

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Sixmo 74,2 mg implantat

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan implantat sadrži 74,2 mg buprenorfina u obliku buprenorfinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Implantat

Bijeli / gotovo bijeli do blijedožuti implantat u obliku štapića, duljine 26,5 mm i promjera 2,4 mm.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Sixmo je indiciran kao nadomjesna terapija u liječenju ovisnosti o opioidima u klinički stabilnih odraslih bolesnika kojima, u sklopu medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja, nije potrebno više od 8 mg na dan sublingvalno primjenjenog buprenorfina.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje se mora provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju ovisnosti o opioidima. Ugradnju i uklanjanje implantata mora provesti liječnik kvalificiran za izvođenje malog kirurškog zahvata te je educiran za izvođenje postupka ugradnje i uklanjanja. Tijekom liječenja implantatima moraju se provoditi odgovarajuće mjere opreza, kao što su kontrolni pregledi bolesnika prema njihovim potrebama i kliničkoj procjeni liječnika koji provodi liječenje.

Bolesnici prethodno liječeni sublingvalnim buprenorfinom ili sublingvalnim buprenorfinom u kombinaciji s naloksonom moraju biti na stabilnoj dozi između 2 mg i 8 mg na dan tijekom najmanje 30 dana i, prema procjeni nadležnog liječnika, klinički stabilni.

Kad se određuje klinička stabilnost i prikladnost za liječenje implantatom Sixmo, potrebno je razmotriti sljedeće čimbenike:

- razdoblje bez zlouporabe opioda
- stabilnost životnog okruženja
- sudjelovanje u strukturiranoj aktivnosti/posao
- dosljedno sudjelovanje u preporučenoj bihevioralnoj terapiji / grupi za samopomoć i uzajamnu podršku
- dosljedno pridržavanje obaveze redovitih posjeta liječniku
- minimalna ili nikakva želja ili potreba za zlouporabom opioda
- razdoblje bez epizoda hospitalizacije (zbog ovisnosti ili problema mentalnog zdravlja), dolazaka na hitnu pomoć ili kriznih intervencija
- sustav društvene potpore

## Doziranje

Sixmo se smije primijeniti samo u bolesnika koji podnose opioide. Jedna doza sastoji se od četiri implantata koji se ugrađuju supkutano s unutarnje strane nadlaktice.

Implantati su predviđeni da ostanu na mjestu ugradnje tijekom 6 mjeseci liječenja i osiguravaju kontinuirano otpuštanje buprenorfina. Uklanjanju se na kraju tog šestomjesečnog razdoblja.

### *Liječenje*

Primjenu sublingvalnog buprenorfina treba prekinuti 12-24 sata prije supkutane ugradnje implantata.

### *Kriteriji za primjenu dodatnih doza sublingvalnog buprenorfina*

Postoji mogućnost da će u jednog dijela bolesnika povremeno trebati primijeniti dodatnu dozu sublingvalnog buprenorfina da bi se postigla potpuna kontrola simptoma uzetanja i žudnje za opioidima, npr. u razdobljima stresa ili osobnih kriza.

Nadležni liječnik treba razmotriti primjenu dodatnih doza sublingvalnog buprenorfina:

- ako bolesnik ima simptome uzetanja, npr. znojenje, suzenje, zijevanje, mučninu, povraćanje, tahikardiju, hipertenziju, piloerekciju, proširene zjenice;
- u slučaju da mu bolesnik kaže da je uzeo heroin, neki drugi opioid ili ima žudnju za opioidima, i/ili da je uzorak mokraće pozitivan na opioide.

Iako nekim bolesnicima može povremeno trebati dodatna doza buprenorfina, ne smije im se dati recept za lijek koji sadrži sublingvalni buprenorfin da ga uzmu po potrebi. Umjesto toga, bolesnike koji osjećaju da im je potrebna dodatna doza mora se odmah primiti na pregled i procijeniti.

### *Kriteriji za prekid liječenja*

Nadležni liječnik treba razmotriti uklanjanje implantata:

- ako bolesnik ima jake ili nepodnošljive nuspojave (uključujući teški precipitirani sindrom uzetanja);
- ako se pojave znakovi intoksikacije ili predoziranja (mioza, cijanoza usana, sedacija, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija);
- ako bolesnik osjeća da nisu djelotvorni, što dokazuju dugotrajni simptomi uzetanja zbog kojih je potrebno stalno ponavljati primjenu sublingvalnog buprenorfina.

