

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sixmo 74,2 mg implantaatti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Implantaatti sisältää buprenorfiinihydrokloridia, joka vastaa 74,2 mg:aa buprenorfiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatti

Valkoinen/luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen sauvanmuotoinen implantaatti, joka on 26,5 mm pitkä, ja jonka läpimitta on 2,4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sixmo on tarkoitettu kliinisesti vakaassa tilassa olevien ja enintään 8 mg/vrk sublinguaalista buprenorfiinia käyttävien opioidiriippuvaisten aikuisten opioidikorvaushoitoon osana lääketieteellistä, sosiaalista ja psykologista hoitokokonaisuutta.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidosta vastaavalla ja sitä valvovalla terveydenhuollon ammattilaisella on oltava kokemusta opioidiriippuvuuden hoidosta. Implantaatit asettavalla ja poistavalla lääkärillä on oltava pätevyys pienten leikkausten tekemiseen sekä implantaattien asettamis- ja poistamiskoulutus. Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä varotoimista, kuten potilaan tarpeisiin ja lääkärin kliiniseen arvioon perustuvista seurantakäynneistä.

Aiemmin sublinguaalisella buprenorfiinilla tai sublinguaalisella buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmällä hoidettujen potilaiden täytyy käyttää kiinteää 2–8 mg:n vuorokausiannosta vähintään 30 vuorokauden ajan, ja hoidosta vastaavan terveydenhuollon ammattilaisen on todettava heidän tilansa kliinisesti vakaaksi.

Kliinisen tilan vakauden ja Sixmo-hoidon soveltuvuuden määrittelyssä on otettava huomioon seuraavat tekijät:

- opioidien väärinkäytöstä kulunut aika
- elinympäristön vakaus
- jäsentyneeseen toimintaan/työelämään osallistuminen
- johdonmukainen osallistuminen suositeltuun käyttäytymisterapiaan/vertaistukiohjelmaan
- johdonmukainen sitoutuminen vastaanottokäynteihin
- vähäinen tai olematon halu tai tarve opioidien väärinkäyttöön
- sairaalahoitajaksoista (riippuvuuteen tai mielenterveyteen liittyvistä), ensiapukäynneistä tai

- kriisihoidoista kulunut aika
- sosiaalinen tukiverkosto.

Annostus

Sixmo-valmistetta saa antaa vain potilaille, joille on kehittynyt opioiditoleranssi. Yksi annos koostuu neljästä implantaatista, jotka asetetaan ihon alle olkavarren sisäsvulle.

Implantaatit asetetaan paikalleen kuudeksi kuukaudeksi, jona aikana ne vapauttavat hitaasti buprenorfiinia. Ne poistetaan kuuden kuukauden kuluttua.

Hoito

Hoito sublinguaalisella buprenorfiinilla keskeytetään 12–24 tuntia ennen implantaattien asettamista ihon alle.

Kriteerit täydentävälle hoidolle sublinguaalisella buprenorfiinilla

On mahdollista, että osa potilaista tarvitsee satunnaisesti lisäbuprenorfiinia sublinguaalisesti hallitakseen opioidien vieroitusoireita ja niiden käyttöön liittyviä mielihaluja, esim. henkilökohtaisissa kuormitus- tai kriisitilanteissa.

Hoitavan lääkärin on harkittava sublinguaalisen buprenorfiinin antamista muun hoidon lisäksi, jos:

- potilaalla on vieroitusoireita, kuten hikoilu, kyynelvuoto, haukottelu, pahoinvointi, oksentelu, takykardia, kohonnut verenpaine, piloerektio, laajentuneet silmäterät
- jos potilas itse ilmoittaa heroiinin tai muiden opioidien käytöstä tai niiden himosta, tai jos potilaan virtsanäytteet ovat positiivisia opioidien suhteen.

Vaikka jotkut potilaat saattavat ajoittain tarvita lisäannoksia buprenorfiinia, heille ei anneta reseptiä, jolla he voisivat tarvittaessa saada sublinguaalisia buprenorfiinivalmisteita. Sen sijaan ne, jotka tuntevat tarvitsevansa lisäannoksia, täytyy tutkia ja arvioida viiveettä.

Hoidon keskeyttämiskriteerit

Hoitavan lääkärin on harkittava implantaattien poistamista, jos:

- potilas saa vakavia tai sietämättömiä haittavaikutuksia (mukaan lukien vakavat vieroitusoireet);
- potilaalla on myrkytyksen tai yliannostuksen merkkejä (mioosi, huulten sinerrys, sedaatio, bradykardia, matala verenpaine, hengityslama);
- jos lääkkeen teho on riittämätön, mikä näkyy jatkuvina vieroitusoireina, joiden hoitamiseksi tarvitaan toistuvasti sublinguaalista buprenorfiinia.

Hoidon keskeyttäminen

Sixmo-hoidon keskeyttäneiden potilaiden on palattava aikaisempaan sublinguaalisen buprenorfiinin annokseensa 12–24 tunnin kuluessa implantaattien poistosta (eli annokseen, jota he käyttivät ennen Sixmo-hoitoon siirtymistä). Buprenorfiinin jakaantumisen μ -opioidireseptoreista odotetaan kestäväen jopa useita päiviä Sixmo-hoidon keskeyttämisen jälkeen, mikä estää vieroitusoireiden kehittymisen heti implantaattien poistamisen jälkeen.

Hoidon jatkaminen

Jos hoitoa halutaan jatkaa ensimmäisen kuuden kuukauden hoitojakson jälkeen, vanhojen implantaattien poiston jälkeen potilaalle voidaan asettaa neljä uutta implantaattia toisen kuuden kuukauden hoitojakson ajaksi. Toisesta hoitojaksosta on vain vähän kokemuksia. Yli 12 kuukautta kestävästä implantaattihoidosta ei ole kokemuksia. Uudet implantaatit on asetettava vastakkaisen yläraajan olkavarren sisäsvulle kuin missä vanhat olivat. Alla olevia asetusohjeita noudattamalla voidaan määrittää sopiva asetuskohta.

Jos hoitoa jatketaan, uudet implantaatit on asetettava ihon alle mahdollisimman pian edellisten implantaattien poistamisen jälkeen, mielellään samana päivänä. Jos implantaatteja jatkohoitoa varten ei aseteta samana päivänä, jona edelliset implantaatit poistetaan, potilaille annetaan sublinguaalista buprenorfiinia kiinteinä 2–8 mg:n vuorokausiannoksina kliinisen tarpeen mukaan siihen saakka kun implantaattihoido taas jatkuu. Sublinguaalisen buprenorfiinin antaminen lopetetaan 12–24 tuntia ennen neljän Sixmo-implantaatin asettamista.

Kun molempien olkavarsien ihon alle on asetettu implantaatit (yhteensä kaksi hoitojaksoa), suurin osa potilaista siirtyy takaisin aiempaan sublinguaaliseen buprenorfiiniannokseen (eli annokseen, jota he käyttivät ennen Sixmo-hoitoon siirtymistä) jatkohoitoa varten. Tietoja kahden hoitojakson jälkeen jatkuneesta Sixmo-hoidosta ei ole, eikä implantaattien asettamisesta muualle kuin olkavarteen tai uudelleen samoihin kohtiin ole kokemuksia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Sixmo-valmisteeseen kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut yli 65-vuotiaita potilaita, joten valmisteeseen käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella. Buprenorfiinin tehoa ja turvallisuutta yli 65-vuotiailla potilailla ei ole varmistettu. Annossuosituksia ei voida antaa.

Maksan vajaatoiminta

Koska buprenorfiinipitoisuuksia ei ole mahdollista säätää hoidon aikana, Sixmo on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh A ja B) on seurattava kohonneiden buprenorfiinipitoisuuksien aiheuttamien myrkytys- ja yliannostusoireiden varalta (mioosi, huulten sinerrys, sedaatio, bradykardia, matala verenpaine, hengityslama). Jos potilaalle kehittyy maksan vajaatoiminta Sixmo-hoidon aikana, häntä on seurattava myrkytys- ja yliannostusoireiden varalta. Jos potilaalle kehittyy myrkytys- tai yliannostusoireita, implantaatit on poistettava ja siirryttävä käyttämään lääkevalmistetta, jonka annosta voidaan säätää.

Munuaisten vajaatoiminta

Buprenorfiinin kokonaispuhdistumassa eliminaatio munuaisten kautta ei ole kovin merkittävää (noin 30 %), eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ole havaittu kohonneita buprenorfiinipitoisuuksia plasmassa.

Sixmo-annoksen säätämistä ei vaadita munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Sixmo-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Sixmo-valmistetta ei pidä käyttää 12 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoitoon, koska sillä ei saavuteta merkittävää terapeutista hyötyä olemassa oleviin hoitoihin verrattuna. Ei ole asianmukaista käyttää Sixmo-valmistetta vastasyntyneistä alle 12 vuoden ikäisille lapsille opioidiriippuvuuden korvaushoitoon, sillä sitä ei esiinny kyseisillä pediatrisilla potilailla.

Antotapa

Ihon alle

Huomioitavia asioita ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa

- Implantaatit asetetaan ja poistetaan aseptisissa olosuhteissa.
- Potilaan on oltava selinmakuulla.
- Lääkärin on suositeltavaa istua koko asettamistoimenpiteen ajan, jotta asettamiskohta ja neulan liike ihon alla ovat selvästi nähtävissä sivulta. Toimenpiteen saa suorittaa vain sellainen lääkäri, joka on pätevä tekemään pieniä leikkauksia, ja joka on saanut koulutuksen Sixmo-implantaattien asettamiseen. Toimenpiteen suorittamiseen saa käyttää ainoastaan implantaatin asetinta ja suositeltua soveltuvaa paikallispuudutetta.
- Kaikki neljä implantaattia asetetaan yhdellä asettimella.
- Lisäksi on huomioitava, että Sixmo-valmisteeseen asettavassa ja sen poistavassa terveydenhuollon yksikössä pitää olla käytössä ultraääni- ja magneettikuvauslaite (MRI-laite).
- Jos potilaalla on vasta-aiheita MRI-tutkimukselle, hänelle ei saa asettaa implantaattia.

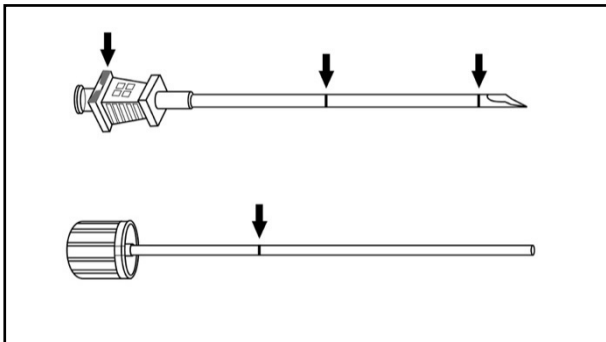
Välineet, joita tarvitaan Sixmo-implantaattien asettamisessa ihon alle

Seuraavia välineitä tarvitaan, kun implantaatit asetetaan ihon alle aseptisissä olosuhteissa:

- tutkimuspöytä, jolla potilas makaa
- steriilillä leikkausliinalla päällystetty instrumenttipöytä
- riittävä valaistus, esim. otsalamppu
- steriili reikälakana
- steriilit lateksikäsineet, joissa ei ole talkkia
- alkoholipyyhe
- merkkaukynä leikkausalueen merkitsemiseen
- antiseptinen liuos, esim. klooriheksidiini
- paikallispuudute, esim. 1 % lidokaiini ja adrenaliini 1:100 000
- 5 ml:n ruisku ja 25G×1,5” neula (0,5 × 38 mm)
- Adson-väkäpihdit
- skalpelli #15
- kapea, noin 6 mm:n levyinen haavateippi (perhosteippi)
- 100×100 mm:n steriili sideharso
- laastareita
- noin 8 cm leveä paineside
- kudostiima
- 4 Sixmo-implantaattia
- 1 implantaatin asetin.

Implantaatin asetin (kertakäyttöinen) ja sen osat esitetään kuvassa 1.

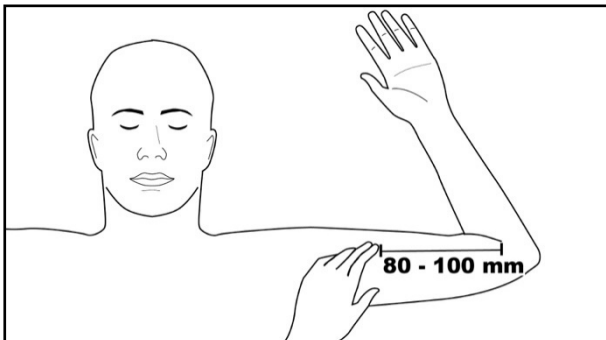
Kuva 1



Ohjeet Sixmo-implantaattien asettamiseksi ihon alle

Vaihe 1: Potilaan on maattava selällään, valittu käsivarsi kyynärpästä taivutettuna ja ulospäin kierrettynä siten, että kämmen sijaitsee pään vierellä. Etsi oikea asetuskohta, joka sijaitsee olkavarren sisäsvivulla, noin 80–100 mm (8–10 cm) mediaaliepikondyylin yläpuolella, hauislihaksen ja kolmpäisen olkalihaksen välisessä uurteessa. Oikea kohta saattaa löytyä helpommin, jos potilas jännittää hauislihastaan (kuva 2).

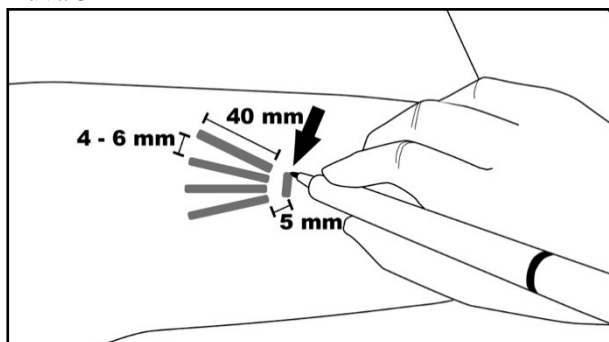
Kuva 2



Vaihe 2: Puhdista asettamiskohta alkoholipyyhkeellä. Merkitse asetuskohta merkkaukynällä.

Implantaatit asetetaan pienen ihoon tehtävän 2,5–3 mm pitkän viillon kautta. Merkitse jokaisen implantaatin asettamisreitti piirtämällä neljä 40 mm:n pituista viivaa. Implantaatit asetetaan suljetun viuhkan muotoiseen asetelmaan 4–6 mm:n etäisyydelle toisistaan siten, että viuhkan avonainen pää suuntautuu hartiaa kohti (kuva 3).

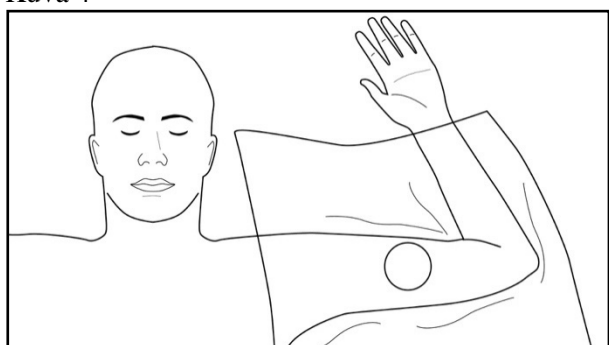
Kuva 3



Vaihe 3: Laita käsiisi steriilit käsineet ja varmista implantaatin asettimen toimivuus poistamalla ohjain kanyylistä ja lukitsemalla se sitten takaisin paikoilleen. Puhdista asetuskohta antiseptisellä liuoksella, esim. klooriheksidiinillä. Älä kuivaa tai pyyhi pois.

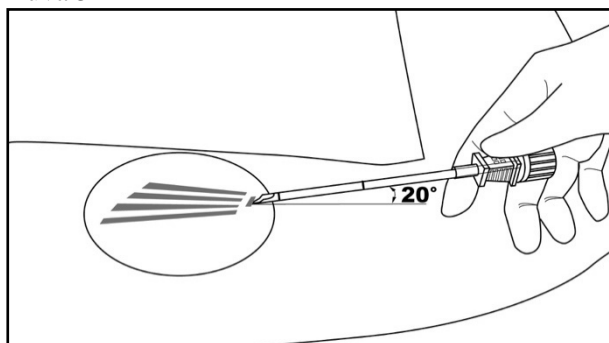
Aseta steriili reikälakana potilaan käsivarren päälle (kuva 4). Puuduta ihonalainen asettamisalue viiltokohdasta asetusreittien mukaisesti pistämällä 5 ml lidokaiinia (1 %) ja adrenaliinia (1:100 000). Kun puudutus on riittävä ja tehokas, tee pieni 2,5–3 mm pitkä viilto merkitsemäsi kohtaan.

Kuva 4



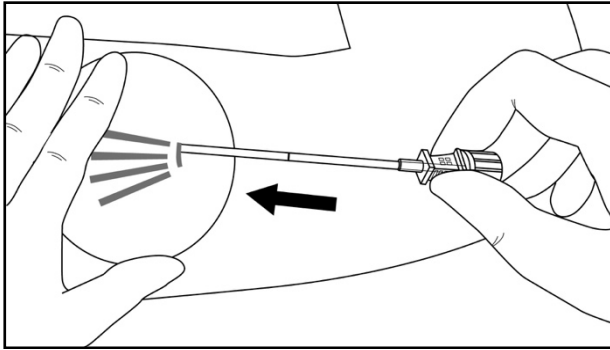
Vaihe 4: Kohota viillon reunaa väkäpihtien avulla. Työnnä asetinta kevyesti ihoon pienessä kulmassa (enintään 20 astetta), ja pistä vain asettimen kärki 3-4 mm ihon alle siten, että kanyylin viistetty kärki osoittaa ylöspäin ja kärjessä oleva merkintä on selkeästi näkyvissä ohjaimen ollessa täysin lukittuna kanyyliin (kuva 5).

