implantu atrodas viens otram ievietošanas laikā, jo vieglāk tos vēlāk izņemt.

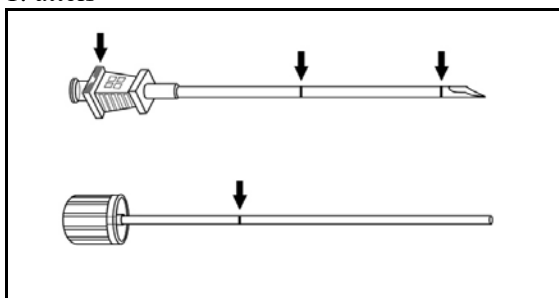
Nepieciešamais aprīkojums Sixmo subkutānai ievietošanai

Implanta ievietošanai aseptiskos apstākļos ir vajadzīgs šāds aprīkojums:

- apskates galds, uz kura jānoguļas pacientam;
- instrumentu galdiņš ar sterilu pārklāju;
- adekvāts gaismas avots, piemēram, pieres lukturis;
- sterils ķirurģiskais pārklājs ar atveri;
- sterili lateksa cimdi bez talka;
- spirta salvete;
- ķirurģiskais ādas marķieris;
- antiseptisks šķīdums, piemēram, hlorheksidīns;
- vietējās anestēzijas līdzeklis, piemēram, 1% lidokaīna šķīdums ar adrenalīnu 1:100 000;
- 5 ml šļirce ar 25G×1,5" adatu (0,5×38 mm);
- Adson tipa vienzoba ķirurģiskā pincete;
- skalpeļa asmens Nr. 15;
- plāna, pašlīmējoša plāksnīte, aptuveni 6 mm plata („tauriņveida plāksnīte”);
- sterila marles salvete 100×100 mm;
- pašlīmējoši plāksteri;
- spiedošs pārsējs, aptuveni 8 cm plats;
- brūču līme;
- 4 Sixmo implantanti;
- 1 implanta aplikators.

Implanta aplikators (vienreizējas lietošanas) un tā sastāvdaļas ir redzamas 1. attēlā.

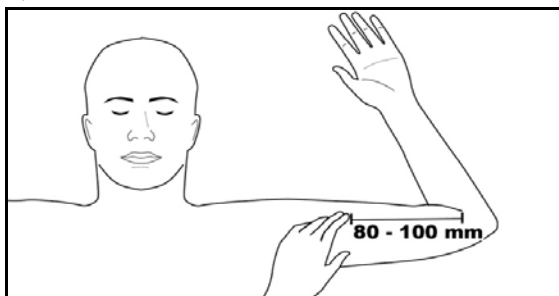
1. attēls



Norādījumi Sixmo subkutānai ievietošanai

1. darbība: pacientam jānoguļas uz muguras, saliecot elkonī roku, kurā paredzēts ievietot implantu, un roka jāpagriež tā, lai plauksta atrastos blakus galvai. Nosakiet ievietošanas vietu augšdelma iekšējā virsmā, aptuveni 80 līdz 100 mm (8 līdz 10 cm) virs elkoņa locītavas mediālā virspaugura (*epicondylus medialis*), rievā starp augšdelma divgalvaino (*m. biceps brachii*) un trīsgalvaino (*m. triceps brachii*) muskuli. Divgalvainā muskuļa sasprindzināšana varētu atvieglot ievietošanas vietas atrašanu (2. attēls).

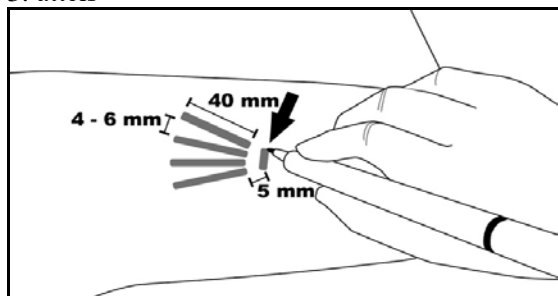
2. attēls



2. darbība: nofīriet ievietošanas vietu ar spirta salveti. Atzīmējiet ievietošanas vietu ar ķirurģisko marķieri. Implantanti tiks ievietoti subkutāni caur nelielu 2,5 līdz 3 mm garu iegriezumu. Atzīmējiet