### *Prekid liječenja*

Bolesnici koji prekinu liječenje implantatom Sixmo trebaju se, unutar 12-24 sata od uklanjanja implantata, vratiti na dozu sublingvalnog buprenorfina koju su prethodno uzimali (tj. na dozu koju su uzimali neposredno prije nego što su prebačeni na liječenje implantatom Sixmo). Očekuje se da će za odvajanje buprenorfina od  $\mu$ -opioidnih receptora trebati nekoliko dana nakon prestanka liječenja implantatom Sixmo, što će spriječiti pojavu simptoma uzetanja neposredno nakon uklanjanja implantata.

### *Ponovno liječenje*

Ako je na kraju prvog šestomjesečnog ciklusa liječenja poželjan nastavak liječenja, nakon uklanjanja starih implantata može se primijeniti novi komplet od 4 implantata za jedan dodatni ciklus liječenja u trajanju od šest mjeseci. Iskustvo s drugim ciklusom liječenja je ograničeno. Nema iskustva s ponovnom ugradnjom implantata nakon 12 mjeseci. Implantate treba ugraditi s unutarnje strane suprotne nadlaktice, slijedeći korake za ugradnju opisane u nastavku kako bi se odredilo odgovarajuće mjesto ugradnje.

Nakon uklanjanja prethodnih implantata, implantate za ponovno liječenje treba ugraditi supkutano čim prije, po mogućnosti isti dan. Ako se implantati za ponovno liječenje ne ugrade istog dana kad su uklonjeni prethodni implantati, osobu treba održavati na fiksnoj dozi sublingvalnog buprenorfina od 2 mg do 8 mg na dan, kako je klinički indicirano, sve do ponovnog liječenja implantatima. Primjenu sublingvalnog buprenorfina treba prekinuti 12-24 sata prije ugradnje četiri implantata Sixmo.

Nakon što su implantati bili supkutano ugrađeni u svaku ruku (za ukupno dva ciklusa liječenja), većinu bolesnika treba prebaciti na prethodnu dozu sublingvalnog buprenorfina (tj. dozu s koje su prebačeni na liječenje implantatima Sixmo) zbog nastavka liječenja. Nema prospektivnih podataka o primjeni implantata Sixmo nakon dva ciklusa liječenja i ne postoji iskustvo s ugradnjom implantata na druga mjesta na ruci ili na neka druga mjesta osim nadlaktice, kao ni s ponovnom ugradnjom u već korištena mjesta.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja implantata Sixmo nisu uključila bolesnike starije od 65 godina pa se stoga ne preporučuje primjena ovog lijeka u toj populaciji. Djelotvornost i sigurnost buprenorfina u starijih bolesnika u dobi > 65 godina još nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Budući da se tijekom liječenja implantatima razine buprenorfina ne mogu prilagođavati, implantati Sixmo kontraindicirani su u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C) (dijelovi 4.3, 4.4 i 5.2). Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A i B) treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina (mioza, cijanoza usana, sedacija, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija). Bolesnike koji razviju oštećenje jetrene funkcije za vrijeme liječenja implantatima Sixmo treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja. U slučaju da se razviju znakovi i simptomi toksičnosti ili predoziranja, implantate se mora ukloniti i bolesnika prebaciti na lijek koji omogućuje prilagodbu doze.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Eliminacija putem bubrega ima relativno malo udjela (približno 30%) u ukupnom klirensu buprenorfina. Koncentracije buprenorfina u plazmi nisu bile povišene u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Nije potrebna prilagodba doze implantata Sixmo u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Preporučuje se oprez kod primjene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost implantata Sixmo u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Sixmo se ne smije primjenjivati u djece u dobi od 12 do manje od 18 godina zato što ne donosi značajno veću terapijsku korist od postojećih vrsta liječenja.

Nema relevantne primjene implantata Sixmo u djece u dobi od rođenja do manje od 12 godina za indicaciju nadomjesnog liječenja kod ovisnosti o opioidima jer se ista ne pojavljuje u navedenoj pedijatrijskoj populaciji.

### Način primjene

#### Supkutana primjena

#### *Priprema za rukovanje ili primjenu lijeka*

- Ugradnja i uklanjanje implantata moraju se provesti u aseptičkim uvjetima.
- Bolesnik mora biti u mogućnosti ležati na leđima.
- Liječniku se preporučuje da sjedi tijekom cijelog postupka ugradnje, tako da sa strane može jasno vidjeti mjesto ugradnje i pomicanje igle pod kožom. Ovaj postupak smije provoditi samo liječnik kvalificiran za izvođenje malog kirurškog zahvata i educiran za ugradnju implantata Sixmo koristeći samo aplikator implantata, uz dostupan preporučeni lokalni anestetik.
- Za ugradnju sva četiri implantata koristi se jedan aplikator.
- Napominjemo da na klinici gdje se ugrađuju i uklanjaju implantati Sixmo moraju biti dostupni uređaji za ultrazvuk i magnetsku rezonanciju (MR).
- Bolesnicima koji imaju kontraindikacije za MR ne smije se dopustiti da prime implantat.