Kuva 5



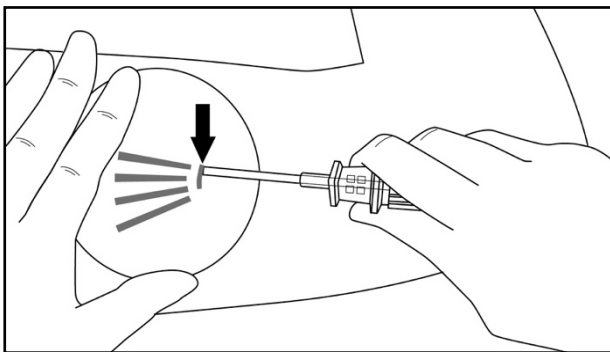
Vaihe 5: Laske asetin vaakatasoon, ja nosta ihoa asettimen kärjellä, mutta pidä kanyyli ihonalaisessa sidekudoksessa (kuva 6).

Kuva 6

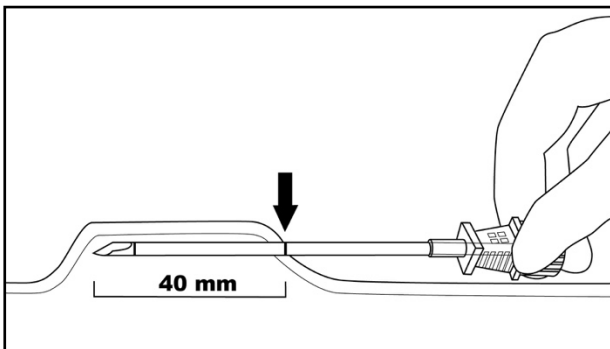


Vaihe 6: Työnnä asetinta varovasti ihon alla ihoon merkittyä asettamisreittiä pitkin, ja nosta samalla ihoa. Lopeta heti, kun kanyylin keskikohdassa oleva merkintä on hävinnyt viillon sisälle (kuvat 7 ja 8).

Kuva 7

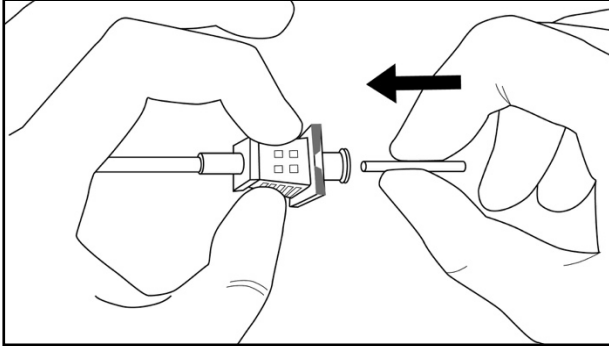


Kuva 8

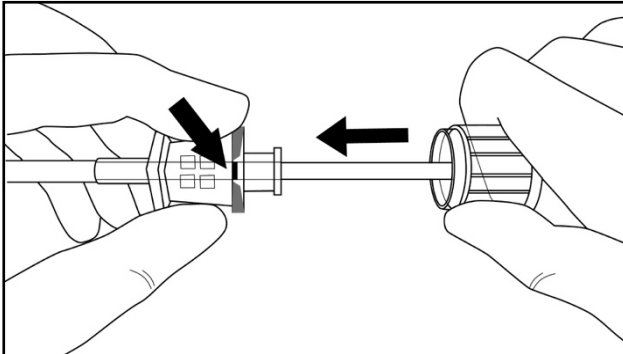


Vaihe 7: Pidä kanyyliä paikoillaan, vapauta ohjain ja poista se. Laita kanyylin sisälle yksi implantaatti (kuva 9), aseta ohjain takaisin paikoilleen ja työnnä sitä varovaisesti eteenpäin (jolloin tuntuu lievää vastusta), kunnes ohjaimessa oleva viivamerkintä on samalla kohdalla kuin kanyylin viistetyin kärjen viivamerkintä. Nyt implantaatti on kanyylin kärjessä (kuva 10). **Älä työnnä implantaattia väkisin ohjaimella kanyylin kärkeä pitemmälle.** Kun implantaatti on oikeassa kohdassa, implantaatin ja viillon välinen etäisyys on vähintään 5 mm.

Kuva 9

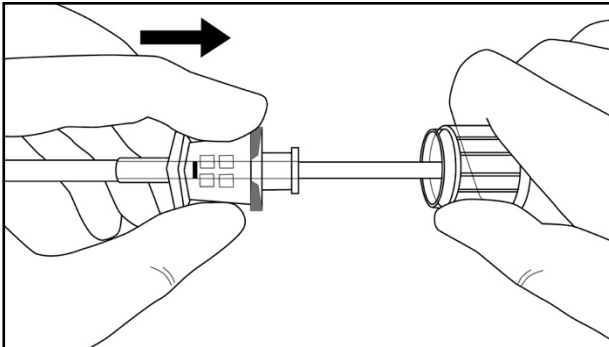


Kuva 10

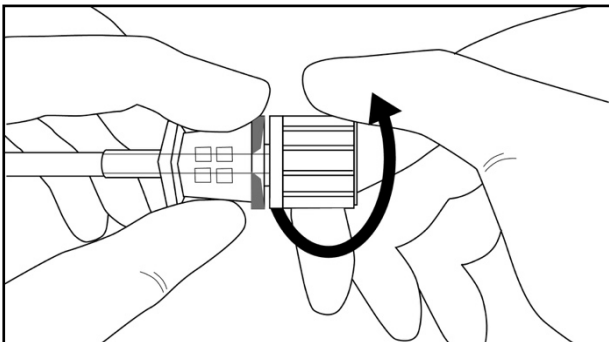


Vaihe 8: Pidä ohjainta paikallaan käsivarressa, ja vedä samalla kanyyliä ohjaimen suuntaan, jolloin implantaatti jää paikoilleen (kuva 11). **Huomioi: Älä paina ohjainta.** Vedä kanyyliä, kunnes keskikohta on samalla tasolla ohjaimen kanssa, käännä sitten ohjainta myötäpäivään, jolloin se lukittuu kanyyliin (kuva 12). Vedä asetinta viistetty kärki ylöspäin, kunnes kanyylin distaalinen merkintä tulee näkyviin viillon sisältä (terävä kärki edelleen ihon alla).

Kuva 11



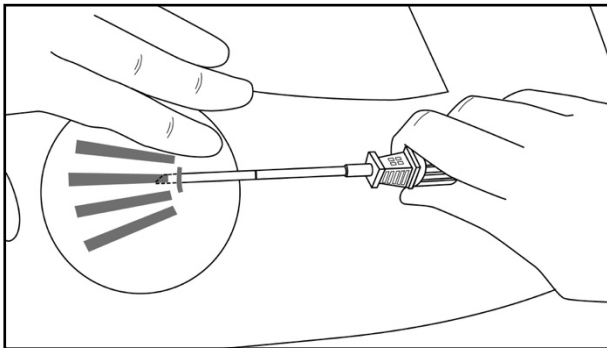
Kuva 12



Vaihe 9: Suuntaa asetin kohti seuraavaa asettamisreittiä, ja pidä samalla aikaisemmin asettamaasi implantaattia paikoillaan etusormesi avulla, sormi pois päin terävästä kärjestä (kuva 13). Toista

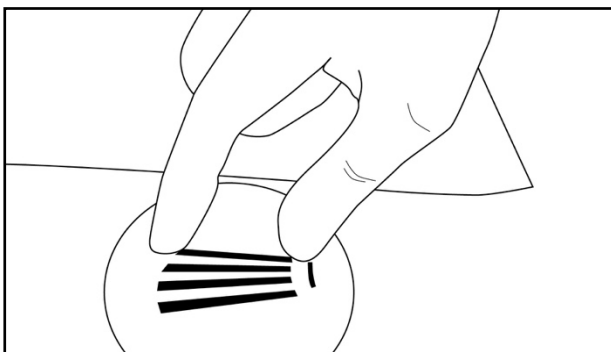
vaiheet 6–9 jäljellä olevien kolmen implantaatin asettamiseksi saman viillon kautta.

Kuva 13



Vaihe 10: Varmista kaikkien implantaattien (pituus 26,5 mm) sijainti palpoimalla potilaan käsivarsi välittömästi asentamisen jälkeen kuvan 14 mukaisesti. Jos et havaitse kaikkia neljää implantaattia tai olet epävarma niiden sijainnista, varmista niiden paikka muiden menetelmien avulla.

Kuva 14



Vaihe 11: Paina viiltokohtaa tarvittaessa noin viiden minuutin ajan. Puhdista viiltokohta. Laita kudostuimaa viiltoa reunustavalle iholle, ja anna kuivua ennen kuin suljet haavan noin 6 mm leveällä haavateipillä (perhosteippi). Laita asettamiskohdan päälle pieni laastari. Lisää paineside ja steriiliä sideharsoa mustelmien vähentämiseksi. Neuvo potilaita irrottamaan paineside 24 tunnin ja laastari 3–5 vuorokauden kuluttua ja pitämään jäähaudetta käsivarren päällä 40 minuutin ajan kahden tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan ja sen jälkeen tarvittaessa.

Vaihe 12: Täytä potilaskortti, ja anna se potilaalle säilytettäväksi. Kirjaa lisäksi implantaatiotoimenpiteen yksityiskohdat potilastietoihin. Ohjeista potilas hoitamaan asettamiskohtaa asianmukaisella tavalla.

Ohjeet implantaattien paikallistamiseen ennen poistoa

Varmista implantaattien sijainti palpoimalla. **Jos implantaatteja ei havaita palpoimalla, niiden sijainti on varmistettava ennen poistoyritystä.** Tällöin implantaatit pitää poistaa ultraääniohjauksen avulla (sijainnin varmistamisen jälkeen). Soveltuvia menetelmiä sijainnin varmistamiseen ovat ultraäänitutkimus korkean taajuuden lineaarianturilla (vähintään 10 MHz), tai jos ultraäänitutkimus ei onnistu, MRI-tutkimus. Sixmo-implantaatit eivät ole röntgenpositiivisia eikä niitä voi havaita röntgen- tai TT-kuvassa. Jos kaikkien neljän implantaatin tarkka sijainti ei ole tiedossa, tutkimusleikkausta ei suositella (ks. kohta 4.4).

Välineet, joita tarvitaan Sixmo-implantaattien poistamisessa

Implantaatit pitää poistaa aseptisissä olosuhteissa, ja poistamisessa tarvitaan seuraavia välineitä:

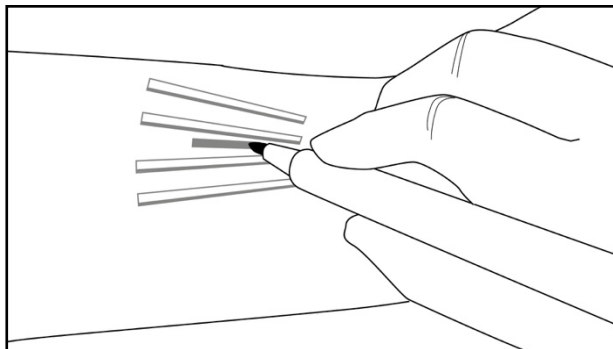
- tutkimuspöytä, jolla potilas makaa
- steriilillä leikkausliinalla päällystetty instrumenttipöytä
- riittävä valaistus, esim. otsalamppu
- steriilit reikälakanat

- steriilit lateksikäsineet, joissa ei ole talkkia
- alkoholipyyhe
- merkkauksynä leikkausalueen merkitsemiseen
- antiseptinen liuos, esim. klooriheksidiini
- paikallispuudute, esim. 1 % lidokaiini ja adrenaliini 1:100 000
- 5 ml:n ruisku ja 25G×1,5" neula (0,5 × 38 mm)
- Adson-väkäpihdit
- moskiittopihdit
- kahdet X-plant-rengaspihdit (vasektomiassa käytettävät rengaspihdit, joiden renkaan halkaisija on 2,5 mm)
- värikalvosakset
- neulanpidike
- skalpelli #15
- steriili viivain
- 100×100 mm steriili sideharso
- laastari
- noin 8 cm leveä paineside
- ommellankaa, esim. 4-0 Prolene™ ja FS-2 leikkaava neula (voi olla absorboituva).

Sixmo-implantaattien poistamisohteet

Vaihe 13: Potilaan on maattava selällään, valittu käsivarsi kyynärpästä taivutettuna ja ulospäin kierrettynä siten, että kämmen sijaitsee pään vierellä. Varmista implantaattien sijainti palpoimalla. Puhdista poistokohta alkoholipyyhkeellä ennen kuin teet ihoon merkintöjä. Merkitse kynällä implantaattien ja viillon sijainti. Viilto on tehtävä käsivarren suuntaisesti toisen ja kolmannen implantaatin väliin, mistä päästään ihon alle (kuva 15).

Kuva 15

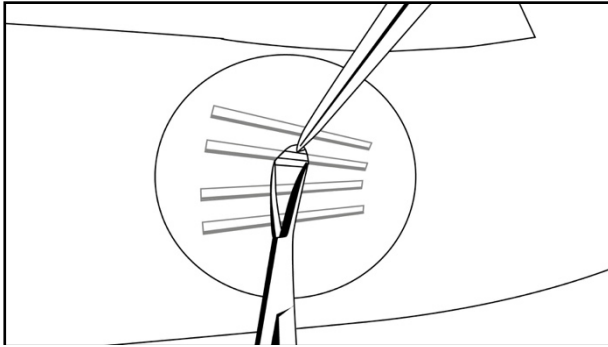


Vaihe 14: Laita käsiisi steriilit käsineet. Aseta steriilit välineet instrumenttipöydälle aseptista tekniikkaa käyttäen. Puhdista poistokohta antiseptisellä liuksella, esim. klooriheksidiinilla. Älä kuivaa tai pyyhi pois. Aseta steriili lakana potilaan käsivarren päälle. Puuduta viiltokohta ja ihonalainen alue, jolla implantaatit sijaitsevat (esim. pistämällä 5–7 ml lidokaiinia [1 %] ja adrenaliinia [1:100 000]).

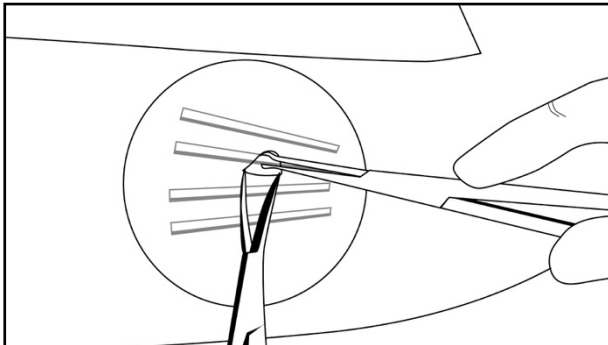
HUOMIOI: Varmista, että pistät paikallispuudutteen syvälle implantaattien väliin, sillä tällöin implantaatit nousevat ihon pintaa kohti ja niiden poistaminen on helpompaa. Kun olet varmistanut, että puudute vaikuttaa asianmukaisesti ja tehokkaasti, tee skalpellilla 7–10 mm pitkä käsivarren suuntainen viilto toisen ja kolmannen implantaatin väliin.

Vaihe 15: Kohota viillon reunalla olevaa ihoa Adson-väkäpihdeillä, ja erota näkyvän implantaatin ylä- ja alapuolella sijaitsevat kudokset värikalvosaksia tai taivutettuja moskiittopihtejä käyttäen (kuva 16). Tartu implantaatin keskikohtaan X-plant-rengaspihdellä (kuva 17) ja vedä kevyesti. Jos implantaatti on kapseloitunut, tai jos havaitset pieniä kuoppia, poista kiinnittynyt kudokseksi skalpellin avulla ja irrota implantaatti.

Kuva 16



Kuva 17



Vaihe 16: Mittaa poistamisen jälkeen jokainen implantaatti (pituus 26,5 mm) varmistaaksesi, että implantaatit on saatu poistettua kokonaisina. Toista vaiheet 15 ja 16 jäljellä olevien implantaattien poistamiseksi saman viillon kautta. Samaa tekniikkaa käytetään esille työntyneiden ja osittaisten implantaattien poistamiseen. Jos kaikkien neljän implantaatin tarkka sijainti ei ole tiedossa, tutkimusleikkausta ei suositella (ks. kohta 4.4).

Vaihe 17: Kun kaikki implantaatit on poistettu, puhdista viiltokohta. Sulje viilto ompelemalla. Laita viiltokohdan päälle laastari. Käytä steriiliä sideharsoa ja paina viiltokohtaa kevyesti viiden minuutin ajan hemostaasin varmistamiseksi. Lisää paineside ja steriiliä sideharsoa mustelmien vähentämiseksi. Neuvo potilaita irrottamaan paineside 24 tunnin ja laastari 3–5 vuorokauden kuluttua. Neuvo potilaille asianmukaisen aseptinen haavanhoito. Neuvo potilasta pitämään jäähaudetta käsivarren päällä 40 minuutin ajan kahden tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, ja sen jälkeen tarvittaessa. Sovi vastaanottokäynti tikkien poistamista varten.

Vaihe 18: Sixmo-implantaatit pitää hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti, sillä ne sisältävät buprenorfiinia.

Jos implantaattia (implantaatteja) tai niiden osaa (osia) ei saada poistettua toimenpiteen aikana, potilaalle pitää tehdä mahdollisimman pian kuvantamistutkimus implantaattien paikallistamiseksi. Seuraava poistoyritys pitää tehdä samana päivänä paikallistamisen kanssa. Jos paikallistamista ja toista poistotoimenpidettä ei tehdä samana päivänä ensimmäisen poistotoimenpiteen kanssa, haava pitää sulkea ompelemalla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengitysvaje.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Akuutti alkoholismi tai delirium tremens (ks. kohta 4.5).

Opioidiantagonistien (naltreksoni, nalmefeeni) samanaikainen käyttö alkoholi- tai opioidiriippuvuuden hoitoon (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalle on aiemmin muodostunut keloideja tai liikakasvuisia arpia, hänelle ei saa asettaa implantaatteja ihon alle (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on vasta-aiheita MRI-tutkimukselle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon seuranta

Potilaat saattavat olla uneliaita etenkin implantaattien asettamista seuraavan viikon aikana, mistä potilaita on varoitettava (ks. kohta 4.7).

Asetuskohta pitää tutkia viikon kuluttua implantaattien asettamisesta ja sen jälkeen säännöllisesti infektion merkkien tai haavan paranemiseen liittyvien ongelmien varalta, kuten implantaatin työntyminen ulos ihosta ja väärinkäyttö. Suurimmalle osalle potilaista suositellaan vastaanottokäyntejä vähintään kerran kuukaudessa jatkoneuvontaa ja psykososiaalista tukea varten.