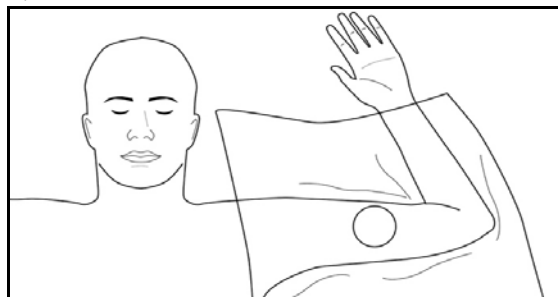
paredzētās implantu atrašanās vietas, ievelkot 4 līnijas – katrai līnijai jābūt 40 mm garai. Implants jāizkārto vēdekļa veidā ar 4 līdz 6 mm izkliedi, un „vēdekļa” ārmalai jābūt vērstai uz pleca pusi (3. attēls).

3. attēls



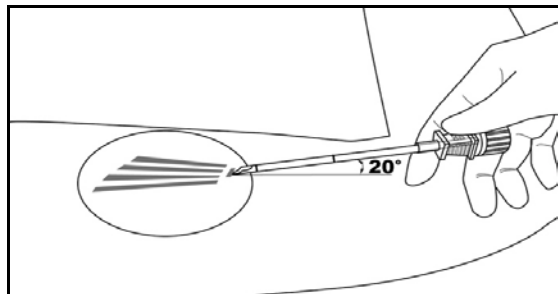
3. darbība: uzvelciet sterilus cimdus un pārbaudiet, vai implanta aplikators ir gatavs lietošanai, izņemot obturatoru no kanulas un pēc tam fiksējot to iepriekšējā pozīcijā. Noīriet ievietošanas vietu ar antiseptisku šķīdumu, piemēram, hlorheksidīna šķīdumu. Nesusiniet un nenošļaukiet šķīdumu. Uzlieciet uz pacienta rokas sterilo ķirurģisko pārklāju ar atveri (4. attēls). Anestezējiet ievietošanas laukumu iegriezuma vietā, kur paredzēts ievietot implantus vēdekļa veidā, injicējot 5 ml lidokaīna 1% šķīduma ar adrenalīnu attiecībā 1:100 000 tieši zem ādas. Pārlicinieties, ka anestēzija ir pietiekama un efektīva, un veiciet seklu iegriezumu 2,5 līdz 3 mm garumā iepriekš atzīmētajā vietā.

4. attēls



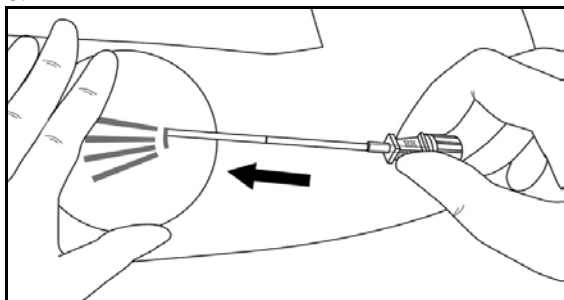
4. darbība: izmantojot ķirurģisko pinceti, paceliet uz augšu iegriezuma malu. Nostiepiet ādu pretējā virzienā un, turot aplikatoru nedaudz slīpi (ne vairāk kā 20 grādu leņķī), ievadiet subkutāni tikai aplikatora galu (3 līdz 4 mm dziļumā zem ādas), turklāt augšupvērstās pozīcijas „stop” marķējumam uz kanulas jābūt vērstam uz augšu un redzamam, bet obturatoram jābūt pilnībā fiksētam kanulā (5. attēls).

5. attēls



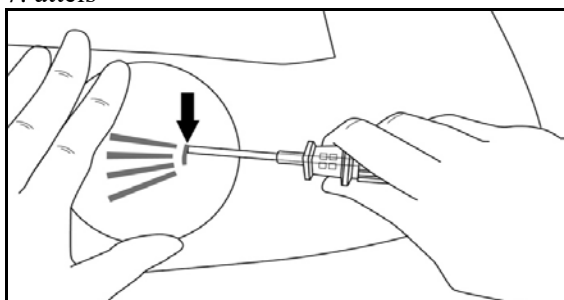
5. darbība: nolieciet aplikatoru horizontāli; paceļot ādu uz augšu ar aplikatora galu, turiet kanulu subkutāni saistaudos (6. attēls).