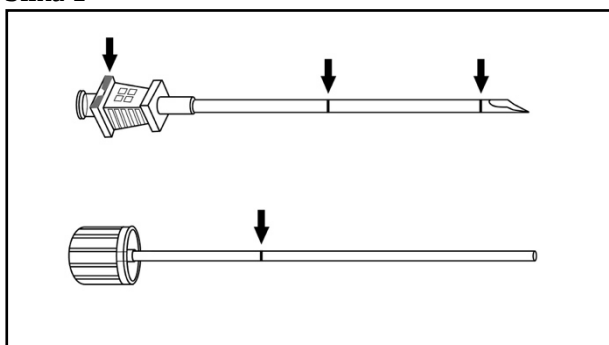
### Oprema za supkutanu ugradnju implantata Sixmo

Za ugradnju implantata u aseptičkim uvjetima potrebna je sljedeća oprema:

- stol za pregled da bolesnik može leći
- kolica za instrumente pokrivena sterilnom prekrivkom
- odgovarajuće osvjetljenje, poput čeone svjetiljke
- sterilna prekrivka s otvorom
- sterilne rukavice od lateksa, bez talka
- alkoholni tupfer
- kirurški marker
- antiseptička otopina, kao što je klorheksidin
- lokalni anestetik, kao što je 1%-tni lidokain s adrenalinom 1:100 000
- štrcaljka od 5 ml s iglom od 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- kirurška pinceta po Adsonu
- skalpel oštrice br.15
- tanka samoljepiva kirurška traka širine oko 6 mm (leptirasta traka)
- sterilna gaza dimenzija 100×100 mm
- flasteri
- kompresijski zavoj širine približno 8 cm
- tekuće ljepilo
- 4 implantata Sixmo
- 1 aplikator implantata

Aplikator implantata (za jednokratnu uporabu) i njegovi dijelovi prikazani su na slici 1.

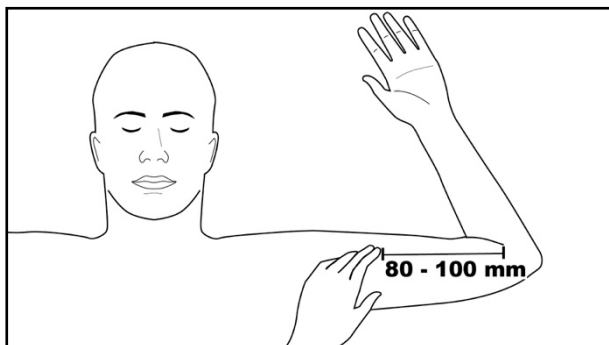
Slika 1



### Upute za supkutanu ugradnju implantata Sixmo

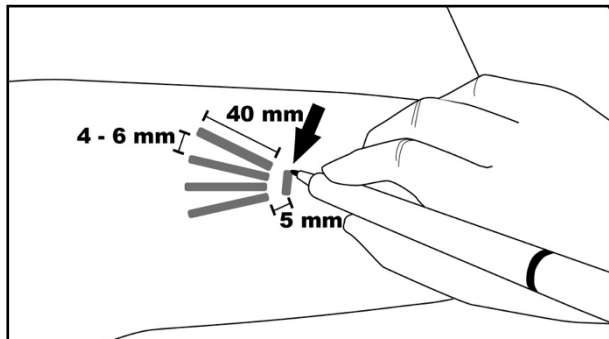
**Korak 1:** Bolesnik mora ležati na leđima, a ruka u koju će se ugraditi implantat mora biti savijena u laktu i rotirana prema van, tako da mu šaka bude pozicionirana pokraj glave. Pronađite mjesto ugradnje, koje se nalazi na unutarnjoj strani nadlaktice, oko 80-100 mm (8-10 cm) iznad medijalnog epikondila, u sulkusu između bicepsa i tricepsa. Mjesto ugradnje lakše će se prepoznati ako bolesnik napne biceps (slika 2).