Implantaattien asettamiseen ja poistoon liittyvät vakavat komplikaatiot

Implantaattien virheellinen asettaminen olkavarteen saattaa aiheuttaa harvinaisia mutta vakavia komplikaatioita kuten hermojen vaurioituminen ja implantaatin vaeltaminen pois paikoiltaan, jotka voivat johtaa emboliaan ja kuolemaan (ks. kohta 4.8). Muita mahdollisia komplikaatioita voivat olla implantaatin siirtyminen pois paikaltaan, työntyminen esiin tai ulos ja rikkoontuminen asettamisen jälkeen tai poistamisen aikana. Paikaltaan pois siirtynyt implantaatti on poistettava kirurgisesti.

Kun implantaatti on asetettu ihon alle, on ehdottoman tärkeää varmistaa sen oikea sijainti palpoimalla. Jos implantaatit asetetaan liian syväälle (lihakseen tai kalvoon), seurauksena saattaa olla hermo- tai verisuonivaurio asettamisen tai poistamisen yhteydessä.

Asettamis- tai poistokohta voi infektoitua. Liiallinen palpoinni välittömästi implantaattien asettamisen jälkeen saattaa lisätä infektoriskiä. Virheellinen poistaminen lisää asetuskohdan infektion ja implantaattien rikkoontumisen riskiä.

Joissain harvinaisissa tapauksissa implantaatteja tai niiden osia ei ole pystytty paikallistamaan eikä siten myöskään poistamaan (ks. kohta 4.2).

Implantaatin työntyminen ulos

Jos implantaatti työntyy spontaanisti ulos asettamisen jälkeen, on noudatettava seuraavia ohjeita:

- Potilaalle on varattava mahdollisimman pian vastaanottoaika implantaatin asettaneelle lääkärille.
- Potilasta on neuvottava laittamaan implantaatti kannelliseen lasiastiaan ja säilyttämään sitä turvallisessa paikassa poissa muiden ja etenkin lasten ulottuvilta ja tuomaan se terveydenhuollon ammattilaiselle, joka selvittää, onko koko implantaatti työntynyt ulos. Buprenorfiini voi aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman lapsille, jotka altistuvat sille vahingossa.
- Jos potilas palauttaa ulos työntyneen implantaatin, implantaatti on mitattava, jotta voidaan varmistaa, onko koko implantaatti työntynyt ulos (pituus 26,5 mm).
- Viiltokohta on tutkittava infektion varalta. Mahdollinen infektio hoidetaan asianmukaisesti ja arvioidaan, pitääkö jäljellä olevat implantaatit poistaa.

- Jos ulos on työntynyt vain osa implantaatista, terveydenhuollon ammattilaisen on palpoitava asettamiskohta ihon alle jääneen implantaatin osien paikallistamiseksi. Ihon alle jääneet implantaatin osat on poistettava kohdan 4.2 mukaisesti.
- Jos ihon alle jääneitä implantaatin osia ei löydetä palpoinnalla, on tehtävä ultraääni- tai MRI-tutkimus kohdan 4.2 mukaisesti.
- Terveydenhuollon ammattilaisten on seurattava potilaan tilaa tarkasti implantaatin vaihtamiseen asti mahdollisten vieroitusoireiden tai sublinguaalisen buprenorfiinin tarpeeseen viittaavien muiden kliinisten merkkien varalta.
- Korvaava implantaatti (korvaavat implantaatit) on asetettava samaan käsivarteen joko mediaalisesti tai lateraalisesti *in situ* -implantaatteihin nähden. Korvaava implantaatti (korvaavat implantaatit) voidaan asettaa myös toiseen käsivarteen.

Väärinkäyttö ja viihdekäyttö

Buprenorfiiniin liittyy väärinkäytön ja rikollisen viihdekäytön riski. Sixmo-valmisteen annosmuoto on viihde- ja väärinkäytön kannalta epäedullinen. Buprenorfiinin saaminen implantaateista on kuitenkin mahdollista. Näitä riskejä ja potilaan tilan vakautta opioidiriippuvuuden hoitoa ajatellen on harkittava, kun arvioidaan Sixmo-hoidon soveltuvuutta potilaalle.

Buprenorfiinin väärinkäyttöön liittyy yliannostuksen ja kuoleman riski. Riski kasvaa, jos buprenorfiinin kanssa käytetään samanaikaisesti alkoholia ja muita aineita, erityisesti bentsodiatsepiineja.

Kaikkia Sixmo-valmistetta saavia potilaita pitää tarkkailla viihdekäyttöön viittaavien olosuhteiden sekä opioidiriippuvuuden pahenemisen ja addiktiivisen käyttäytymisen varalta, sillä tällöin riippuvuuteen saatetaan tarvita intensiivisempää ja strukturoidumpaa hoitoa.

Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen μ (myy) -opioidireseptorin agonisti, ja sen pitkäaikainen käyttö aiheuttaa opioidiriippuvuuden kaltaisen riippuvuuden. Eläinkokeet ja kliininen kokemus ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa aiheuttaa riippuvuutta, mutta vähemmässä määrin kuin puhtaat agonistit, esim. morfiini.

Jos potilaalle ei aseteta uusia implantaatteja heti vanhojen implantaattien poiston yhteydessä, potilaille pitää antaa sublinguaalista buprenorfiinia (2–8 mg/vrk) kliinisen tarpeen mukaan Sixmo-hoidon jatkumiseen asti. Sixmo-hoidon keskeyttäviä potilaita on seurattava vieroitusoireyhtymän varalta, ja sublinguaalisen buprenorfiinin aloittamista laskevin annoksin on harkittava.

Opioidivieroitusoireyhtymän paheneminen

Buprenorfiini on osittainen agonisti, joten se saattaa pahentaa opioidien vieroitusoireiden merkkejä ja oireita puhtaista opioidiagonisteista (esim. heroiini, morfiini, metadoni) riippuvaisilla henkilöillä, ennen kuin puhtaiden agonistien vaikutukset ovat ehtineet laantua. Varmista, että potilaat ovat käyttäneet sublinguaalista buprenorfiinia tai buprenorfiinia/naloksonia riittävän pitkään, tai että he ovat jo kliinisesti vakaassa tilassa buprenorfiini- tai buprenorfiini-/naloksonihoidon avulla ennen implantaattien asettamista (ks. kohta 4.2).

Hengityslama ja keskushermostolama

Buprenorfiinin käyttöön liittyen on raportoitu useita hengityslaman aiheuttaneita kuolemantapauksia, etenkin kun buprenorfiinia on käytetty samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa (ks. kohta 4.5) tai kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti. Kuolemantapauksia on raportoitu myös buprenorfiinin samanaikaisesta käytöstä muiden lamaavien aineiden kuten alkoholin, gabapentinoidien (kuten pregabaliinin ja gabapentiinin) (ks. kohta 4.5) tai muiden opioidien kanssa. Kuolemaan johtava hengityslama on mahdollinen annettaessa buprenorfiinia henkilöille, joilla ei ole opioidiriippuvuutta eikä opioiditoleranssia.

Valmistetta on käytettävä varoen potilailla, jotka sairastavat astmaa tai hengityksen vajaatoimintaa (esim. keuhkohtaumatauti, akuutti keuhkosydänsairaus, vähentynyt hengitysreservi, hypoksia, hyperkapnia, hengityslama tai kyfoskolioosi [selkärangan vinouma, joka saattaa aiheuttaa hengenahdistusta]).

Buprenorfiini voi aiheuttaa uneliaisuutta erityisesti yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. rauhoittavien lääkkeiden, sedatiivien tai unilääkkeiden) kanssa otettuna (ks. kohta 4.5).

Ennen Sixmo-hoidon aloittamista potilaan lääketieteellinen ja hoitohistoria, mukaan lukien muiden psykoaktiivisten aineiden kuin opioidien käyttö, on selvitettävä, jotta voidaan varmistua siitä, että Sixmo-hoidon aloittaminen on turvallista.

Hepatiitti ja maksavauriot

Opioidiriippuvaisilla on raportoitu esiintyneen buprenorfiinin käyttöön liittyviä akuutteja maksavaurioita (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) sekä kliinisissä tutkimuksissa että myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä haittavaikutusilmoituksissa, ks. kohta 4.8. Seuraavia poikkeavuuksia on raportoitu: ohimenevä oireeton maksan transaminaasiarvojen kohoaminen, maksan vajaatoiminta, maksanekroosi, hepatorenaalinen oireyhtymä, hepaattinen enkefalopatia ja kuolema. Monissa tapauksissa aiempi maksan vajaatoiminta (perinnöllinen sairaus, poikkeamat maksaentsyymeissä, B- tai C-hepatiittivirusinfektio, alkoholin väärinkäyttö, anoreksia, muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö) ja jatkuva piikitettävien huumeiden käyttö voivat aiheuttaa vaurioita tai edistää niiden syntyä. Nämä taustatekijät ja mahdolliset hepatiittivirus-infektiot on otettava huomioon ennen Sixmo-valmisteen määräämistä sekä hoidon aikana. Jos epäillään maksavaurioita, on tehtävä maksan toimintakokeet ja harkittava Sixmo-hoidon keskeyttämistä. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa on seurattava tarkasti.

Maksan vajaatoiminta

Buprenorfiini metaboloituu pääasiassa maksassa. Sublinguaalista buprenorfiinia koskevassa farmakokineettisessä tutkimuksessa plasman buprenorfiinipitoisuuksien havaittiin olevan suurempia ja puolittumisaikojen pitempiä kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta ei lievää maksaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava kohonneiden buprenorfiinipitoisuuksien aiheuttamien myrkytys- ja yliannostusoireiden varalta (ks. kohta 4.2). Sixmo-hoito on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Akuutin kivun hoito hoidon aikana

Sixmo-hoidon aikana saattaa esiintyä tilanteita, joissa potilaat tarvitsevat akuutin kivun hoitoa tai anestesiaa. Näitä potilaita hoidetaan ei-opioidikipulääkkeillä aina kun se on mahdollista. Opioidihoitoa kivunlievitykseen tarvitsevia potilaita voidaan hoitaa korkean affiniteetin puhtailla opioidianalgeeteilla terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, jos hengitystoimintaan kiinnitetään erityistä huomiota. Suuremmat annokset saattavat olla tarpeen analgeettisen vaikutuksen saamiseksi. Tästä syystä opioideja annettaessa mahdollinen myrkytyksen riski on suurempi. Jos opioidihoito on tarpeen osana anestesiaa, potilaan jatkuvasta seurannasta anestesiahoitoon aikana vastaavat sellaiset henkilöt, jotka eivät osallistu kirurgiseen tai diagnostiseen toimenpiteeseen. Opioidihoidosta vastaa lääkäri, joka on perehtynyt anesteettisten lääkevalmisteiden käyttöön ja vahvojen opioidien hengitysvaiikutusten hoitoon ja hallitsee ilmäteiden varmistamisen ja hengityksen avustamisen.

Munuaisten vajaatoiminta

Eliminaatio munuaisten kautta saattaa viivästyä, sillä 30 % annetusta annoksesta eliminoituu munuaisten kautta. Buprenorfiinin metaboliitit kumuloituvat munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

CYP3A-entsyymin estäjät

CYP3A4-entsyymin toimintaa estävät lääkevalmisteet saattavat nostaa buprenorfiinin pitoisuuksia. Sixmo-valmistetta saavia potilaita on seurattava tarkasti myrkytyksen merkkien varalta, jos he saavat samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (esim. proteaasin estäjät kuten ritonaviiri, nelfinaviiri tai indinaviiri tai atsoliryhmän sieni-infektiolääkkeet kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli tai makrolidiantibiootit). Ennen Sixmo-hoidon aloittamista lääkärin on arvioitava potilaan hoitohistorian perusteella, soveltuuko samanaikainen CYP3A4:n estäjien käyttö potilaalle (ks. kohta 4.5).

Opioidien antamiseen liittyvät yleiset varotoimet

Opioidit voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota jalkeilla olevilla potilailla.

Opioidit voivat aiheuttaa kouristuskohtauksiin johtavaa aivo-selkäydinnesteen paineen nousua, joten opioideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on pään alueen vammoja, intrakraniaalisia leesioita tai muita sairauksia, jotka voivat aiheuttaa aivo-selkäydinnesteen paineen nousua, tai joilla on ollut kouristuskohtauksia.

Opioideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on matala verenpaine, eturauhasen liikakasvua tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai muutokset kivun aistimisessa saattavat vaikeuttaa potilaan tutkimista ja samanaikaisesti esiintyvän sairauden toteamista tai taudinkulun arviointia.

Opioideja on käytettävä varoen potilailla, joilla esiintyy myksedeemaa, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (esim. Addisonin tauti).

Potilaille, joilla on sappiteiden toimintahäiriöitä, opioideja annetaan varoen, sillä opioidit nostavat sapenjohtimen sisäistä painetta.

Opioideja on annettava varoen iäkkäille ja huonokuntoisille potilaille.

Morfiinista saatujen kokemusten perusteella, samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa voi lisätä opioidien vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Sixmo-valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisen masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinireseptorin oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet. Jos potilaalla epäillään serotoniinireseptorin oireita, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Iho

Sixmo-valmistetta on annettava varoen myös niille potilaille, joilla on ollut sidekudossairauksia (esim. sklerodermaa) tai toistuvia metisilliiniresistenttejä *Staphylococcus aureus* -infektioita. Sixmo-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ollut keloideja tai liikakasvuisia arpia sillä alueella, jolle Sixmo-implantaatit on tarkoitus asettaa, sillä implantaattien poisto saattaa vaikeutua (ks. kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Sixmo-valmisteella.

Buprenorfiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti:

- opioidiantagonistien kanssa: naltreksoni ja nalmefeeni voivat estää buprenorfiinin farmakologisia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö buprenorfiinihoidon aikana on vasta-aiheista potentiaalisesti vaarallisten yhteisvaikutusten takia, jotka voivat aiheuttaa äkillisen, pitkittyneen ja voimakkaan vieroitusoireyhtymän (ks. kohta 4.3).
- alkoholijuomien tai alkoholia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, sillä alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta. Sixmo-hoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on akuutti alkoholismi (ks. kohta 4.3).

Buprenorfiinia on käytettävä varoen seuraavien aineiden kanssa:

- Bentsodiatsepiinit: Yhdistelmä voi johtaa keskushermostoperäisen hengityslaman aiheuttamaan kuolemaan. Siksi annosten on oltava pieniä, ja yhdistelmää on vältettävä, jos on olemassa väärinkäytön riski. Potilaita pitää varoittaa siitä, että muiden kuin lääkärin määräämien bentsodiatsepiinien ottaminen samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa on hengenvaarallista. Lisäksi heitä on kehoitettava käyttämään bentsodiatsepiineja ainoastaan lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.4).
- Gabapentinoideit: Yhdistelmä voi johtaa hengityslaman aiheuttamaan kuolemaan. Siksi annostusta on valvottava huolellisesti, ja yhdistelmää on vältettävä, jos on olemassa väärinkäytön riski. Potilaita on kehoitettava käyttämään gabapentinoideja (kuten pregabaliinia ja gabapentiiniä) ainoastaan lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.4).
- Muut keskushermostoa lamaavat aineet: Muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja antitussivivit), tietyt masennuslääkkeet, sedatiiviset H1-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet; nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostolamaa. Tarkkaavaisuuden herpaantuminen saattaa vaarallisella tavalla heikentää ajokykyä ja kykyä käyttää koneita (ks. kohta 4.7).
- Opioidianalgeetit: Kivun hoito puhtailla opioidiagonisteilla saattaa olla riittämätöntä buprenorfiinia käyttävillä potilailla. Siksi puhtaiden agonistien käyttöön liittyy yliannostuksen riski, etenkin jos yritetään välttää buprenorfiinin osittaisia agonistisia vaikutuksia, tai jos plasman buprenorfiinipitoisuudet ovat laskeneet (ks. kohta 4.4).
- CYP3A4-entsyymien estäjät ja induktorit: Buprenorfiini metaboloituu norbuprenorfiiniksi pääasiallisesti CYP3A4:n kautta. Yhteisvaikutukset ovat mahdollisia, jos buprenorfiinia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa. CYP3A4:n estäjät voivat estää buprenorfiinin metaboliaa, ja johtaa buprenorfiinin ja norbuprenorfiinin kohonneisiin C_{max} -pitoisuuksiin ja AUC-arvoihin. CYP:n estäjillä (esim. ritonaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli, troleandomysiini, klaritromysiini, nelfinaviiri, nefatsodiini, verapamiili, diltiatseemi, amiodaroni, amprenaviiri, fosamprenaviiri, aprepitantti, flukonatsoli, erytromysiini ja greippimehu) hoidettavia potilaita on seurattava myrkytyksen ja yliannostuksen merkkien ja oireiden varalta (mioosi, huulten sinerrys, sedaatio, bradykardia, matala verenpaine, hengityslama). Jos havaitaan myrkytys- tai yliannostusoireita, implantaatit on poistettava ja siirryttävä lääkevalmisteeseen, jonka annoksia voidaan säätää.

- Vastaavasti, CYP3A4:n induktorit (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini, rifampiini) saattavat alentaa buprenorfiinin pitoisuuksia plasmassa, kun buprenorfiinin metabolia norbuprenorfiiniksi kiihtyy.
- MAO:n estäjät: Morfiinista saatujen kokemusten perusteella, opioidin vaikutus saattaa voimistua.
- Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja buprenorfiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Raskauden loppua kohti buprenorfiini voi aiheuttaa vastasyntyneillä hengityslamaa jopa lyhytaikaisen käytön jälkeen. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireyhtymän (esim. hypertoniaa, vapinaa, kiihtyneisyyttä, myoklonusta ja kouristuksia). Oireyhtymä voi olla lievempi ja pitkäkestoisempi kuin lyhytvaikutteisten puhtaiden μ -opioidiagonistien aiheuttama oireyhtymä. Oireyhtymä alkaa yleensä viivästyneenä, useita tunteja tai päiviä syntymän jälkeen. Oireyhtymän luonne voi vaihdella riippuen äidin aiemmasta lääkkeiden käyttöhistoriasta.