6. attēls

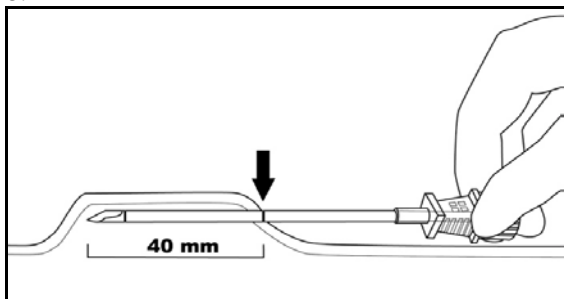


6. darbība: paceļot ādu, uzmanīgi ievadiet aplikatoru subkutāni implanta ievietošanai atzīmētās līnijas vietā. Pārtrauciet kustību, tiklīdz kanulas proksimālais marķējums pazūd iegriezumā (7. un 8. attēls).

7. attēls

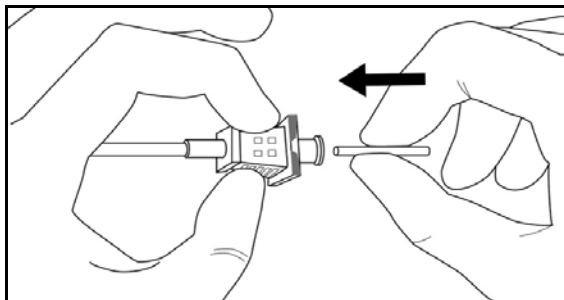


8. attēls

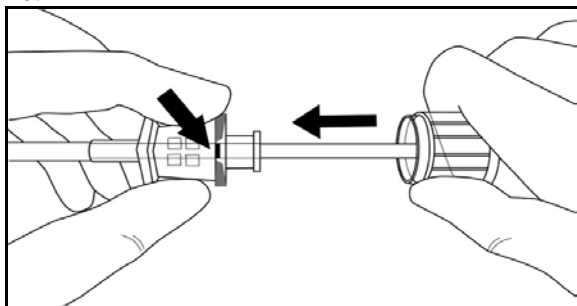


7. darbība: turot kanulu nekustīgi, atbrīvojiet un izņemiet obturatoru. Ievietojiet kanulā vienu implantu (9. attēls), tad ielieciet atpakaļ obturatoru un uzmanīgi virziet to uz priekšu (vajadzētu just nelielu pretestību), līdz obturators stoplīnija nostājas vienā līmenī ar kanulas augšpvrstās pozīcijas „stop” marķējumu, kas liecina par implanta atrašanos kanulas galā (10. attēls). **Nespiediet obturatoru dziļāk ar spēku, lai neizstumtu implantu ārpus kanulas gala.** Pareiza novietojuma gadījumā attālumam starp iegriezumu un implantu jābūt vismaz 5 mm.

9. attēls



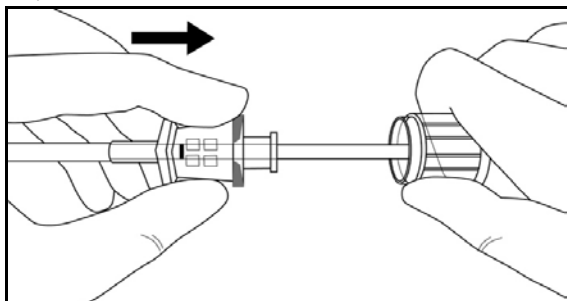
10. attēls



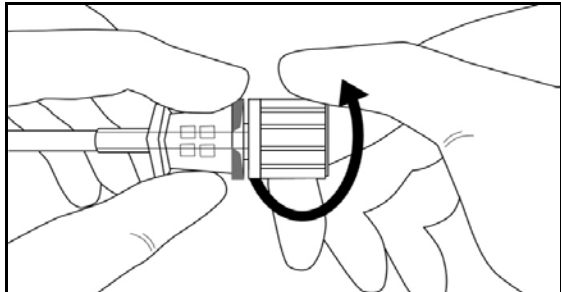
8. darbība: turiet obturatoru nekustīgi uz rokas un izvelciet kanulu, atstājot vietā implantu (11. attēls).