Slika 2



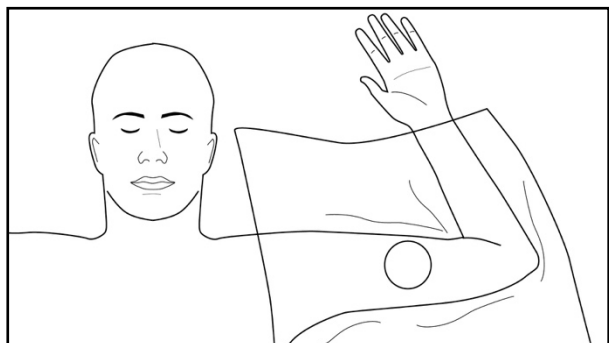
**Korak 2:** Obrišite mjesto ugradnje alkoholnim tupferom. Označite mjesto ugradnje kirurškim markerom. Implantati se uvode kroz malu supkutanu inciziju od 2,5 do 3 mm. Označite mjesta kanalića u koje će se ugraditi svaki pojedini implantat tako što ćete nacrtati 4 crte, svaku duljine 40 mm. Implantati će biti postavljeni u razmaku od 4 do 6 mm i raspoređeni u obliku uske lepeze koja se širi prema ramenu (slika 3).

Slika 3



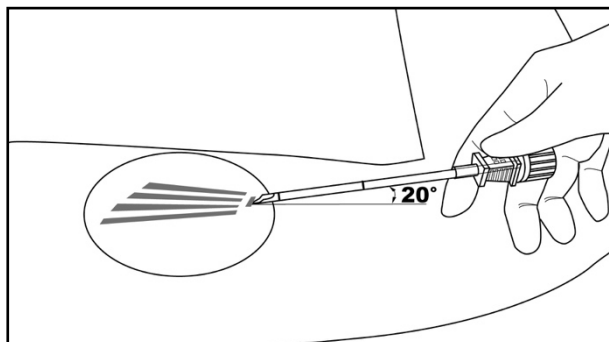
**Korak 3:** Navucite sterilne rukavice i provjerite funkciju aplikatora implantata tako što ćete izvaditi opturator iz kanile i onda ga vratiti i pričvrstiti. Očistite mjesto ugradnje antiseptičkom otopinom, kao što je klorheksidin. Nemojte tapkanjem sušiti ili brisati to mjesto. Prekrijte ruku bolesnika sterilnom prekrivkom s otvorom (slika 4). Anestezirajte područje ugradnje na mjestu incizije i neposredno ispod kože, duž planiranih kanalića ugradnje, ubrizgavanjem 5 ml 1%-tnog lidokaina s adrenalinom 1:100 000. Nakon što utvrdite da je nastupila odgovarajuća i učinkovita anestezija, napravite plitku inciziju duljine 2,5-3 mm na mjestu označenom kao mjesto incizije.

Slika 4



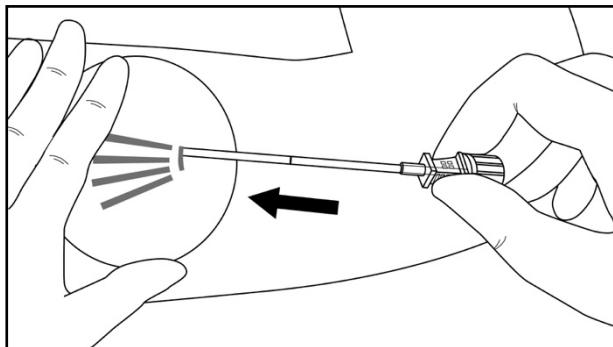
**Korak 4:** Podignite rub otvora incizije kirurškom pincetom. Povlačeći kožu na suprotnu stranu, uvedite vršak aplikatora pod malim kutom (ne većim od 20 stupnjeva) u potkožni prostor (dubine 3-4 mm ispod kože), tako da urezana oznaka za zaustavljanje na držaču kanile gleda prema gore i da je vidljivo kako je opturator potpuno pričvršćen u kanili (slika 5).

Slika 5



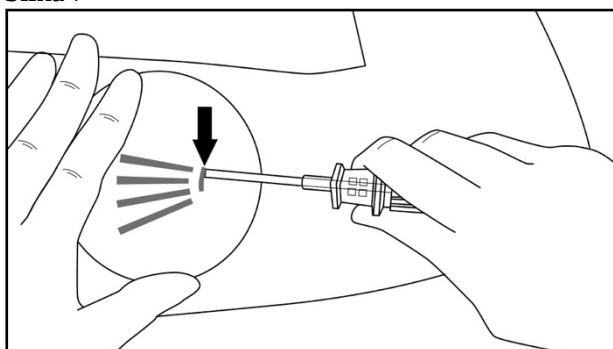
**Korak 5:** Spustite aplikator u vodoravni položaj; podignite kožu vrškom aplikatora, ali neka kanila ostane u potkožnom vezivnom tkivu (slika 6).