Buprenorfiinin pitkistä puoliintumisajasta johtuen raskauden lopulla on suositeltavaa harkita useita päiviä kestävää vastasyntyneen tilan seurantaa. Näin voidaan ehkäistä vastasyntyneiden hengityslaman ja vieroitusoireyhtymän riskiä.

Koska annosten suurentamisen ja raskauden aikaisen lisääntyneiden annosvaatimusten annosta on tarpeen suurentaa, Sixmo-hoitoa ei ole optimaalinen hoitovaihtoehto raskaana oleville naisille eikä sitä pidä heille aloittaa, sillä annoksen säätäminen ja lisääntyneet annosvaatimukset eivät ole toteutettavissa. Sixmo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä. Jos potilas tulee raskaaksi Sixmo-hoidon aikana, potilaalle hoidosta aiheutuvia hyötyjä on punnittava sikiölle koituviin riskeihin nähden. Yleisesti muita buprenorfiinihoitoja tai -lääkemuotoja pidetään tällaisessa tilanteessa soveltuvampina.

Imetys

Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset vastasyntyneeseen/imeväiseen ovat todennäköisiä. Siksi imetys on lopetettava Sixmo-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tai on vain vähän tietoja buprenorfiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buprenorfiini voi vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita, ja se saattaa heikentää henkistä tai fyysistä kykyä suoriutua potentiaalisesti vaarallisista tehtävistä, kuten autolla ajamisesta tai koneiden käytöstä. Valmiste saattaa aiheuttaa heitehuimausta, uneliaisuutta ja sedaatiota erityisesti hoidon alussa.

Buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa ovat suurimmillaan ensimmäisten 24–48 tunnin aikana Sixmo-implantaattien asettamisen jälkeen. Erityisesti uneliaisuutta voi esiintyä viikon sen jälkeen, kun implantaatit on asetettu ihon alle; siksi potilaita on varoitettava autolla ajamiseen ja koneiden käyttöön.

liittyvistä riskeistä tänä aikana. Potilaiden on oltava varmoja siitä, ettei Sixmo-valmiste vaikuta haitallisesti heidän kykyynsä suoriutua tällaisista tehtävistä, ennen kuin he ajavat autolla tai käyttävät vaarallisia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutukset luokiteltiin implantaattiin liittyviksi tai liittymättömiksi haittavaikutuksiksi. Yleisimmät implantaattiin liittymättömät Sixmo-valmisteen haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky (5,8 %), ummetus (5,5 %) ja unettomuus (3,9 %). Ne ovat yleisiä buprenorfiinin haittavaikutuksia.

Implantaatiokohtaan liittyviä yleisiä haittavaikutuksia, kuten implantaatiokohdan kipua, kutinaa, hematoomaa, verenvuotoa, eryteemaa ja arpeutumista, raportoitiin 25,9 prosentilla potilaista kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa ja 14,1 prosentilla potilaista jatkotutkimuksissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja buprenorfiinin (myös Sixmo-valmisteen) myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa 1. Haittavaikutukset on jaoteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien, suositeltujen termien ja esiintyvyyksiheiden mukaan. Esiintyvyyksiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Elinjärjestelmän mukaan luetellut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Virusinfektio Bronkiitti** Infektio** Influenssa** Faryngiitti** Riniitti**
	Melko harvinainen	Selluliitti Ihoinfektio Kurkkupaise Pustulaarinen ihottuma Virtsatieinfektio Ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio Implantaatiokohdan infektio* Implantaatiokohdan paise*
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Lymfadenopatia Neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Vähentynyt ruokahalu
	Melko harvinainen	Epätavallinen painonnousu Kuivuminen Lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus Ahdistuneisuus Vihamielisyys** Hermostuneisuus** Vainoharhaisuus**
	Melko harvinainen	Masennus Heikentynyt libido Unihäiriöt Apatia Euforinen mieliala Orgasmitunteusten heikkeneminen Levottomuus Ärtynisyys Lääkeriippuvuus*** Kiihtyneisyys*** Epätavalliset ajatukset***
Hermosto	Yleinen	Päänsärky Heitehuimaus Uneliaisuus Hypertonია** Pyörtyminen**
	Melko harvinainen	Heikentynyt tunto Migreeni Alentunut tajunnantaso Liikaunisuus Parestesia Vapina
Silmät	Yleinen	Mydriaasi**
	Melko harvinainen	Silmäerite Lakrimaatiohäiriöt Hämärtynyt näkö
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys**
	Melko harvinainen	Eteislepatus Bradykardia

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot Vasodilataatio** Kohonnut verenpaine**
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä** Hengenahdistus**
	Melko harvinainen	Hengityslama Haukottelu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Vatsakipu Ruoansulatuskanavan sairaudet** Hammassairaudet**
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen Dyspepsia Ilmavaivat Veriulosteet
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Liikahikoilu
	Melko harvinainen	Kylmä hiki Ihon kuivuminen Ihottuma Iholeesiot Ekkymoosi*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Luukipu** Myalgia**
	Melko harvinainen	Lihaskouristukset Epämukavat tuntemukset raajoissa Muskuloskeletaallinen kipu Niskakipu Raajakipu Leukanivelen toimintahäiriöoireyhtymä Nivelkipu***
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsamisen aloitusvaikeudet Virtsamispakko Tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Kuukautiskipu Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys Vilunväreet Voimattomuus Kipu Implantaatiokohdan hematooma* Implantaatiokohdan kipu* Implantaatiokohdan kutina* Implantaatiokohdan verenvuoto* Implantaatiokohdan eryteema* Implantaatiokohdan arvet* Rintakipu** Huonovointisuus*** Vieroitusoireyhtymä***
	Melko harvinainen	Perifeerinen edeema Epämukava olo Kasvojen edeema Palelu Kuume

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
		Turvotus Implantaatiokohdan edeema* Implantaatiokohdan reaktio* Implantaatin työntyminen ulos* Hidastunut paraneminen* Implantaatiokohdan parestesia* Implantaatiokohdan ihottuma* Arpeutumisen*
Tutkimukset	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasin nousu
	Melko harvinainen	Aspartaattiaminotransferaasin nousu Laihtuminen Veren laktaattidehydrogenaasin nousu Gammaglutamyyli transferaasin nousu Painonnousu Veren alkalisen fosfataasin lasku Amylaasin nousu Veren bikarbonaatin nousu Veren bilirubiinin nousu Veren kolesterolin lasku Verensokerin nousu Hematokriitin lasku Hemoglobiinin lasku Lipaasin nousu Lymfosyyttien määrän lasku Solujen keskihemoglobiinin määrän nousu Epätavallinen punasolujen keskitilavuus Monosyyttien määrän nousu Neutrofiilien määrän nousu Verihiutaleiden määrän lasku Punasolujen määrän lasku
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Toimenpiteeseen liittyvä kipu* Toimenpidetiedon reaktio*
	Melko harvinainen	Toimenpiteen jälkeinen komplikaatio (*) Kontuusio (*) Haavan avautuminen* Implantaatin siirtyminen pois paikaltaan*** Implantaatin särkyminen***

* Implantaatiokohdan haittavaikutus

(*) Havaitut implantaattiin liittyvät ja liittymättömät lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

** Raportoitu muista myyntiluvan saaneista pelkästään buprenorfiinia sisältävistä lääkevalmisteista

*** Vain myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tiedot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Implantaattien asettamiseen ja poistoon liittyvien vakavien komplikaatioiden riski

Implantaattien virheellinen asettaminen saattaa aiheuttaa harvinaisia mutta vakavia komplikaatioita kuten hermovaurioita ja implantaatin vaeltamisen, jotka voivat johtaa emboliaan ja kuolemaan (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitiin kaksi tapausta, joissa implantaatit olivat siirtyneet pois asettamiskohdasta. Kliinisissä tutkimuksissa kolmella hoitoa saaneella potilaalla ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen yhdellä hoidetulla potilaalla implantaatteja tai niiden osia ei voitu paikallistaa eikä siksi myöskään poistaa hoidon loputtua. Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaittiin seitsemän kliinisesti merkittävää tapausta, joissa implantaatti rikkoutui (eli särkymiseen liittyi haittavaikutuksia).

Implantaatin ulostyöntymisriski

Virheellinen asettaminen tai infektiot voivat johtaa implantaatin esiin tai ulos työntymiseen. Sixmo-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaittiin muutamia tällaisia tapauksia, jotka johtuivat pääosin virheellisestä asettamistekniikasta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Buprenorfiinin akuuttiin yliannostukseen liittyviä oireita ovat pienet pupillit, sedaatio, matala verenpaine, hengityslama ja kuolema.

Hoito

Tärkeimpiä toimenpiteitä ovat potilaan elintoimintoja ylläpitävä hoito sekä hengitysteiden varmistaminen ja hengityksen avustaminen tarvittaessa. Verenkiertoelinten sokin ja keuhkoedeeman hoitoon on käytettävä tarpeen mukaan tukitoimenpiteitä (esim. lisähappi, vasopressorit). Sydänpysähdyksen ja rytmihäiriöiden hoidossa tarvitaan tehoelvytystä.

Opioidiantagonisti naloksoni on spesifinen vasta-aine opioidien yliannostuksen aiheuttamaan hengityslamaan. Naloksoni voi olla hyödyllinen buprenorfiinin yliannostuksen hoidossa. Tavallista suuremmat annokset ja toistuva anto saattavat olla tarpeen.

Terveydenhuollon ammattilaisten on huomioitava buprenorfiinin potentiaalinen osuus ja vaikutukset, jos sitä annetaan yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden, CYP3A4:n estäjien tai muiden opioidien kanssa, sekä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun päätetään implantaattien mahdollisesta poistamisesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, Opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: N07BC01

Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioididiagonisti/antagonisti, joka sitoutuu aivojen μ (myy)- ja κ (kappa) -reseptoreihin. Sen aktiivisuus opioidiriippuvuuden ylläpitohoidossa perustuu sen hitaasti palautuviin vaikutuksiin μ -reseptoreissa, mikä minimoi muiden opioidien tarpeen pitkäksi aikaa. Kliinisissä farmakologisissa kokeissa opioidiriippuvaisilla potilailla havaittiin buprenorfiinin kattovaikutus (*ceiling effect*) useissa farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskevissa muuttujissa. Sillä on suhteellisen laaja terapeuttinen ikkuna sen osittaisten agonististen/antagonististen ominaisuuksien ansiosta, mikä vähentää sydän-, verisuoni- ja hengitystoimintojen lamaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Buprenorfiini-implantaattien turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kolmessa faasin III kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa yhteensä 309 potilasta sai Sixmo-hoitoa enintään 6 kuukauden ajan

(yksi implantaattijakso). Näistä 309 potilaasta yhteensä 107 potilasta hoidettiin jatkotutkimuksissa vielä toiset kuusi kuukautta (eli kaksi implantaattijaksoa).

Osoitettu teho perustuu pääosin tutkimukseen PRO-814, joka on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja vertailuvalmiste-kontrolloitu faasin III tutkimus aikuisilla potilalla, jotka täyttivät opioidiriippuvuuden DSM-IV-TR-kriteerit, ja joiden kliininen tila oli vakaa sublinguaalisen buprenorfiinin avulla.

Tutkimuksessa noin 75 % potilaista ilmoitti väärinkäyttävänsä ensisijaisesti heille reseptillä määrättyjä opioideja, ja 21 % potilaista herooinia. Implantaatin käyttöaika oli 24 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 84 potilasta Sixmo-ryhmässä ja 89 potilasta sublinguaalisen buprenorfiinin ryhmässä. Mediaani-ikä (vaihteluväli) oli 36 (21–63) vuotta Sixmo-ryhmässä ja 37 (22–64) vuotta sublinguaalista buprenorfiinia käyttäneessä ryhmässä. Kaksoissokkoutetussa *double-dummy* -tutkimuksessa potilaiden enintään 8 mg:n päivittäinen sublinguaalinen buprenorfiiniannos vaihdettiin neljään Sixmo-implantaattiin (ja päivittäiseen sublinguaaliseen lumelääkkeeseen) tai sublinguaaliseen lääkkeeseen, jonka annos oli enintään 8 mg/vrk (ja neljään lumelääkeimplantaattiin). Ensisijaiseksi päätepiesteeksi oli määritetty hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus, jossa virtsakokeiden ja itseraportoinnin perusteella oli näyttöä luvattomasta opioidien käytöstä enintään kahden kuukauden ajalta yhteensä kuudesta kuukaudesta. Päätepiestettä pidettiin kyseisessä käyttöaiheessa kliinisesti merkittävänä. Sixmo-valmisteen osoitettiin olevan vertailukelpoinen (*non-inferior*) sublinguaalisen buprenorfiinin kanssa, ja hoitovasteen saaneiden osuus oli 87,6 % sublinguaalista buprenorfiinia saaneiden ryhmässä ja 96,4 % Sixmo-ryhmässä. Vertailukelpoisuuden (*non-inferiority*) osoittamisen jälkeen tutkittiin ja osoitettiin Sixmo-valmisteen paremmuus verrattuna sublinguaaliseen buprenorfiiniin ($p=0,034$). Hoito-ohjelmassa pysyneiden osuus oli suuri, Sixmo-potilaista 96,4 % ja sublinguaalista buprenorfiinia saaneista potilaista 94,4 % oli mukana tutkimuksen loppuun saakka.

Lisäksi kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa saatiin tehoa ja farmakokinetiikkaa tukevia tietoja (tutkimukset PRO-805 ja PRO-806). Molemmista tutkimuksista opioidiriippuvaisia aikuispotilaita, jotka aloittivat buprenorfiinihoidon ensimmäistä kertaa, hoidettiin 24 viikon ajan neljällä Sixmo-implantaatilla tai neljällä lumelääkeimplantaatilla. Jos hoito neljän implantaatin annoksella ei ollut riittävää, potilaat saivat viidennen implantaatin. Tutkimukseen PRO-806 sisältyi avoin vertailuhaara, jossa potilaat saivat sublinguaalista buprenorfiinia (12–16 mg/vrk). Kaikkien hoitoryhmien potilaat saivat käyttää buprenorfiinin lisäannoksia mahdollisten vieroitusoireiden tai käyttöhimon hallitsemiseksi ennalta määriteltujen kriteerien mukaisesti.

Potilaiden ominaisuudet näissä tutkimuksissa on esitetty alla.

Taulukko 2: Potilaiden ominaisuudet tutkimuksissa PRO-805 ja PRO-806

	Tutkimus PRO-805		Tutkimus PRO-806		
	Sixmo N=108	Lumelääke N=55	Sixmo N=114	Lumelääke N=54	Sublinguaalinen buprenorfiini N=119
Mediaani-ikä (vaihteluväli), vuotta	33 (19–62)	39 (20–61)	36 (19–60)	33 (19–59)	32 (18–60)
Ensisijaisesti väärinkäytetty opioidi, n (%)					
Heroini	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Määrätyt opioidit	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

* Yhdellä potilaalla (0,8 %) ensisijaisesti väärinkäytetty opioidi kuului ryhmään “muut”.

Ensisijainen tehon päätepieste molemmissa tutkimuksissa oli väärinkäytettyjen opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalisen osuuden kertymäfunktio (*cumulative distribution function, CDF*) (arvioituna kolmesti viikossa tehdyn virtsan huume- ja lääkeaineseulan sekä potilaan opioidien käyttöä koskevan itseraportoinnin perusteella).

Tutkimuksen PRO-805 ensisijainen päätepieste oli väärinkäytettyjen opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalisen osuuden kertymäfunktio viikoilla 1–16, ja toissijainen päätepieste oli vastaava kertymäfunktio viikoilla 17–24.

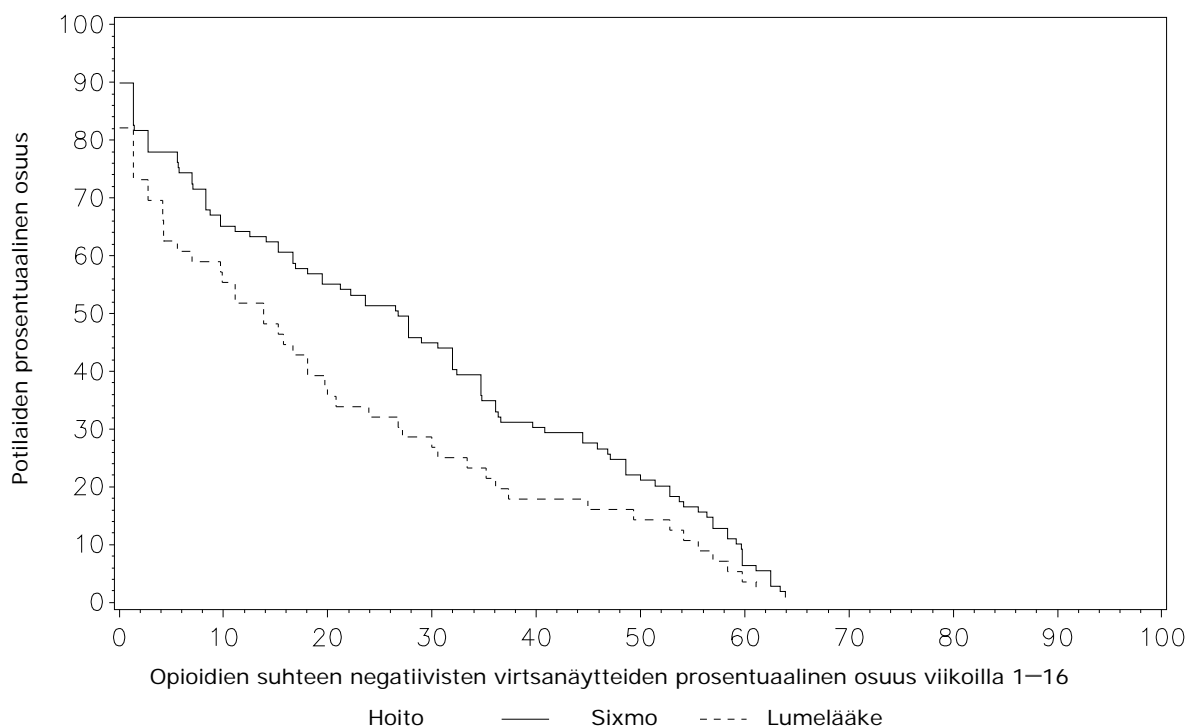
Taulukko 3: Opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalinen osuus viikoilla 1–16 ja viikoilla 17–24, tutkimus PRO-805 (ITT)

Negatiivisten tulosten prosentuaalinen osuus	Sixmo N=108	Lumelääke N=55
Viikot 1–16		
Keskiarvo (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
Keskiarvon CI	34,18 - 46,68	20,33 - 36,26
Mediaani (vaihteluväli)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
Viikot 17–24		
Keskiarvo (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
Keskiarvon CI	22,41 - 35,66	4,33 - 17,12
Mediaani (vaihteluväli)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

CI=luottamusväli, ITT=hoitoaie (*intention-to-treat*), N=tutkittavien lukumäärä, SE=keskivirhe

Kertymäfunktion analyysissä (viikot 1–16) hoitojen välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero ($p=0,0361$) Sixmo-valmisteen eduksi.