Piezīme: Nespiediet obturatoru. Velciet kanulu uz āru, līdz tās savienotājdaļa saslēdzas ar obturatoru, tad pagrieziet obturatoru pulksteņrādītāja kustības virzienā, lai nofiksētu uz kanulas (12. attēls). Velciet uz āru aplikatoru augšupvērstā pozīcijā, līdz iegriezuma atverē kļūst redzams kanulas distālais marķējums (asajam galam joprojām esot subkutāni).

11. attēls



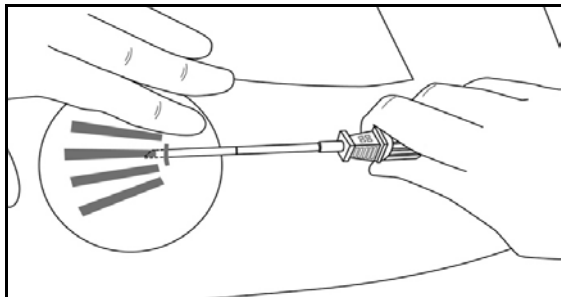
12. attēls



9. darbība: novirziet aplikatoru pret nākamo atzīmēto implanta ievietošanas līniju, vienlaikus ar rādītājpirkstu stabilizējot tikko ievietoto implantu un ieturot attālumu no asā gala (13. attēls).

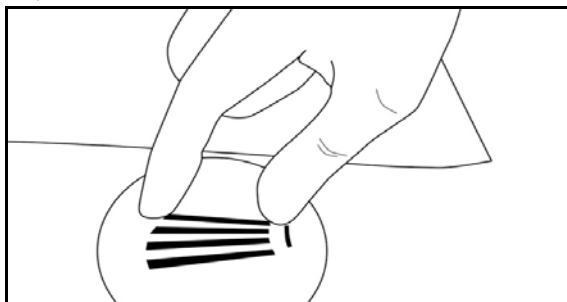
Atkārtojiet no 6. līdz 9. darbībai, lai ievietotu trīs atlikušos implantus caur jau esošo iegriezumu.

13. attēls



10. darbība: tūlīt pēc ievietošanas pārlicinieties par katra implanta (26,5 mm gara) atrašanās vietu, iztaustot pacienta roku, kā parādīts 14. attēlā. Ja nevarat sataustīt visus četrus implantus vai šaubāties par to ievietošanu, izmantojiet citas metodes, lai pārlicinātos par implanta atrašanās vietu.

14. attēls



11. darbība: piemērojiet spiedienu iegriezuma vietā aptuveni piecas minūtes, ja tas nepieciešams. Nofīriet iegriezuma vietu. Uzziediet brūču līmi uz ādas brūces malās un ļaujiet tai nožūt, pēc tam pārklājiet iegriezumu ar plānu, pašlīmējošu plāksnīti aptuveni 6 mm platumā („tauriņveida plāksnīte”). Uzlīmējiet ievietošanas vietai nelielu plāksteri. Uzlieciet spiedošu pārsēju ar sterilu marles salveti, lai samazinātu asiņošanu. Informējiet pacientu, ka spiedošo pārsēju var noņemt pēc 24 stundām un plāksteri var noņemt pēc trim līdz piecām dienām, un iesakiet pielikt ledu ievietošanas vietai rokā uz 40 minūtēm ik pēc divām stundām pirmo 24 stundu laikā un vēlāk pēc nepieciešamības.

12. darbība: aizpildiet Pacienta brīdinājuma kartīti un atdodiet to pacientam glabāšanai. Tāpat noskenējiet vai pierakstiet informāciju par implantu ievietošanas procedūru, lai pievienotu to pacienta medicīniskajai dokumentācijai. Sniedziet pacientam norādījumus par pareizu ievietošanas vietas aprūpi.