Slika 6

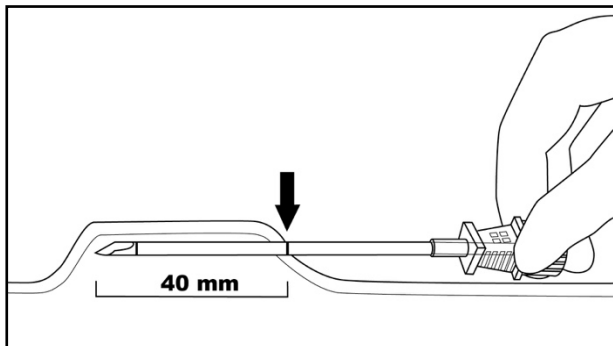


**Korak 6:** Dok podižete kožu, nježno uvodite aplikator supkutano duž oznaka za kanaliće na koži. Zaustavite se čim proksimalna oznaka na kanili nestane ispod ruba incizije (slike 7 i 8).

Slika 7

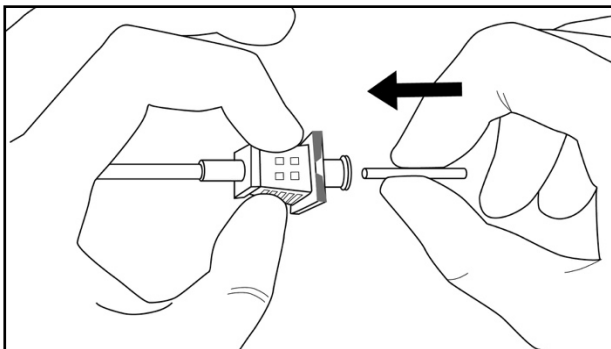


Slika 8

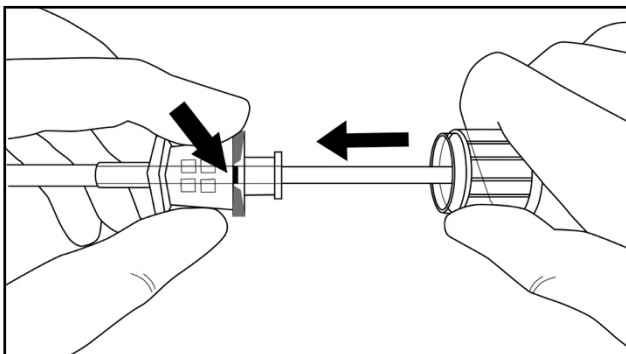


**Korak 7:** Dok držite kanilu na mjestu postavljanja, oslobodite i izvucite opturator. Umetnite jedan implantat u kanilu (slika 9), ponovno uvedite opturator i nježno ga potisnite prema naprijed (treba se osjetiti slabi otpor) dok linija za zaustavljanje na opturatoru ne dođe u ravninu s urezanom oznakom za zaustavljanje na držaču kanile, što označava da se implantat sada nalazi na vršku (slika 10). **Nemojte pomoću opturatora na silu potiskivati implantat iza kraja kanile.** Kad je implantat ispravno postavljen, između incizije i implantata treba biti najmanje 5 mm.

Slika 9

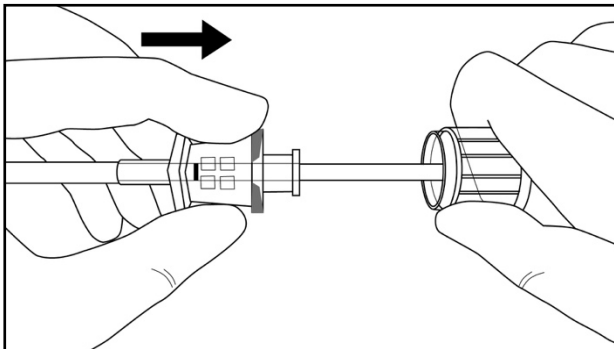


Slika 10

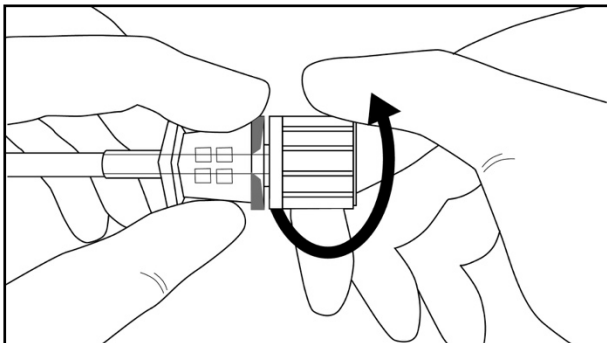


**Korak 8:** Dok držite opturator na istom mjestu na ruci, povucite kanilu unatrag duž opturatora, ostavljajući implantat na mjestu (slika 11). **Napomena: Nemojte potiskivati opturator.** Povlačite kanilu sve dok ne bude ispunjena opturatorom, a zatim zakrenite opturator u smjeru kazaljke na satu da se pričvrsti za kanilu (slika 12). Sada aplikator, s urezanom oznakom koja gleda prema gore, izvlačite sve dok u otvoru incizije ne ugledate distalnu oznaku na kanili (oštri vrh ostaje u supkutnom prostoru).