Kuva 1: Opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden kertymäfunktio viikoilla 1–16, tutkimus PRO-805 (ITT)



ITT=hoitoaie (*intention-to-treat*)

Buprenorfiini ei sisällynyt virtsan huume- ja lääkeaineseuloihin.

Tutkimuksessa PRO-806 oli kaksi ensisijaista päätepistettä: väärinkäytettyjen opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalisen osuuden kertymäfunktio viikoilla 1–24 Sixmo- ja lumelääkeryhmässä (ensisijainen 1) ja väärinkäytettyjen opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalisen osuuden kertymäfunktio viikoilla 1–24 Sixmo- ja lumelääkeryhmässä, johon kuului lääkkeiden luvottoman käytön itseraportoinnin imputointi (ensisijainen 2).

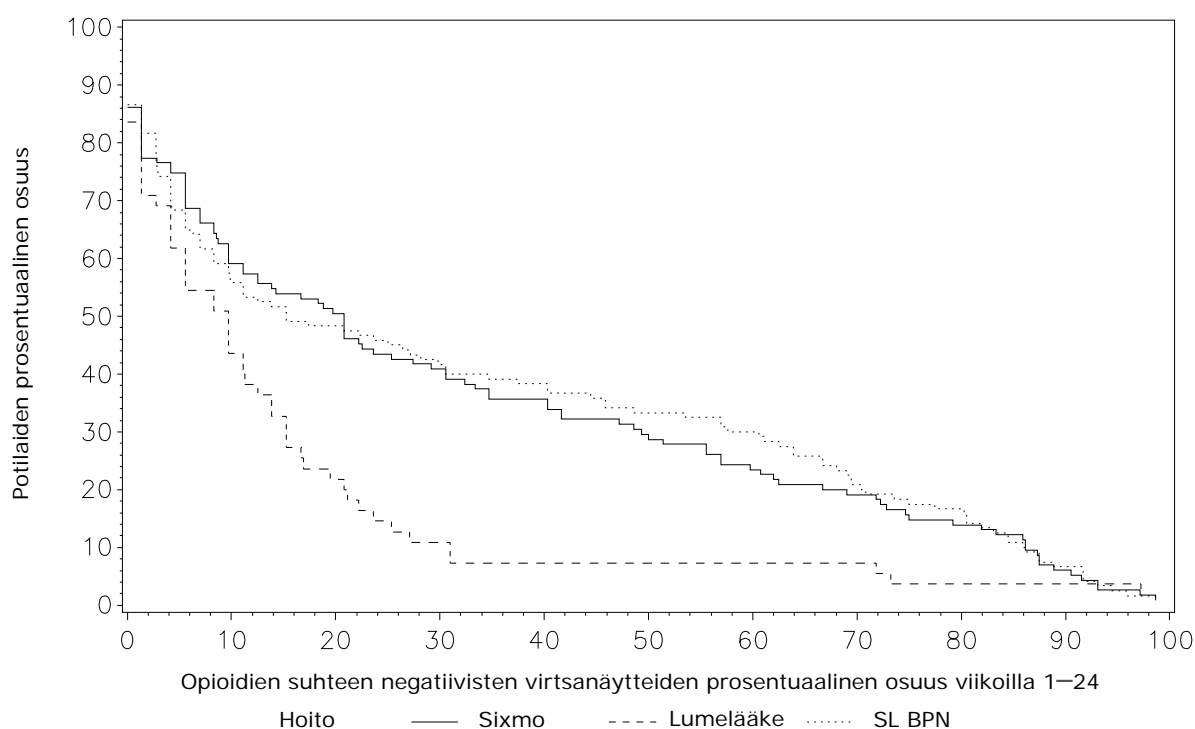
Taulukko 4: Opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalinen osuus viikoilla 1–24, tutkimus PRO-806 (ITT)

Negatiivisten tulosten prosentuaalinen osuus	Sixmo N=114	Lumelääke N=54	Sublinguaalinen buprenorfiini N=119
Keskiarvo (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
Keskiarvon CI	25,33 - 37,09	8,27 - 18,55	27,33 - 39,62
Mediaani (vaihteluväli)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

CI=luottamusväli, ITT=hoitoaie (*intention-to-treat*), N=tutkittavien lukumäärä, SE=keskivirhe

Kertymäfunktion analyysissä (ensisijainen päätepiste 1) hoitojen välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero ($p < 0,0001$) Sixmo-valmisteen eduksi.

Kuva 2: Opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden kertymäfunktio viikoilla 1–24 (ensisijainen yhdistetty päätepiste 1), tutkimus PRO-806 (ITT-populaatio)



ITT=hoitoaie (*intention-to-treat*), SL BPN = sublinguaalinen buprenorfiini
Buprenorfiini ei sisältynyt virtsan huume- ja lääkeaineseuloihin.

Ensisijaisen päätepiirteen 2 kertymäfunktio vastasivat olennaisilta osin päätepiirteen 1 tuloksia ($p < 0,0001$).

Tutkimuksen PRO-806 tärkeä toissijainen päätepiste oli ero Sixmo-valmistetta käyttäneiden potilaiden opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden suhteellisessa osuudessa 24 viikon ajalta verrattuna sublinguaalista buprenorfiinia saaneiden potilaiden virtsanäytteiden vastaavaan osuuteen. Vaikka vertailuhaara oli avoin, päätepiirteen pidetään luotettavana, sillä se perustuu virtsan huume- ja lääkeaineseuloihin. Analyysissä opioidien suhteen negatiivisten virtsanäytteiden prosentuaalinen osuus sublinguaalista buprenorfiinia saaneiden ryhmässä (33 %) oli hyvin samankaltainen kuin Sixmo-ryhmässä (31 %), ja Sixmo-valmisteen osoitettiin olevan vertailukelpoinen (*non-inferior*) sublinguaalisen buprenorfiinin kanssa.

PRO-805-tutkimuksessa 62,0 % ja PRO-806-tutkimuksessa 39,5 % Sixmo-hoitoa saaneista tutkittavista tarvitsi lisäksi sublinguaalista buprenorfiinia. Sixmo-hoitoa saaneilla tutkittavilla annos oli keskimäärin 5,16 mg PRO-805-tutkimuksessa 0,45 käyttöpäivänä viikossa, ja keskimäärin 3,16 mg PRO-806-tutkimuksessa 0,31 käyttöpäivänä viikossa. Molemmissa tutkimuksissa sublinguaalista

buprenorfiinia lisähoitona tarvinneiden tutkittavien suhteellinen osuus oli merkitsevästi suurempi lumelääkeryhmässä (90,9 % tutkittavista) kuin Sixmo-ryhmässä (66,7 % tutkittavista), ja käyttöpäiviä oli viikossa keskimäärin 2,17 (tutkimus PRO-805) ja 1,27 (tutkimus PRO-806).

Hoito-ohjelmassa pysyneiden osuus oli suuri Sixmo-ryhmissä, kun tutkimuksessa oli loppuun asti mukana 65,7 % (tutkimus PRO-805) ja 64,0 % (tutkimus PRO-806) potilaista.

Molemmissa tutkimuksissa suurin osa potilaista (noin 80 %) sai riittävän vasteen neljällä implantaatilla, noin 20 prosentilla potilaista annosta oli tarpeen nostaa viidenteen implantaattiin.

Osalla potilaista Sixmo-implantaatti rikkoontui poistamisen yhteydessä. Rikkoontuneiden implantaattien osuus väheni tutkimuksissa nykyisten menetelmien käyttöönoton ja koulutuksen myötä. Yleisesti ottaen implantaattien rikkoontumista ei pidetty tutkimuksissa potilasturvallisuutta heikentävänä tekijänä.

Taulukko 5: Sixmo-implantaattien särkyminen kaksoissokkoutetuissa faasin III tutkimuksissa

	Nykyaikaiset menetelmät ja koulutus		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Särkyneiden implantaattien osuus (%)	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
Potilaat (%), joilla särkynyt implantaatti (särkyneitä implantaatteja)	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

N=niiden potilaiden lukumäärä, joista tieto oli saatavilla

Muut kuin valkoihoiset potilaat

Muiden kuin valkoihoisten potilaiden hoidosta Sixmo-valmisteella on toistaiseksi vain vähän kliinisiä kokemuksia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Sixmo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien opioidiriippuvuuden hoidossa (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

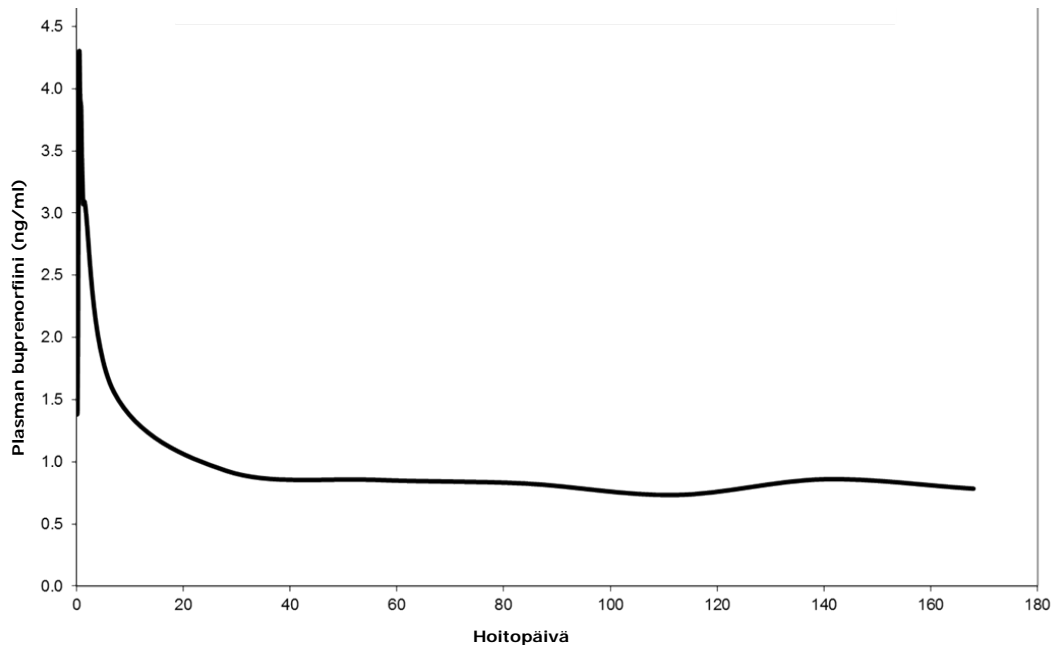
Imeytyminen

Sixmo-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin opioidiriippuvaisilla potilailla tutkimuksissa TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 ja PRO-811. Tutkimusten PRO-805, PRO-806, PRO-810 ja TTP-400-02-01 lähtötilanteessa potilaat olivat kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti opioidiriippuvaisia aikuisia, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa. Suurin osa potilaista käytti pääasiassa heroiniä. Sixmo-implantaattien asettamisen jälkeen buprenorfiinin huippupitoisuuden mediaaniaika (T_{max}) oli 12 tuntia. Tämän jälkeen plasman buprenorfiinipitoisuudet laskivat hitaasti, ja vakaa tila saavutettiin noin viikolla 4. Vakaan tilan buprenorfiinipitoisuudet plasmassa olivat yhdenmukaisia kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, noin 0,5–1 ng/ml (neljällä implantaatilla), ja ne pysyivät sillä tasolla noin 20 viikon ajan (viikolta 4 viikolle 24) 24 viikon hoitajakson aikana. Vakaassa vaiheessa buprenorfiinipitoisuudet laskivat hieman viikkojen 4-24 aikana. Yleisesti ottaen buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa olivat vertailukelpoisia sublinguaalisen buprenorfiinin 8 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Plasman buprenorfiinipitoisuudet on esitetty kuvassa 3. Plasman keskimääräiset buprenorfiinipitoisuudet 28. päivään asti perustuvat suhteellista biologista hyötysuutta koskeneen

tutkimuksen PRO-810 (jossa kerättiin suuri määrä farmakokineettisiä näytteitä) tietoihin, kun taas 28. päivän jälkeiset pitoisuudet perustuvat tutkimuksista PRO-805, PRO-806, PRO-807 ja PRO-811 saatuihin yhdistettyihin tietoihin.

Kuva 3: Plasman buprenorfiinipitoisuudet Sixmo-implantaatin asettamisen jälkeen (pitoisuudet 28. päivään asti perustuvat tutkimukseen PRO-810, ja pitoisuudet 28. päivän jälkeen perustuvat tutkimuksiin PRO-805, PRO-806, PRO-807 ja PRO-811)



Jakautuminen

Noin 96 % buprenorfiinista sitoutuu proteiineihin, pääasiassa alfa- ja beeta-globuliineihin.

Biotransformaatio

Buprenorfiini metaboloituu N-dealkylaation kautta farmakologisesti aktiiviseksi päämetaboliitiksi norbuprenorfiiniksi, mitä seuraa glukuronidaatio. Norbuprenorfiinin katsottiin ensin muodostuvan CYP3A4:n avulla, mutta myöhemmät tutkimukset osoittivat myös CYP2C8:n osallisuuden. UDP-glukuronyylitransferaasi voi katalysoida edelleen sekä buprenorfiinin että norbuprenorfiinin glukuronidaation.

Eliminaatio

Buprenorfiinin massatasapainotutkimuksessa osoitettiin radioaktiivisesti merkityn aineen täydellinen poistuminen virtsan (30 %) ja ulosteiden (69 %) mukana näytteissä, jotka oli kerätty 11 vuorokautta antamisen jälkeen. Annos erittyi lähes kokonaan buprenorfiinina, norbuprenorfiinina ja kahtena tunnistamattomana buprenorfiinin metaboliittina. Virtsaissa lähes kaikki buprenorfiini ja norbuprenorfiini oli konjugoituneessa muodossa (buprenorfiini: 1 % vapaa ja 9,4 % konjugoitunut; norbuprenorfiini: 2,7 % vapaa ja 11 % konjugoitunut). Ulosteeissa lähes kaikki buprenorfiini ja norbuprenorfiini oli vapaassa muodossa (buprenorfiini: 33 % vapaa ja 5 % konjugoitunut; norbuprenorfiini: 21 % vapaa ja 2 % konjugoitunut).

Buprenorfiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli keskimäärin 24–48 tuntia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia Sixmo-valmisteen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Buprenorfiini metaboloituu pääasiassa maksassa, ja kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on havaittu kohonneita pitoisuuksia plasmassa. Sixmo-hoito on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Eliminaatio munuaisten kautta on melko vähäistä (noin 30 %) buprenorfiinin kokonaispuhdistumasta, eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ole havaittu kohonneita pitoisuuksia plasmassa. Siksi Sixmo-annoksen säätämisen ei katsota olevan tarpeellista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Iäkkäät

Sixmo-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin ei ole osallistunut yli 65-vuotiaita potilaita, joten valmisteen käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella. Buprenorfiinin tehoa ja turvallisuutta yli 65-vuotiailla potilailla ei ole vielä varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sixmo-valmisteen ainesosien ja etyleeni-vinyyli-asettaatti-kopolymeerista valmistettujen lumelääkeimplantaattien tavanomaiset genotoksisuustestit olivat negatiivisia. Kirjallisuudesta saatavat tiedot eivät viittaa siihen, että buprenorfiinilla olisi genotoksisia ominaisuuksia.

Buprenorfiinin kliinisen käytön perusteella ei ole syytä epäillä karsinogeenisuutta.

Julkaisuja buprenorfiinin mahdollisista vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta.

Kun tiineenä olleet rotat altistettiin buprenorfiinille osmoottisten minipumppujen kautta 7. tiineyspäivästä alkaen, emon ruoan- ja vedenkulutus vähenivät tiineyspäivinä 7–20. Kuolleisuusindeksi oli merkittävästi suurempi buprenorfiiniryhmissä, joissa alkioita kuoli enemmän ja kuolleena syntyneiden poikasten määrä lisääntyi. Syntyneiden poikasten paino oli yleensä pienempi 1. päivänä syntymän jälkeen kontrolliryhmään verrattuna. Ainoastaan prenataalikaudella buprenorfiinille altistuneiden poikasten paino oli samanlainen kuin kontrolliryhmässä ensimmäisten kolmen viikon aikana syntymän jälkeen. Syntymän jälkeen buprenorfiinille altistuneilla poikasilla havaittiin kuitenkin huomattavaa painon alenemista. Emon altistuminen buprenorfiinille lisäsi perinataalikuolleisuutta ja aiheutti joidenkin tärkeiden kehitysvaiheiden viivästymistä neonataaleilla rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleeni-vinyyli-asettaatti-kopolymeeri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Implantaatti on yksittäispakattu auki repäistävään PET-/LDPE-/alumiini/LDPE-annospussiin.
Implantaattipakkaus: 4 implantaattia ja 1 asetin

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi

Poistetut implantaatit sisältävät merkittäviä määriä buprenorfiinijäännöksiä.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1369/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Sixmo-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa koulutusaineistojen sisällöstä ja muodosta, mukaan luettuina viestintävälineet, jakelutavat ja mahdolliset muut ohjelmaan liittyvät asiat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Sixmo-valmistetta myydään, että jokaiselle mahdollisesti Sixmo-implantaatteja ihon alle asettavalle tai sieltä poistavalle lääkärille tarjotaan koulutusohjelma, jonka tarkoituksena on estää/minimoida merkittäviä tunnettuja riskejä kuten implantaatin esiin tai (spontaani) ulos työntyminen tai merkittäviä potentiaalisia riskejä kuten hermo- tai verisuonivauriot asetus- tai poistotoimenpiteen aikana ja implantaatin siirtyminen pois paikaltaan tai (osittainen) häviäminen.