Norādījumi implantu lokalizācijas noteikšanai pirms izņemšanas

Pārlicinieties par implantu atrašanās vietu, tos iztaustot. **Ja implanti nav sataustāmi, pirms izņemšanas jānosaka to lokalizācija.** Nesataustāmu implantu gadījumā izņemšana jāveic ultrasonogrāfijas kontrolē (vadoties pēc lokalizācijas). Piemērotas metodes lokalizācijas noteikšanai ir ultrasonogrāfija ar lineāru augstfrekvences (10 MHz vai vairāk) sensoru vai, ja ultrasonogrāfija nav efektīva, magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI). Sixmo implanti ir apstarojumu necaurīdīgi, tādēļ tos nevar lokalizēt ar rentgenstaru vai datortomogrāfijas palīdzību. Ja visu implantu atrašanās vieta nav precīzi zināma, pētnieciskas ķirurģiskas procedūras to izņemšanai nekādā gadījumā nav ieteicamas.

Nepieciešamais aprīkojums Sixmo izņemšanai

Implantu izņemšana jāveic aseptiskos apstākļos, tādēļ vajadzīgs šāds aprīkojums:

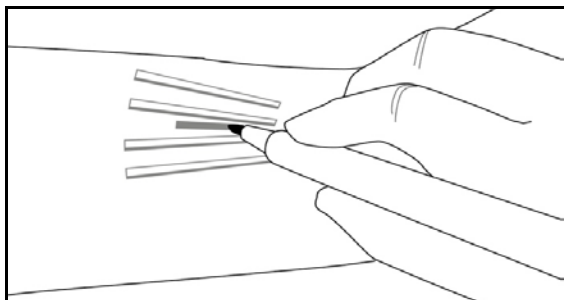
- apskates galds, uz kura jānoguļas pacientam;
- instrumentu galdiņš ar sterilu pārklāju;
- adekvāts gaismas avots, piemēram, pieres lukturis;
- sterils ķirurģiskais pārklāji ar atveri;
- sterili lateksa cimdi bez talka;
- spirta salvete;
- ķirurģiskais ādas marķieris;
- antiseptisks šķīdums, piemēram, hlorheksidīns;
- vietējās anestēzijas līdzeklis, piemēram, 1% lidokaīna šķīdums ar adrenalīnu 1:100 000;
- 5 ml šļirce ar 25G×1,5" adatu (0,5×38 mm);
- *Adson* tipa vienzoba ķirurģiskā pincete;
- asinsvadu spailes (*mosquito* tipa);
- divas *X-plant* spailes (vazektomijas fiksācijas spailes ar 2,5 mm gredzena diametru);
- iridektomijas šķēres;
- adatturis;
- skalpeļa asmens Nr. 15;
- sterils lineāls;

- sterila marles salvete 100×100 mm;
- pašlīmējošs plāksteris;
- spiedošs pārsējs, aptuveni 8 cm plats;
- ķirurģiskie diegi, piemēram, 4-0 Prolene™, ar FS-2 griezošu adatu (var būt uzsūcošie).

Norādījumi Sixmo izņemšanai

13. darbība: pacientam jānoguļas uz muguras, saliecot elkonī roku, kurā ievietoti implantanti, un roka jāpagriež tā, lai plauksta atrastos blakus galvai. Vēlreiz apstipriniet implantu atrašanās vietu, tos izraustot. Pirms ādas marķiera izmantošanas notīriet izņemšanas vietu ar spirta salveti. Atzīmējiet implantu atrašanās vietu un iegriezuma vietu ar ķirurģisko marķieri. Iegriezums jāveic paralēli rokas asij starp otro un trešo implantu, lai pieklātu audiem subkutāni (15. attēls).