Slika 11

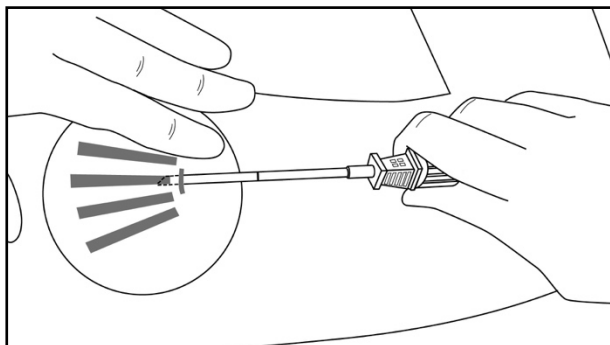


Slika 12



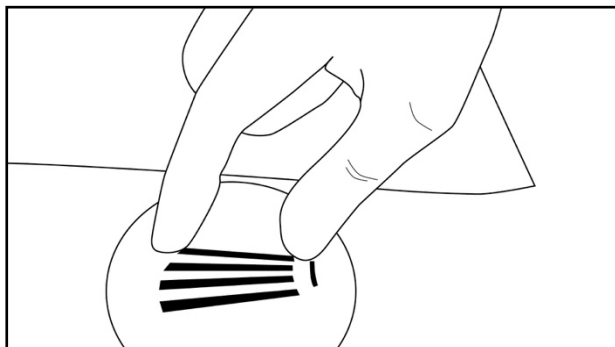
**Korak 9:** Dok prethodno umetnuti implantat držite kažiprstom na mjestu, podalje od oštrog vrška, preusmjerite aplikator prema sljedećoj oznaci za kanalić (slika 13). Za ugradnju preostala tri implantata kroz istu inciziju slijedite korake 6 do 9.

Slika 13



**Korak 10:** Neposredno nakon ugradnje provjerite prisutnost svakog implantata (duljine 26,5 mm) palpacijom ruke bolesnika, kako je prikazano na slici 14. Ako ne možete napipati svaki od četiri implantata ili niste sigurni jesu li tu, upotrijebite druge metode da biste potvrdili prisutnost implantata.

Slika 14



**Korak 11:** Po potrebi primijenite pritisak na mjesto incizije tijekom približno pet minuta. Obrišite mjesto incizije. Nanesite tekuće ljepilo na rubove kože i ostavite da se osuši prije zatvaranja incizije tankom samoljepivom trakom širine oko 6 mm (leptirasta traka). Mjesto incizije prekrijte malim flasterom. Stavite kompresijski zavoj sa sterilnom gazom kako biste smanjili nastanak modrice. Bolesniku dajte uputu da ukloni kompresijski zavoj nakon 24 sata, a flaster nakon tri do pet dana te da tijekom prva 24 sata stavlja hladni oblog na ruku svaka dva sata i drži ga 40 minuta, a poslije po potrebi.

**Korak 12:** Ispunite karticu s upozorenjima za bolesnika i dajte je bolesniku. Također skenirajte i unesite podatke o postupku ugradnje implantata u zdravstveni karton bolesnika. Bolesniku savjetujte kako da ispravno neguje mjesto ugradnje.

*Upute za utvrđivanje mjesta implantata prije njihova uklanjanja*

Palpacijom utvrdite mjesto na kojem se nalaze implantati. **Implantati koji se ne mogu palpirati moraju biti locirani prije pokušaja uklanjanja.** U slučaju da se implantati ne mogu napipati, njihovo uklanjanje treba provesti pod kontrolom ultrazvuka (nakon što se utvrdi gdje se nalaze). Pogodne metode za utvrđivanje mjesta gdje se nalaze implantati uključuju ultrazvuk s linearnom sondom visoke frekvencije (10 MHz ili veće) ili, u slučaju da ultrazvuk ne bude uspješan, slikovni prikaz magnetskom rezonancijom (MR). Implantati Sixmo nisu radiološki neprozirni pa se ne vide na rendgenskim ili CT snimkama. Eksplorativni kirurški zahvat bez poznavanja točnog mjesta svih implantata nikako se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