Valmisteyhteenvetoon liittyy lääkäreiden koulutusohjelma, jossa on oltava dialuentoja ja Sixmo-valmisteen asettamiseen ja poistoon liittyviä kuvauksia ja kirurgisia demonstraatioita, joissa toimenpiteet esitetään yksityiskohtaisesti ja vaihe kerrallaan yleisön edessä. Lääkäreille on myös

kerrottava toimenpiteeseen liittyvistä riskeistä ja komplikaatioista (implantaatin siirtyminen, esiin ja ulos työntyminen sekä hermovauriot).

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Sixmo-valmistetta myydään, että kaikki potilaat, jolle määrätään ihon alle asetettavia implantaatteja, saavat hoitavalta lääkäriltä pakkausselosteen ja (lompakkoon sopivan) potilaskortin. Potilaan on pidettävä korttia mukanaan koko Sixmo-hoidon ajan ja esitettävä se kaikille muille terveydenhuollon ammattilaisille aina ennen lääketieteellisiä hoitoja/toimenpiteitä. Potilaskortissa on oltava seuraavat tiedot:

- Kortin haltija käyttää Sixmo-valmistetta (olkavarren sisäsvulle ihon alle asetettu implantaatti, joka sisältää buprenorfiinia opioidiriippuvuuden hoitoon).
 - Implantaatin asetuspäivämäärä(t) ja poistopäivämäärä(t) kuuden kuukauden kuluttua.
 - Hoitavan lääkärin nimi ja yhteystiedot.
 - Sixmo-hoitoon liittyvät turvallisuusriskit (mahdollisesti hengenvaaralliset yhteisvaikutukset muiden samanaikaisten hoitojen kanssa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
MOLTeNI-2019-01 – Retrospektiivinen ja prospektiivinen, havainnoiva (non-interventionaalinen), myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuutta koskeva kohorttitutkimus, jossa arvioidaan buprenorfiini-implantaattien (Sixmo) rikkoontumiseen ja asettamiseen/poistoon liittyvien komplikaatioiden esiintyvyys tavanomaisessa kliinisessä hoidossa	Q4 2026

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus (sarja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sixmo 74,2 mg implantaatti
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi implantaatti sisältää buprenorfiinihydrokloridia, joka vastaa 74,2 mg:aa buprenorfiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: etyleeni-vinyyli-asettaatti-kopolymeeri

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Implantaatti

4 implantaattia
1 kertakäyttöinen asetin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1369/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Annospussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sixmo 74,2 mg implantaatti
buprenorfiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi implantaatti sisältää buprenorfiinihydrokloridia, joka vastaa 74,2 mg:aa buprenorfiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: etyleeni-vinyyli-asettaatti-kopolymeeri

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 implantaatti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1369/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

POTILASKORTTI

Potilaskortti

- Tämän kortin haltija käyttää buprenorfiinia sisältävää Sixmo-valmistetta opioidiriippuvuuden hoitoon.
- Implantaatit sijaitsevat ihon alla olkavarren sisäosilla.
- Pidä kortti aina mukana hoidon aikana.
- Esitä tämä kortti lääkärille, hammaslääkärille tai kirurgille aina ennen lääketieteellisiä hoitoja tai leikkauksia.
- Ota yhteys lääkäriin, jos havaitset epätavallisia oireita, kuten hengitysvaikeuksia, päävammoja tai lisääntyneitä paineen tunnetta päässä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sixmo 74,2 mg implantaatti
buprenorfiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Paikallisen edustajan yhteystiedot

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Hoitava lääkäri (nimi/yhteystiedot):

Potilaan nimi:

TOIMENPIDETIEDOT

Asetuspäivä:

Poistamispäivä 6 kuukauden kuluttua:

Implantaatin sijainti: (vasemmassa/oikeassa olkavarressa)

TÄRKEÄÄ TIETOA

Yksi implantaatti sisältää buprenorfiinihydrokloridia, joka vastaa 74,2 mg:aa buprenorfiinia.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Sixmo 74,2 mg implantaatti buprenorfiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sixmo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Sixmo-valmistetta
3. Miten Sixmo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sixmo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sixmo on ja mihin sitä käytetään

Sixmo sisältää buprenorfiini-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka on opiaatteihin kuuluva lääke. Sitä käytetään opioidiriippuvuuden hoitoon aikuisilla, jotka saavat myös lääketieteellistä, sosiaalista ja psykologista tukea.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Sixmo-valmistetta

Älä käytä Sixmo-valmistetta, jos

- olet allerginen buprenorfiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on vakavia hengitysvaikeuksia
- sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta
- alkoholinkäyttösi on liiallista tai sinulla on alkoholin vieroitusoireista johtuva sekavuustila (juoppohulluus)
- käytät naltreksonia tai nalmefeenia alkoholi- tai opiaattiriippuvuuden hoitoon
- sinulla on aikaisemmin esiintynyt liiallista arpikudoksen muodostumista haavojen paranemisen yhteydessä.

Sixmo-valmistetta ei saa antaa potilaille, joille ei voi tehdä magneettikuvausta (MRI).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Sixmo-valmistetta, jos sinulla on:

- astma tai muita hengitysvaikeuksia
- lievä tai kohtalainen maksasairaus
- munuaisten vajaatoiminta

- pään alueen vammoja tai muu tila, joka voi aiheuttaa kallon sisäisen paineen nousua, sillä opioidit voivat suurentaa aivo-selkäydinnesteen (aivoja ja selkäydintä ympäröivän nesteen) painetta
- ollut aiemmin kouristuskohtauksia
- matala verenpaine
- suurentunut eturauhanen tai kaventunut virtsaputki
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- lisämunuaisen vajaatoiminta, esim. Addisonin tauti
- sappiteiden toimintaongelma
- yleistä heikkoutta ja huono terveydentila tai olet iäkäs
- ollut sidekudossairaus, esim. skleroderma, sillä tämä voi hankaloittaa implantaattien poistamista
- ollut toistuvasti metisilliinille vastustuskykyisen *Staphylococcus aureus* -bakteerin aiheuttamia infektioita (MRSA)
- masennus tai muu sairaus, jota hoidetaan masennuslääkkeillä.
Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Sixmo-valmisteen kanssa voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Sixmo”).

Tärkeitä asioita, jotka on huomioitava hoidon aikana:

- **Uneliaisuutta** saattaa esiintyä etenkin ensimmäisten viikkojen aikana implantaatin asettamisen jälkeen. Katso kohta ”Ajaminen ja koneiden käyttö”.
- Lääkäri on tutkittava **asetuskohta** infektioiden ja haavaan liittyvien ongelmien varalta:
 - viikon kuluttua implantaatin asettamisesta ja
 - sen jälkeen vähintään kerran kuukaudessa.
- Implantaatin **asetus- tai poistokohtaan voi tulla infektio**. Implantaattien tai asettamiskohdan liiallinen koskettelu asettamisen jälkeen voi lisätä infektioriskiä. Ota viipymättä yhteyttä lääkäriin, jos asettamis- tai poistokohdassa on infektion merkkejä (esim. punoitusta).
- Asetusvirheen tai infektion seurauksena **implantaatti voi työntyä esiin** olkavarresta asetuksen jälkeen. Jos näin käy, älä yritä poistaa implantaattia itse, sillä se voi olla hyvin vaarallista. Ota viipymättä yhteyttä lääkäriin.
- Jos implantaatti tulee ulos asetuksen jälkeen, noudata seuraavia ohjeita:
 - Hakeudu implantaatin asettaneen lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian.
 - Laita implantaatti kannelliseen lasiastiaan pois muiden ja etenkin lasten ulottuvilta. Ota implantaatti mukaasi sen asettaneen lääkärin vastaanotolle. Lääkäri selvittää, onko implantaatti tullut ulos kokonaisena.
Huomioi: Buprenorfiini voi aiheuttaa vakavaa, mahdollisesti kuolemaan johtavaa hengityslamaa (hengenahdistusta tai hengityksen lakkaamista) lapsille, jotka altistuvat sille vahingossa.
 - Lääkäri seuraa tilaasi implantaatin vaihtamiseen asti mahdollisten vieroitusoireiden varalta.
- Vältä implaattien liikuttelua ihon alla ja voimakasta painonnousua Sixmo-valmisteen asettamisen jälkeen, sillä tällöin implantaatteja voi olla vaikea paikantaa.
- **Väärinkäyttö:** Buprenorfiinin väärinkäyttö voi johtaa yliannostukseen ja kuolemaan. Tämä riski kasvaa, jos samalla käytetään alkoholia tai muita päihteitä.
- Tämä lääke aiheuttaa **riippuvuutta**, mutta vähemmän kuin jotkut muut aineet, esim. morfiini. Jos keskeytät Sixmo-hoidon, lääkäri seuraa tilaasi **vieroitusoireiden** (kuten hikoilun, kuumotuksen ja palelun) varalta.
- Buprenorfiinin käytön aikana on ilmoitettu useita **hengityslamasta** johtuneita kuolemantapauksia erityisesti silloin, kun samaan aikaan on käytetty alkoholia, muita opiaatteja tai tiettyjä rauhoittavia lääkkeitä, unilääkkeitä tai lihasrelaksanteja. Buprenorfiini voi aiheuttaa kuolemaan johtavia hengitysvaikeuksia lapsilla tai henkilöillä, joilla ei ole riippuvuutta. Sixmo-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on astma tai muita hengitysvaikeuksia.
- **Maksavaurioita**, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa, on ilmoitettu buprenorfiinin käytön yhteydessä. Ne saattavat johtua aiemmin heikentyneestä maksan toiminnasta ja jatkuvasta piikitettävien huumeiden käytöstä. Jos maksasairautta epäillään, lääkäri tekee sinulle kokeita ja päättää niiden perusteella hoidon mahdollisesta keskeyttämisestä.

- Sixmo-hoidon aikana saattaa tulla tilanteita, joissa tarvitset äkillisesti **kipulääkkeitä** tai **puudutteita**. Kysy näissä tilanteissa neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- Buprenorfiinin kaltaiset aineet voivat **pienentää pupilleja** tai **vaikuttaa tajuntaan** tai muuttaa **kivun tuntemista**.
- Buprenorfiinin kaltaiset aineet voivat äkillisesti laskea **verenpainetta**, mikä aiheuttaa heitehuimausta nopeasti ylös noustaessa.

Lapset ja nuoret

Sixmo-valmistetta ei suositella 18-vuotiaille lapsille.

Yli 65-vuotiaat potilaat

Sixmo-valmistetta ei suositella yli 65-vuotiaille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Sixmo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä tätä lääkettä ja kerro lääkärille, jos käytät riippuvuuden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten:

- naltreksonia
 - nalmefeenia.
- Nämä lääkkeet voivat estää buprenorfiinin vaikutuksia ja aiheuttaa äkillisesti alkavia, pitkittyneitä ja voimakkaita vieroitusoireita (ks. myös kohta 2 ”Älä käytä Sixmo-valmistetta, jos”).

Kerro lääkärille, jos aiot käyttää Sixmo-hoidon aikana seuraavia lääkevalmisteita:

- bentsodiatsepiineja (rauhottavia lääkkeitä, unilääkkeitä tai lihasrelaksantteja), kuten diatsepaamia, tematsepaamia tai alpratsolaamia. Tämä yhdeistelmä voi johtaa hengityslaman aiheuttamaan kuolemaan. Käytä näitä lääkkeitä Sixmo-hoidon aikana vain lääkärin ohjeiden mukaisesti ja ota vain sinulle määrätty annos.
- gabapentinoideja (epilepsian tai neuropaattisen kivun hoitoon): gabapentiiniä tai pregabaliinia. Liian suuri gabapentiniannos voi johtaa kuolemaan, sillä molemmat lääkkeet voivat aiheuttaa voimakasta hengityksen hidastumista ja pinnallisuutta (hengityslamaa). Sinun on käytettävä lääkärin määräämää annosta.
- muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa uneliaisuutta, vähentää tarkkaavaisuutta ja tehdä ajamisesta ja koneiden käytöstä vaarallista:
 - muut opioidit kuten metadoni, tietyt kipulääkkeet ja yskänlääkkeet
 - masennuslääkkeet (masennuksen hoitoon)
 - antihistamiinit (allergisten reaktioiden, unihäiriöiden ja flunssan hoitoon sekä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon)
 - barbituraatit (epilepsian hoitoon käytettäviä tai rauhoittavia lääkkeitä), kuten fenobarbitaali tai sekobarbitaali
 - tietyt ahdistuslääkkeet, jotka eivät kuulu bentsodiatsepiinien ryhmään (ahdistuksen hoitoon)
 - neuroleptit (mielenterveyshäiriöiden tai ahdistuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, joilla on rauhoittavia vaikutuksia)
 - klonidiini (korkean verenpaineen ja silmänpaineen hoitoon).
- opioidikipulääkkeitä, kuten morfiinia. Nämä lääkkeet eivät ehkä toimi oikein, jos niitä käytetään samanaikaisesti Sixmo-hoidon kanssa, ja ne voivat suurentaa yliannostuksen riskiä.
- lääkkeitä, jotka saattavat voimistaa tämän lääkkeen vaikutuksia:
 - retroviruslääkkeet (HIV-infektion hoitoon), esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, amprenaviiri, fosamprenaviiri

- tietyt sienilääkkeet (sieni-infektioiden, esim. sammaksen, hoitoon), esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli
- makrolidiantibiootit (bakteeri-infektioiden hoitoon), kuten klaritromysiini, erytromysiini, troleandomysiini
- nefatsodoni (masennuksen hoitoon)
- korkean verenpaineen ja sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten verapamiili, diltiatseemi, amiodaroni
- aprepitantti (pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn)
- monoamiinioksidaasin estäjät (masennuksen ja Parkinsonin taudin hoitoon), esim. feneltsiini, isokarboksatsidi, iproniatsidi ja tranlykypromiini
- lääkkeitä, jotka saattavat heikentää tämän lääkkeen vaikutuksia:
 - epilepsian ja muiden sairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini
 - rifampisiini (tuberkuloosin ja tiettyjen muiden infektioiden hoitoon)
- masennuslääkkeitä, esimerkiksi moklobemidi, tranyylysyproamiini, sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini, duloksetiini, venlafaksiini, amitriptyliini, doksepiini tai trimipramiini. Näillä lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Sixmo-valmisteen kanssa, ja sinulle voi ilmaantua seuraavia oireita: tahattomat rytmiset lihassupistukset (myös silmänliikkeitä kontrolloivissa lihaksissa), kiihtymys, aistiharhat, kooma, liimahikoilu, vapina, heijasteiden kiihtyminen, lisääntynyt lihasjännitys ja yli 38 C:n ruumiinlämpö. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulle kehittyä tällaisia oireita.

Sixmo ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

- Älä juo alkoholia Sixmo-hoidon aikana, sillä alkoholi voimistaa Sixmo-valmisteen rauhoittavaa vaikutusta (ks. myös kohta 2 ”Tärkeitä asioita, jotka on huomioitava hoidon aikana”).
- Vältä greippimehun juomista mahdollisten haittavaikutusten ehkäisemiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus**
Sixmo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.
Jos buprenorfiinia käytetään raskauden aikana ja erityisesti raskauden loppuvaiheessa, se voi aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita, kuten hengitysvaikeuksia. Niitä voi tulla useita päiviä syntymän jälkeen.
- **Imetys**
Älä imetä Sixmo-hoidon aikana, sillä buprenorfiini erittyy ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Buprenorfiini saattaa alentaa kykyä ajaa ja käyttää koneita erityisesti ensimmäisten 24–48 tunnin aikana tai enintään viikon ajan implantaatin asettamisen jälkeen. Sinua voi huimata ja voit tuntea itsesi uneliaaksi ja huomata tarkkaavaisuutesi herpaantuvan.

Älä aja tai tee vaarallisia tehtäviä kunnes olet varma, että Sixmo ei huononna kykyäsi suoriutua kyseisistä tehtävistä.

3. Miten Sixmo-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Sixmo-implantaattien asettamisesta, poistosta ja potilaiden seurannasta vastaavan lääkärin pitää olla perehtynyt toimenpiteisiin, ja hänellä pitää olla kokemusta opiaattiriippuvaisten henkilöiden hoidosta.

Ennen Sixmo-implantaattien antamista

Sinulla on oltava lääkärin määräämä vakaa 2–8 mg:n päivittäinen annos kielen alle otettavaa buprenorfiinia vähintään 30 vuorokautta.

Kielen alle annettavan buprenorfiinin käyttäminen lopetetaan 12–24 tuntia ennen Sixmo-implantaattien asentamista.

Sixmo-implantaattihoito

Yksi annos koostuu **neljästä (4) implantaatista**.

Ennen Sixmo-implantaatin asettamista lääkäri antaa sinulle paikallispuudutteen, jotta asetuskohdasta tulee tunnoton. Tämän jälkeen implantaatit asetetaan ihon alle olkavarren sisäsvulle.

Implantaattien asettamisen jälkeen lääkäri laittaa haavan päälle steriilin sideharson ja painesidoksen, joka ehkäisee mustelmien muodostumista. Voit poistaa painesiteen 24 tunnin kuluttua ja laastarin viiden päivän kuluttua. Pidä jäähaudetta käsivarren päällä 40 minuutin ajan kahden tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, ja sen jälkeen tarvittaessa.

Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin, johon on merkitty

- asetuskohta ja asetuspäivämäärä
- viimeinen päivämäärä, jolloin implantaatit on poistettava.

Säilytä kortti varmassa paikassa, sillä kortissa olevat tiedot saattavat helpottaa implantaattien poistamista.

Lääkäri tutkii asetuskohdan viikon kuluttua implantaatin asettamisesta ja sen jälkeen vähintään kerran kuukaudessa seuraavien merkkien varalta:

- infektio tai haavan paranemiseen liittyvät ongelmat
- implantaatin työntyminen ulos ihosta.

On tärkeää, että käyt näissä tarpeellisissa tutkimuksissa. Kerro viipymättä lääkärille, jos uskot että asetuskohdassa on infektio, tai jos implantaatti alkaa työntyä esiin ihosta.