15. attēls

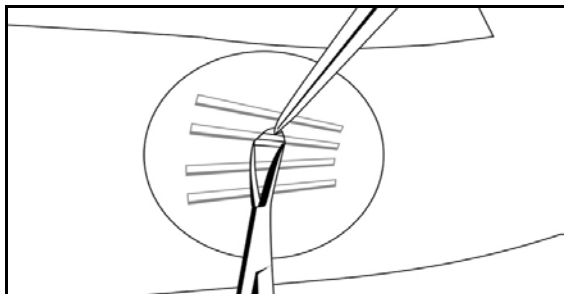


14. darbība: uzvelciet sterilus cimdus. Aseptiskos apstākļos novietojiet sterilus piederumus instrumentu galdiņa sterilajā laukā. Notīriet ievietošanas vietu ar antiseptisku šķīdumu, piemēram, hlorheksidīna šķīdumu. Nesusiniet un nenaslaukiet šķīdumu. Uzlieciet uz pacienta rokas sterilo ķirurģisko pārklāju. Anestezējiet iegriezuma vietu un subkutānos audus, kur atrodas implantanti (piemēram, injicējot 5 līdz 7 ml ml lidokaīna 1% šķīduma ar adrenalīnu attiecībā 1:100 000). **PIEZĪME:** centieties injicēt vietējās anestēzijas līdzekli dziļi audos starp implantiem; tas veicinās implanta pacelšanos tuvāk ādai, atvieglojot to izņemšanu. Pārliedzinieties, ka anestēzija ir pietiekama un efektīva, un ar skalpeli veiciet 7 līdz 10 mm garu iegriezumu paralēli rokas asij starp otro un trešo implantu.

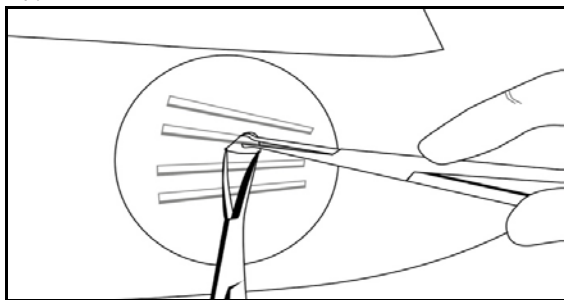
15. darbība: satveriet ādu iegriezuma malā ar *Adson* tipa vienzoba ķirurģisko pinceti un atdaliel audus virs implanta un zem tā, izmantojot iridektomijas šķēres vai *mosquito* tipa spaiļes ar liektiem galiem (16. attēls).

Satveriet implanta vidusdaļu ar *X-plant* spailēm (17. attēls) un uzmanīgi pavelciet. Ja implants ir iekapsulējies vai redzat iedobumu, atdaliel apkārt esošos audus ar skalpeli, lai atbrīvotu implantu.

16. attēls



17. attēls



16. darbība: pēc katra implanta izņemšanas nepieciešams izmērīt tā garumu, lai pārlicinātos, ka izņemts viss 26,5 mm garais implants. Atkārtojiet 15. un 16. darbību, lai izņemtu atlikušos implantus caur to pašu iegriezumu. Tāda pati tehnika jāizmanto, lai izņemtu implantus, kas izspiedušies vai daļēji izvirzījušies uz āru. Ja visu implantu atrašanās vieta nav precīzi zināma, pētnieciskas ķirurģiskas procedūras to izņemšanai nekādā gadījumā nav ieteicamas.

17. darbība: pēc visu implantu izņemšanas notīriet iegriezuma vietu. Uzlieciet šuves. Uzlīmējiet iegriezuma vietai plāksteri. Izmantojot sterilu marles salveti, uzmanīgi piecas minūtes piemērojiet spiedienu iegriezuma vietā, lai veicinātu hemostāzi. Uzlieciet spiedošu pārsēju ar sterilu marles salveti, lai samazinātu asiņošanu. Informējiet pacientu, ka spiedošo pārsēju var noņemt pēc 24 stundām un plāksteri var noņemt pēc trim līdz piecām dienām. Sniedziet pacientam norādījumus par pareizu aseptisku brūces aprūpi. Iesakiet pielikt ledu procedūras vietai rokā uz 40 minūtēm ik pēc divām stundām pirmo 24 stundu laikā un vēlāk pēc nepieciešamības. Nosakiet apmeklējuma laiku ķirurģisko diegu izņemšanai.

18. darbība: Sixmo implantu jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām, jo tie satur buprenorfinu.

Ja izņemšanas mēģinājuma laikā neizdodas izņemt implantu(-s) vai implanta fragmentu(-s), pacientam jāveic attēlveidošanas izmeklēšana lokalizācijas noteikšanai, tiklīdz ir iespējams noorganizēt izņemšanu vienā dienā ar lokalizācijas noteikšanu. Ja lokalizācijas noteikšana un otrs izņemšanas mēģinājums nenotiek vienā dienā ar pirmo izņemšanas mēģinājumu, brūcei jāuzliek šuves.