### *Oprema za uklanjanje implantata Sixmo*

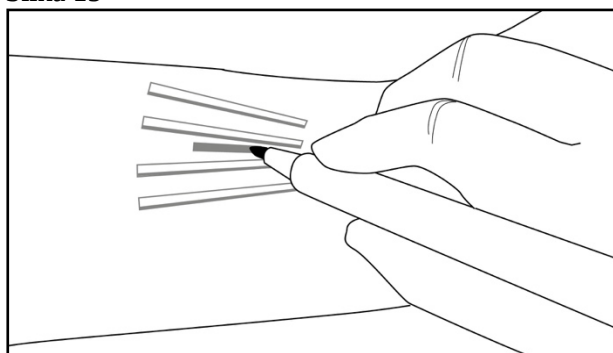
Implantate treba ukloniti u aseptičkim uvjetima, za što je potrebna sljedeća oprema:

- stol za pregled da bolesnik može leći
- kolica za instrumente pokrivena sterilnom prekrivkom
- odgovarajuće osvjetljenje, poput čeone svjetiljke
- sterilne prekrivke s otvorom
- sterilne rukavice od lateksa, bez talka
- alkoholni tupfer
- kirurški marker
- antiseptička otopina, kao što je klorheksidin
- lokalni anestetik, kao što je 1%-tni lidokain s adrenalinom 1:100 000
- štrcaljka od 5 ml s iglom od 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- kirurška pinceta po Adsonu
- hvataljka po Mosquitu
- dvije hvataljke *X-plant* (vazektomijske fiksacijske hvataljke s promjerom prstena od 2,5 mm)
- iris škarice
- iglodržač
- skalpel oštrice br.15
- sterilno ravnalo
- sterilna gaza dimenzija 100×100 mm
- flaster
- kompresijski zavoj širine oko 8 cm
- kirurški konac, kao što je 4-0 Prolene™ s kirurškom iglom FS-2 (može biti resorptivni)

### *Upute za uklanjanje implantata Sixmo*

**Korak 13.:** Bolesnik mora ležati na leđima, a ruka u koju će se ugraditi implantat mora biti savijena u laktu i rotirana prema van, tako da mu šaka bude pozicionirana pokraj glave. Ponovno palpacijom provjerite mjesto na kojem se nalaze implantati. Obrišite mjesto uklanjanja alkoholnim tupferom prije nego što nacrtate oznake na koži. Kirurškim markerom označite mjesto na kojem se nalaze implantati i mjesto incizije. Inciziju treba napraviti paralelno s osi ruke, između drugog i trećeg implantata, kako bi se pristupilo supkutanoj prostoru (slika 15).

Slika 15

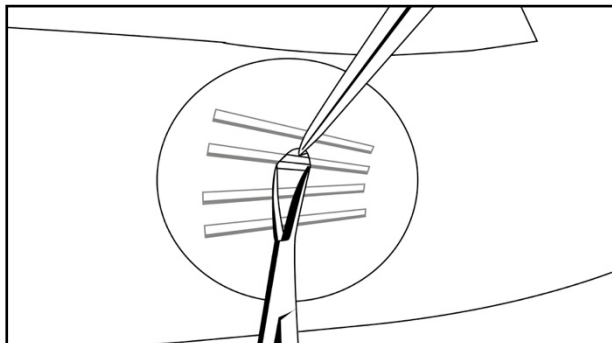


**Korak 14:** Navucite sterilne rukavice. Primjenom aseptične tehnike, položite sterilne instrumente na sterilnu površinu kolica za instrumente. Očistite mjesto uklanjanja implantata antiseptičkom otopinom, kao što je klorheksidin. Nemojte tapkanjem sušiti ili brisati to mjesto. Prekrijte ruku bolesnika sterilnom prekrivkom s otvorom. Anestezirajte mjesto incizije i potkožno tkivo u kojem se nalaze implantati (na primjer, ubrizgavanjem 5-7 ml 1%-tnog lidokaina s adrenalinom 1:100 000).