Jos tunnet tarvitsevasi enemmän buprenorfiinia, ota viipymättä yhteys lääkäriisi.

Sixmo-implantaattien poisto

Sixmo-implantaattien on tarkoitus olla paikoillaan **kuuden (6) kuukauden** ajan, jolloin ne vapauttavat koko ajan buprenorfiinia. Lääkäri poistaa ne kuuden kuukauden hoitojakson loputtua.

Implantaatit saa poistaa vain toimenpiteeseen perehtynyt lääkäri. Jos implantaatteja ei voida paikallistaa, lääkäri saattaa tehdä ultraääni- tai magneettikuvaustutkimuksen.

Implantaattien poiston jälkeen lääkäri laittaa haavan päälle steriilin sideharson ja painesidoksen, joka ehkäisee mustelmien muodostumista. Voit poistaa painesiteen 24 tunnin kuluttua ja laastarin viiden päivän kuluttua. Pidä jäähaudetta käsivarren päällä 40 minuutin ajan kahden tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, ja sen jälkeen tarvittaessa.

Jatkohoito Sixmo-implantaateilla

Kun ensimmäinen kuuden kuukauden pituinen hoitojakso on päättynyt, vanhojen implantaattien poiston jälkeen voidaan asettaa uudet Sixmo-implantaatit, mieluiten samana päivänä. Uudet implantaatit asetetaan eri käsivarteen kuin vanhat.

Jos jatkohoitoimplantaatteja ei aseteta samana päivänä, jolloin edelliset implantaatit poistetaan: Kielen alle annettavaa 2–8 mg:n päivittäistä buprenorfiiniannosta suositellaan hoidon jatkumiseen saakka. Sen ottaminen pitää lopettaa 12–24 tuntia ennen seuraavien implantaattien asentamista.

Älä jätä vastaanottokäyntejä väliin.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin sinua hoitavan lääkärin kanssa. Jos haluat lopettaa Sixmo-hoidon, kysy lääkäriltä, miten se tapahtuu. Hoidon lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Jos saat enemmän Sixmo-valmistetta kuin tarvitset

Joissain tapauksissa implantaateista vapautuva annos saattaa olla tarvetta suurempi. Yliannostuksen oireita ovat:

- pienet pupillit
- tavallista voimakkaampi väsymys (sedaatio)
- matala verenpaine
- hengitysvaikeudet, hengitysrytmin hidastuminen.

Pahimmassa tapauksessa oireet voivat johtaa hengityksen pysähtymiseen, sydämen vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Kerro viipymättä lääkärille jos saat yllä olevia oireita, tai hakeudu lähimpään sairaalaan ja ota mukaasi tämä pakkausseloste ja potilaskortti. Älä yritä itse poistaa implantaatteja, sillä se voi olla hyvin vaarallista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille tai hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon, jos saat seuraavanlaisia haittavaikutuksia:

- käsivarren kipu, joka tuntuu krampeilta, käsivarren turvotus, ihon punoittava tai sinertävä sävy, käsivarren heikkous tai huono liikkuvuus. Nämä voivat olla implantaatin asetusvirheestä johtuvan veritulpan merkkejä.
- hengitysvaikeudet tai huimaus, silmäluomien, kasvojen, kielen, huulten, nielun tai käsien turvotus, ihottuma tai kutina etenkin koko kehon alueella. Nämä voivat olla hengenvaarallisen allergisen reaktion merkkejä.

Muita haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavissa yleisyysluokissa:

Yleinen, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- ummetus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- muut vatsan ja suoliston alueen häiriöt, hammassairaudet
- kipu, esim. vatsakipu, luukipu, lihaskipu, rintakipu, päänsärky
- heitehuimaus, uneliaisuus
- unettomuus, ahdistuneisuus, vihamielisyys, hermostuneisuus
- mielenterveyshäiriöt, joihin liittyy harhaluuloja ja irrationalisuutta
- korkea verenpaine, sydämen lyöntien tunteminen
- pyörtyminen
- laajentuneet pupillit
- kuumat aallot, mustelmat, verisuonien laajeneminen
- vieroitusoireyhtymä, esim. hikoilu, palelun ja kuumoituksen tunteet
- väsymys, vilunväreet, voimattomuus, lisääntynyt lihaskänteys
- infektiot, kuten virusinfektiot (esim. flunssa)
- yskä, hengästyminen
- hengitysteiden tulehdus keuhkoissa, nielussa tai nenän limakalvoilla

- lisääntynyt hikoilu, huonovointisuus
- vähentynyt ruokahalu
- alaniiniaminotransferaasi-maksaentsyymien kohonnut pitoisuus verikokeissa
- implantaatiokohdan reaktiot
 - kipu, kutina
 - toimenpidekohdan reaktiot, kuten asetuksen aikana koettu kipu
 - mustelmat, ihon punoitus, arvet
 - verenvuoto.

Melko harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- suun kuivuminen, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, veriset ulosteet
- migreeni, vapina
- liiallinen uneliaisuus
- epätavalliset tuntemukset kuten tikkuihu, pistely, kihelmöinti ja kutina
- alentunut tajunnantaso
- unihäiriöt, välinpitämättömyys
- masennus, liiallinen hyvänolontunne (euforia)
- seksuaalisen halun väheneminen, orgasmituntemusten heikkeneminen
- levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyvyys, epätavalliset ajatukset
- riippuvuus
- kosketus- ja tuntoaistimusten heikkeneminen
- kuume, palelu, epämukavat tuntemukset
- liiallisen nesteen aiheuttama turvotus, myös kudosturvotus, esim. käsivarsissa, kasvoissa tai jaloissa
- lihaskouristukset, epämukavat tuntemukset raajoissa
- lihas-, luu-, niska-, raaja- ja nivelkipu
- parenteralihasten ja -nivelten kipu ja toimintahäiriöt (leukanivelen toimintahäiriöoireyhtymä)
- hengityslama, haukottelu
- ihonalaisen sidekudoksen tulehdus (selluliitti), ihoinfektio, paise
- nielurisoihin liittyvät vaivat
- ihottuma, märkärakkulainen ihottuma, ihovauriot
- kylmä hiki, ihon kuivuminen
- pienet verenvuodot ihon alla
- veriarvojen muutokset
 - entsyymitasojen nousu: aspartaattiaminotransferaasi, gammaglutamyyliitransferaasi, veren laktaattidehydrogenaasi, lipaasi, amylaasi
 - entsyymitasojen lasku: alkalinen fosfataasi
 - veren bikarbonaatitason nousu
 - veren bilirubiinitason nousu – veripigmentin keltainen hajoamistuote
 - verensokerin nousu
 - kolesterolitason lasku
 - hematokriitin lasku – verisolujen prosenttiosuus veressä
 - hemoglobiinin(punasolujen pigmentti) lasku, keskihemoglobiinin määrän nousu
 - tiettyjen valkosolujen määrän lisääntyminen: monosyytit, neutrofiilit
 - verihytaleiden, punasolujen, imusolujen määrän väheneminen
- poikkeava punasolujen keskitilavuus
- laihtuminen tai painonnousu, myös epätavallinen painonnousu
- kuivuminen, lisääntynyt ruokahalu
- kuukautiskivut, erektiohäiriöt
- silmäerite, hämärtynyt näkö, kyynelnesteen eritykseen liittyvät häiriöt
- hidas sydämen syke, poikkeava eteisperäinen sydämen rytmi
- virtsaamisen aloitusvaikeudet, voimakas virtsaamistarve, tiheä virtsaaminen ja virtsan pieni määrä
- virtsatieinfektio
- ulkosyntyttimien ja emättimen sieni-infektio

- imusolmukesairaus
- valkoisten verisolujen (neutrofiilien) puute
- toimenpiteen jälkeen esiintyvät komplikaatiot
- implantaatin (implantaattien) siirtyminen, rikkontuminen tai työntyminen ulos
- sulkeutuneen haavan avautuminen uudelleen
- implantaatiokohdan reaktiot
 - infektiot, esim. haavainfektio
 - ihottuma, arpimuodostus
 - hidastunut paraneminen
 - alueen turvotus ja märkiminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sixmo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Jos implantaatti työntyy ulos asetuksen jälkeen, laita se kannelliseen lasitölkkiin ja pidä se muiden ulottumattomissa (ks. myös kohta 2).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sixmo sisältää

- Vaikuttava aine on buprenorfiini.
Yksi implantaatti sisältää buprenorfiinihydrokloridia, joka vastaa 74,2 mg:aa buprenorfiinia.
- Toinen aine on etyleeni-vinyyli-asettaatti-kopolymeeri.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Sixmo on valkoinen/luonnonvalkoinen tai vaaleankeltainen sauvanmuotoinen implantaatti, jonka pituus on 26,5 mm ja halkaisija 2,4 mm.

Sixmo toimitetaan pahvikotelossa. Pakkaus sisältää neljä annospusseihin yksittäispakattua implantaattia ja yhden yksittäispakattun steriilin ja kertakäyttöisen asettimen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhoitoalan ammattilaisille:

Sixmo-implantaatit asetetaan ja poistetaan aseptisissä olosuhteissa, kun potilas makaa selällään. Lääkärin on suositeltavaa istua koko asettamistoimenpiteen ajan, jotta asettamiskohta ja neulan liike ihon alla ovat selvästi nähtävissä sivulta.

Toimenpiteen saa suorittaa vain sellainen lääkäri, joka on saanut koulutuksen Sixmo-implantaattien asettamiseksi. Toimenpiteen suorittamiseen saa käyttää ainoastaan implantaatin asetinta ja soveltuvaa paikallisuudutetta. Kaikki neljä implantaattia asetetaan yhdellä asettimella. Jos implantaatit asetetaan syvemmälle kuin ihon alle (syväasetus), niiden paikallistaminen palpoimalla ei ehkä ole mahdollista ja poistaminen voi olla vaikeaa. Jos implantaatit asetetaan syväälle, neurovaskulaariset vauriot ovat mahdollisia. Jos potilaalle annetaan Sixmo-jatkohoitoa, edellisten implantaattien poisto ja uusien implantaattien asettaminen on varauduttava tekemään saman käynnin aikana. Poistetuissa implantaateissa on merkittäviä buprenorfiinijäämiä. Niiden käsittelyssä on noudatettava soveltuvia varotoimia, ja ne on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tärkeimmät ohjeet onnistunutta asettamista varten

Sixmo-implantaattien onnistuneen käytön ja poistamisen perusta on se, että ne asetetaan huolellisesti ohjeiden mukaan asettimella välittömästi ihon alle noin 80–100 mm (8–10 cm) mediaaliepikondyylin yläpuolelle ja olkavarren sisäisivulle hauislihaksen ja kolmipäisen olkalihaksen väliseen uurteeseen. Implantaatit on sijoitettava viuhkan muotoiseen asetelmaan vähintään 5 mm:n päähän viillosta, ja niiden on oltava palpoitavissa asettamisen jälkeen. Mitä lähemmäksi toisiaan implantaatit saadaan asetettua, sitä helpompaa ne on poistaa.

Välineet, joita tarvitaan Sixmo-implantaattien asettamisessa ihon alle

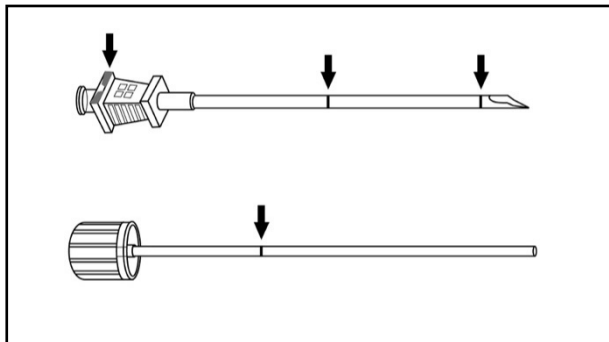
Seuraavia välineitä tarvitaan, kun implantaatit asetetaan ihon alle aseptisissä olosuhteissa:

- tutkimuspöytä, jolla potilas makaa
- steriilillä leikkausliinalla päällystetty instrumenttipöytä
- riittävä valaistus, esim. otsalamppu
- steriili reikälakana
- steriilit lateksikäsineet, joissa ei ole talkkia
- alkoholipyöhe
- merkkauksynä leikkausalueen merkitsemiseen
- antiseptinen liuos, esim. klooriheksidiini
- paikallisuudute, esim. 1 % lidokaiini ja adrenaliini 1:100 000
- 5 ml:n ruisku ja 25G×1,5" neula (0,5 × 38 mm)
- Adson-väkäpihdit
- skalpelli #15
- kapea, noin 6 mm:n levyinen haavateippi (perhosteippi)

- 100×100 mm:n steriili sideharso
- laastareita
- noin 8 cm leveä paineside
- kudostiima
- 4 Sixmo-implantaattia
- 1 implantaatin asetin.

Implantaatin asetin (kertakäyttöinen) ja sen osat esitetään kuvassa 1.

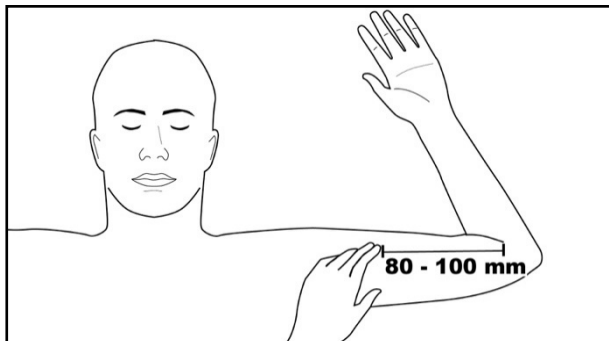
Kuva 1



Ohjeet Sixmo-implantaattien asettamiseksi ihon alle

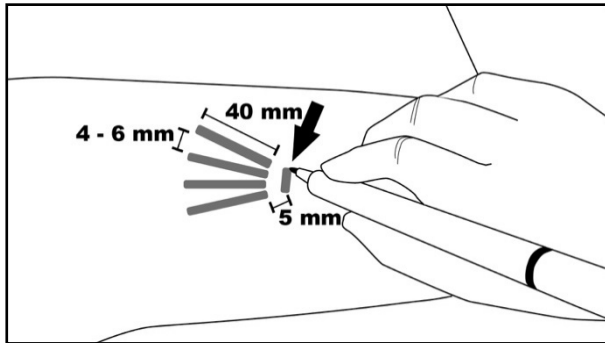
Vaihe 1: Potilaan on maattava selällään, valittu käsivarsi kyynärpästä taivutettuna ja ulospäin kierrettynä siten, että kämmen sijaitsee pään vierellä. Etsi oikea asetuskohta, joka sijaitsee olkavarren sisäosivulla, noin 80–100 mm (8–10 cm) mediaaliepikondyylin yläpuolella, hauislihaksen ja kolmipäisen olkalihaksen välisessä uurteessa. Oikea kohta saattaa löytyä helpommin, jos potilas jännittää hauislihastaan (kuva 2).

Kuva 2



Vaihe 2: Puhdista asettamiskohta alkoholipyyhkeellä. Merkitse asetuskohta merkkauksynällä. Implantaatit asetetaan pienen ihoon tehtävän 2,5–3 mm pitkän viillon kautta. Merkitse jokaisen implantaatin asettamisreitti piirtämällä neljä 40 mm:n pituista viivaa. Implantaatit asetetaan suljetun viuhkan muotoiseen asetelmaan 4–6 mm:n etäisyydelle toisistaan siten, että viuhkan avonainen pää suuntautuu hartiaa kohti (kuva 3).

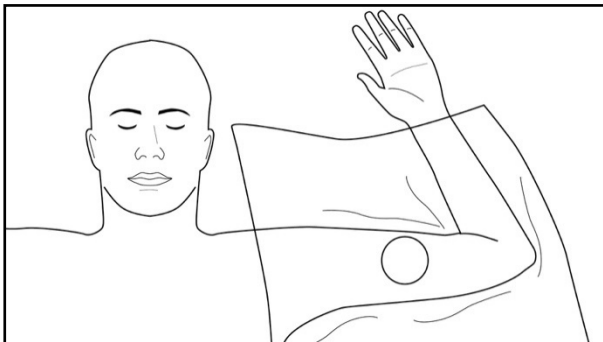
Kuva 3



Vaihe 3: Laita käsiisi steriilit käsineet ja varmista implantaatin asettimen toimivuus poistamalla ohjain kanyylistä ja lukitsemalla se sitten takaisin paikoilleen. Puhdista asetuskohta antiseptisellä liuoksella, esim. klooriheksidiinillä. Älä kuivaa tai pyyhi pois.

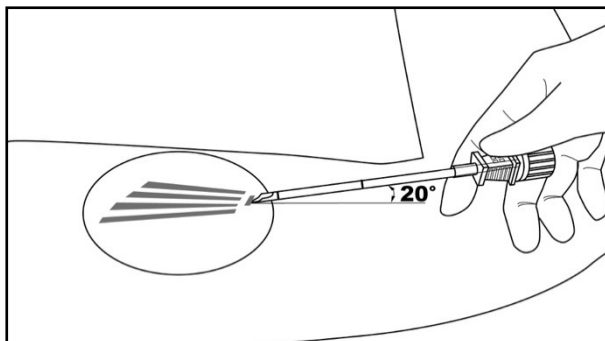
Aseta steriili reikälakana potilaan käsivarren päälle (kuva 4). Puuduta ihonalainen asettamisalue viiltokohdasta asetusreittien mukaisesti pistämällä 5 ml lidokaiinia (1 %) ja adrenaliinia (1:100 000). Kun puudutus on riittävä ja tehokas, tee pieni 2,5–3 mm pitkä viilto merkitsemäsi kohtaan.

Kuva 4



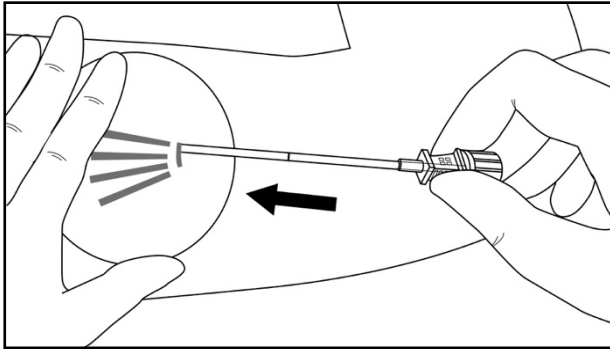
Vaihe 4: Kohota viillon reunaa väkäpihtien avulla. Työnnä asetinta kevyesti ihoon pienessä kulmassa (enintään 20 astetta), ja pistä vain asettimen kärki 3–4 mm ihon alle siten, että kanyylin viistetty kärki osoittaa ylöspäin ja kärjessä oleva merkintä on selkeästi näkyvissä ohjaimen ollessa täysin lukittuna kanyyliin (kuva 5).

Kuva 5



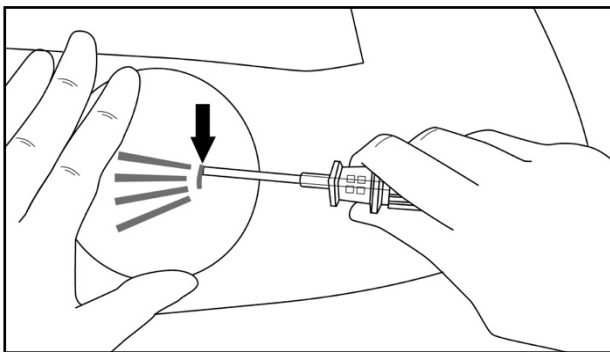
Vaihe 5: Laske asetin vaakatasoon, ja nosta ihoa asettimen kärjellä, mutta pidä kanyyli ihonalaisessa sidekudoksessa (kuva 6).

Kuva 6

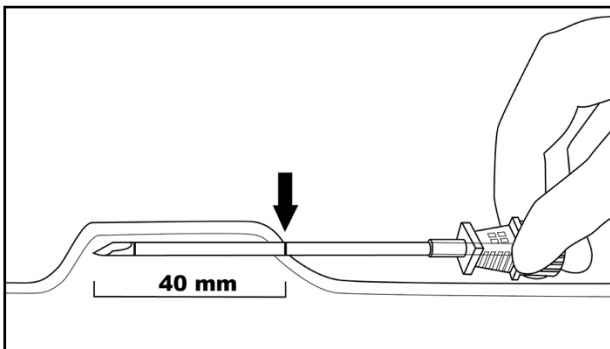


Vaihe 6: Työnnä asetinta varovasti ihon alla ihoon merkittyä asettamisreittiä pitkin, ja nosta samalla ihoa. Lopeta heti, kun kanyylin keskikohdassa oleva merkintä on hävinnyt viillon sisälle (kuvat 7 ja 8).

Kuva 7

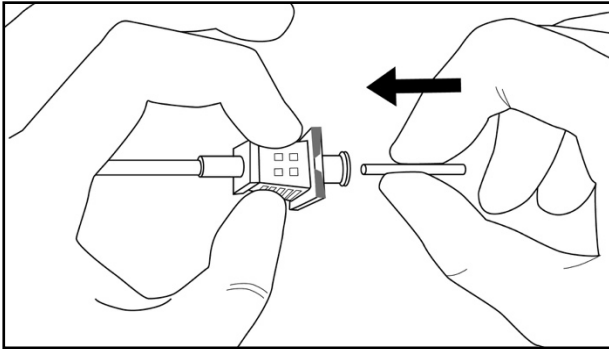


Kuva 8

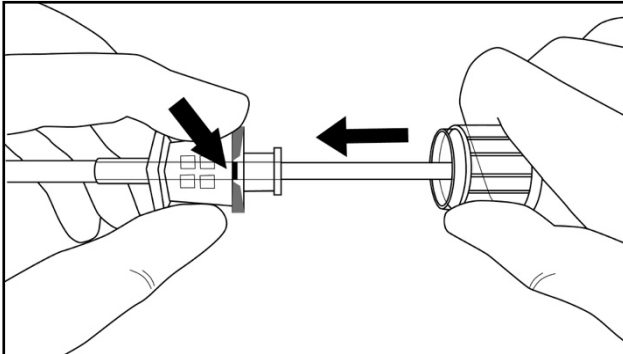


Vaihe 7: Pidä kanyyliä paikoillaan, vapauta ohjain ja poista se. Laita kanyylin sisälle yksi implantaatti (kuva 9), aseta ohjain takaisin paikoilleen ja työnnä sitä varovaisesti eteenpäin (jolloin tuntuu lievää vastusta), kunnes ohjaimessa oleva viivamerkintä on samalla kohdalla kuin kanyylin viistetyin kärjen viivamerkintä. Nyt implantaatti on kanyylin kärjessä (kuva 10). **Älä työnnä implantaattia väkisin ohjaimella kanyylin kärkeä pitemmälle.** Kun implantaatti on oikeassa kohdassa, implantaatin ja viillon välinen etäisyys on vähintään 5 mm.

Kuva 9

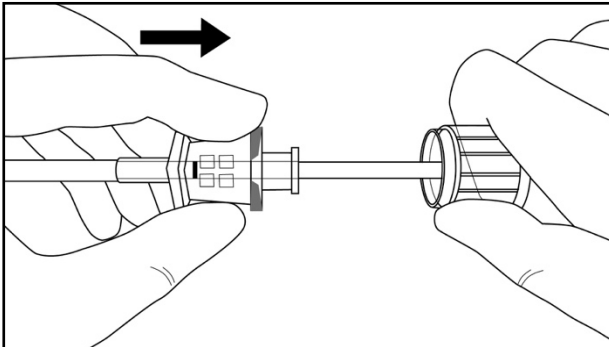


Kuva 10

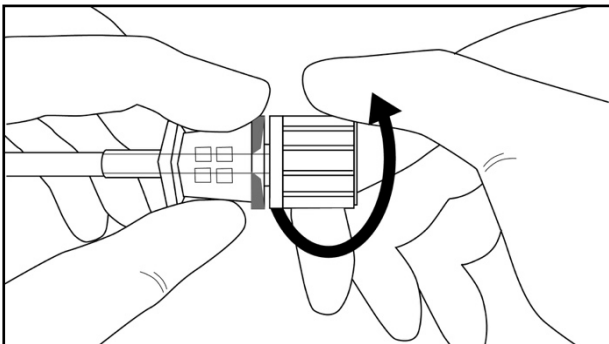


Vaihe 8: Pidä ohjainta paikallaan käsivarressa, ja vedä samalla kanyyliä ohjaimen suuntaan, jolloin implantaatti jää paikoilleen (kuva 11). **Huomioi: Älä paina ohjainta.** Vedä kanyyliä, kunnes keskikohta on samalla tasolla ohjaimen kanssa, käännä sitten ohjainta myötäpäivään, jolloin se lukittuu kanyyliin (kuva 12). Vedä asetinta viistetty kärki ylöspäin, kunnes kanyylin distaalinen merkintä tulee näkyviin viillon sisältä (terävä kärki edelleen ihon alla).

Kuva 11



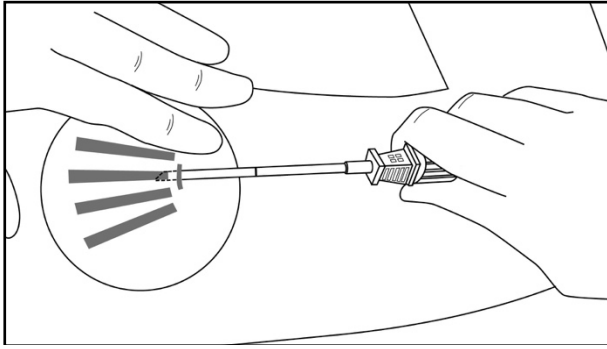
Kuva 12



Vaihe 9: Suuntaa asetin kohti seuraavaa asettamisreittiä, ja pidä samalla aikaisemmin asettamaasi implantaattia paikoillaan etusormesi avulla, sormi pois päin terävästä kärjestä (kuva 13). Toista

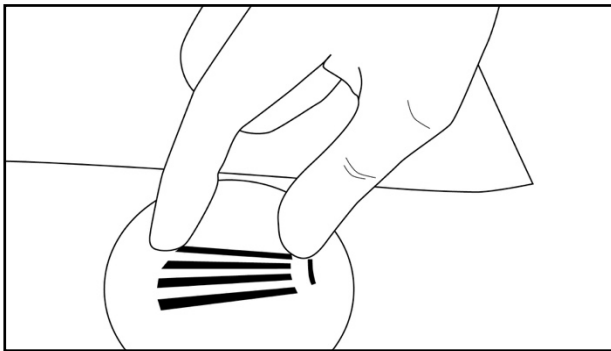
vaiheet 6–9 jäljellä olevien kolmen implantaatin asettamiseksi saman viillon kautta.

Kuva 13



Vaihe 10: Varmista kaikkien implantaattien (pituus 26,5 mm) sijainti palpoimalla potilaan käsivarsi välittömästi asentamisen jälkeen kuvan 14 mukaisesti. Jos et havaitse kaikkia neljää implantaattia tai olet epävarma niiden sijainnista, varmista niiden paikka muiden menetelmien avulla.

Kuva 14



Vaihe 11: Paina viiltokohtaa tarvittaessa noin viiden minuutin ajan. Puhdista viiltokohta. Laita kudossiimaa viiltoa reunustavalle iholle, ja anna kuivua ennen kuin suljet haavan noin 6 mm leveällä haavateipillä (perhosteippi).

Laita asettamiskohtaan päälle pieni laastari. Lisää paineside ja steriiliä sideharsoa mustelmien vähentämiseksi. Neuvo potilaita irrottamaan paineside 24 tunnin ja laastari 3–5 vuorokauden kuluttua ja pitämään jäähaudetta käsivarren päällä 40 minuutin ajan kahden tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan ja sen jälkeen tarvittaessa.

Vaihe 12: Täytä potilaskortti, ja anna se potilaalle säilytettäväksi. Kirjaa lisäksi implantaatiotoimenpiteen yksityiskohdat potilastietoihin. Ohjeista potilas hoitamaan asettamiskohtaa asianmukaisella tavalla.

Ohjeet implantaattien paikallistamiseen ennen poistoa

Varmista implantaattien sijainti palpoimalla. **Jos implantaatteja ei havaita palpoimalla, niiden sijainti on varmistettava ennen poistoyritystä.** Tällöin implantaatit pitää poistaa ultraääniohjauksen avulla (sijainnin varmistamisen jälkeen). Soveltuvia menetelmiä sijainnin varmistamiseen ovat ultraäänitutkimus korkean taajuuden lineaarianturilla (vähintään 10 MHz), tai jos ultraäänitutkimus ei onnistu, MRI-tutkimus. Sixmo-implantaatit eivät ole röntgenpositiivisia eikä niitä voi havaita röntgen- tai TT-kuvassa. Jos kaikkien neljän implantaatin tarkka sijainti ei ole tiedossa, tutkimusleikkausta ei suositella.

Välineet, joita tarvitaan Sixmo-implantaattien poistamisessa

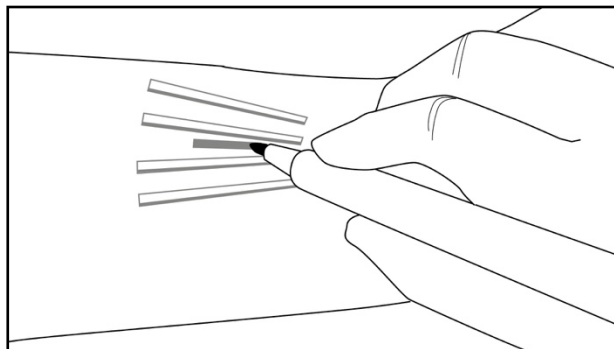
Implantaatit pitää poistaa aseptisissä olosuhteissa, ja poistamisessa tarvitaan seuraavia välineitä:

- tutkimuspöytä, jolla potilas makaa
- steriilillä leikkausliinalla päällystetty instrumenttipöytä
- riittävä valaistus, esim. otsalamppu
- steriilit reikälakanat
- steriilit lateksikäsineet, joissa ei ole talkkia
- alkoholipyyhe
- merkkauksynä leikkausalueen merkitsemiseen
- antiseptinen liuos, esim. klooriheksidiini
- paikallispuudute, esim. 1 % lidokaiini ja adrenaliini 1:100 000
- 5 ml:n ruisku ja 25G×1,5" neula (0,5 × 38 mm)
- Adson-väkäpihdit
- moskiittopihdit
- kahdet X-plant-rengaspihdit (vasektomiassa käytettävät rengaspihdit, joiden renkaan halkaisija on 2,5 mm)
- värikalvosakset
- neulanpidike
- skalpelli #15
- steriili viivain
- 100×100 mm steriili sideharso
- laastari
- noin 8 cm leveä paineside
- ommellankaa, esim. 4-0 Prolene™ ja FS-2 leikkaava neula (voi olla absorboituva).

Sixmo-implantaattien poistamisohjeet

Vaihe 13: Potilaan on maattava selällään, valittu käsivarsi kyynärpästä taivutettuna ja ulospäin kierrettynä siten, että kämmen sijaitsee pään vierellä. Varmista implantaattien sijainti palpoimalla. Puhdista poistokohta alkoholipyyhkeellä ennen kuin teet ihoon merkintöjä. Merkitse kynällä implantaattien ja viillon sijainti. Viilto on tehtävä käsivarren suuntaisesti toisen ja kolmannen implantaatin väliin, mistä päästään ihon alle (kuva 15).

Kuva 15



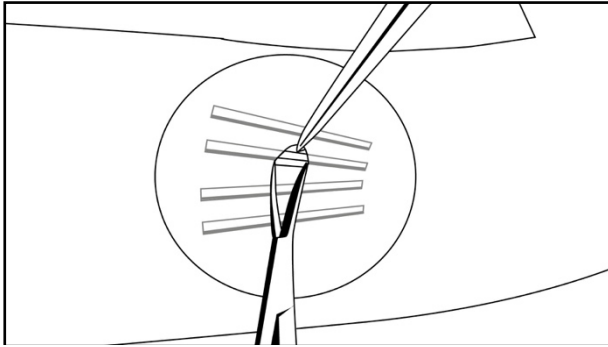
Vaihe 14: Laita käsiisi steriilit käsineet. Aseta steriilit välineet instrumenttipöydälle aseptista tekniikkaa käyttäen. Puhdista poistokohta antiseptisellä liuksella, esim. klooriheksidiinillä. Älä kuivaa tai pyyhi pois. Aseta steriili lakana potilaan käsivarren päälle. Puuduta viiltokohta ja ihonalainen alue, jolla implantaatit sijaitsevat (esim. pistämällä 5–7 ml lidokaiinia [1 %] ja adrenaliinia [1:100 000]).

HUOMIOI: Varmista, että pistät paikallispuudutteen syväälle implantaattien väliin, sillä tällöin implantaatit nousevat ihon pintaa kohti ja niiden poistaminen on helpompaa. Kun olet varmistanut, että puudute vaikuttaa asianmukaisesti ja tehokkaasti, tee skalpellilla 7–10 mm pitkä käsivarren

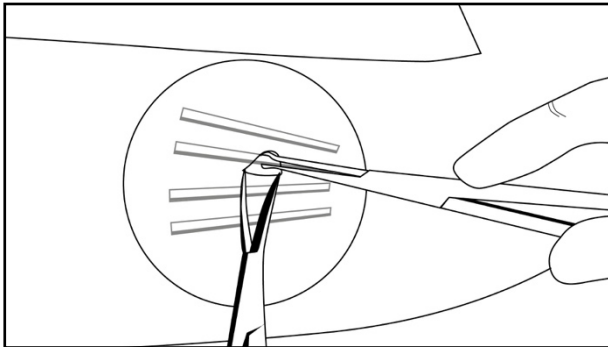
suuntainen viilto toisen ja kolmannen implantaatin väliin.

Vaihe 15: Kohota viillon reunalla olevaa ihoa Adson-väkäpihdeillä, ja erota näkyvän implantaatin ylä- ja alapuolella sijaitsevat kudokset värikalvosaksia tai taivutettuja moskiittopihtejä käyttäen (kuva 16). Tartu implantaatin keskikohtaan *X-plant* -rengaspihdellä (kuva 17) ja vedä kevyesti. Jos implantaatti on kapseloitunut, tai jos havaitset pieniä kuoppia, poista kiinnittynyt kudos skalpellin avulla ja irrota implantaatti.

Kuva 16



Kuva 17



Vaihe 16: Mittaa poistamisen jälkeen jokainen implantaatti (pituus 26,5 mm) varmistaaksesi, että implantaatit on saatu poistettua kokonaisina. Toista vaiheet 15 ja 16 jäljellä olevien implantaattien poistamiseksi saman viillon kautta. Samaa tekniikkaa käytetään esille työntyneiden ja osittaisten implantaattien poistamiseen. Jos kaikkien neljän implantaatin tarkka sijainti ei ole tiedossa, tutkimusleikkausta ei suositella.

Vaihe 17: Kun kaikki implantaatit on poistettu, puhdista viiltokohta. Sulje viilto ompelemalla. Laita viiltokohdan päälle laastari. Käytä steriiliä sideharsoa ja paina viiltokohtaa kevyesti viiden minuutin ajan hemostaasin varmistamiseksi. Lisää paineside ja steriiliä sideharsoa mustelmien vähentämiseksi. Neuvo potilaita irrottamaan paineside 24 tunnin ja laastari 3-5 vuorokauden kuluttua. Neuvo potilaille asianmukaisen aseptinen haavanhoito. Neuvo potilasta pitämään jäähaudetta käsivarren päällä 40 minuutin ajan kahden tunnin välein ensimmäisten 24 tunnin ajan, ja sen jälkeen tarvittaessa. Sovi vastaanottokäynti tikkien poistamista varten.

Vaihe 18: Sixmo-implantaatit pitää hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti, sillä ne sisältävät buprenorfiinia.

Jos implantaattia (implantaatteja) tai niiden osaa (osia) ei saada poistettua toimenpiteen aikana, potilaalle pitää tehdä mahdollisimman pian kuvantamistutkimus implantaattien paikallistamiseksi. Seuraava poistoyritys pitää tehdä samana päivänä paikallistamisen kanssa. Jos paikallistamista ja toista poistotoimenpidettä ei tehdä samana päivänä ensimmäisen poistotoimenpiteen kanssa, haava pitää sulkea ompelemalla.