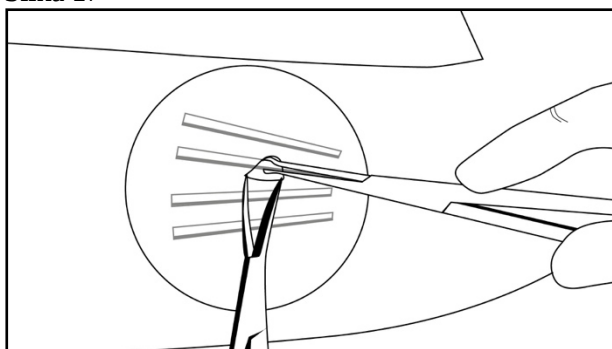
**NAPOMENA:** Pazite da ubrizgate lokalni anestetik duboko ispod sredina implantata; to će učinkovito podići implantate prema koži, što će olakšati njihovo uklanjanje. Nakon što utvrdite da je nastupila odgovarajuća i učinkovita anestezija, napravite skalpelom inciziju duljine 7-10 mm, paralelno s osi ruke, između drugog i trećeg implantata.

**Korak 15:** Odignite rub kože pomoću kirurške pincete po Adsonu i odvojite tkivo iznad od tkiva ispod vidljivih implantata pomoću iris škarica ili zakrivljene hvataljke po Mosquitu (slika 16). Hvataljkom (hvataljkama) *X-plant* uhvatite implantat po sredini (slika 17) i nježno ga povucite. Ako je inkapsuliran ili opazite malo uleknuće, upotrijebite skalpel da biste odvojili tkivo koje prijanja uz implantat kako biste ga oslobodili.

Slika 16



Slika 17



**Korak 16:** Nakon uklanjanja pojedinog implantata, provjerite da je isti uklonjen u cjelini tako što ćete mu izmjeriti duljinu, koja iznosi 26,5 mm. Za uklanjanje preostalih implantata kroz istu inciziju slijedite korake 15 i 16. Ista se tehnika koristi za uklanjanje implantata koji izviruju iz kože ili su djelomično istisnuti. Eksplorativni kirurški zahvat bez poznavanja točnog mjesta svih implantata nikako se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

**Korak 17:** Nakon što uklonite sve implantate, obrišite mjesto incizije. Zatvorite inciziju šavima. Preko incizije stavite flaster. Upotrijebite sterilnu gazu i nježno pritisnite mjesto incizije na pet minuta, radi hemostaze. Stavite kompresijski zavoj sa sterilnom gazom kako biste smanjili nastanak modrice. Bolesniku dajte uputu da ukloni kompresijski zavoj nakon 24 sata, a flaster nakon tri do pet dana. Objasnite mu kako da na ispravan, aseptični način njeguje ranu. Savjetujte bolesniku da tijekom prva 24 sata stavlja hladni oblog na ruku svaka dva sata i drži ga 40 minuta, a poslije po potrebi. Dogovorite sljedeći pregled zbog uklanjanja šava.

**Korak 18:** Implantati Sixmo moraju se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima jer sadrže buprenorfin.

Ako se implantat(i) ili dio (dijelovi) implantata ne uklone tijekom postupka uklanjanja, u bolesnika treba čim prije slikovnim tehnikama utvrditi mjesto na kojem se nalazi, s time da sljedeći postupak uklanjanja treba provesti istog dana kada i utvrđivanje mjesta implantata. Ako se utvrđivanje mjesta implantata i drugi pokušaj uklanjanja ne provedu istog dana kad i prvi postupak uklanjanja, ranu u međuvremenu treba zatvoriti šavima.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška respiratorna insuficijencija

Teško oštećenje jetrene funkcije

Akutni alkoholizam ili delirium tremens (vidjeti dio 4.5)

Istodobna primjena antagonista opioda (naltreksona, nalmefena) za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opiodima (vidjeti dio 4.5)

Bolesnici sa stvaranjem keloida ili hipertrofičnih ožiljaka u anamnezi ne smiju biti podvrgnuti supkutanoj ugradnji, jer je moguće otežano izvlačenje implantata (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji imaju kontraindikacije za MR.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Praćenje liječenja

Bolesnici mogu osjetiti somnolenciju, osobito u prvom tjednu nakon ugradnje implantata, i na to ih treba upozoriti (vidjeti dio 4.7).

Mjesto ugradnje treba pregledati tjedan dana nakon ugradnje implantata te redovito nakon toga zbog mogućih znakova infekcije ili problema sa zarastanjem rane, uključujući znakove ekstruzije implantata iz kože, pogrešne primjene i zlouporabe. Preporučena učestalost dolazaka na pregled za većinu bolesnika je najmanje jedanput mjesečno zbog daljnjeg savjetovanja i psihosocijalne podrške.

#### Ozbiljne komplikacije ugradnje i uklanjanja implantata

Rijetke, ali ozbiljne komplikacije uključujući oštećenje živca i migraciju s posljedičnom embolijom i smrću mogu biti posljedica neispravne ugradnje implantata u nadlakticu (vidjeti dio 4.8). Dodatne komplikacije mogu uključivati lokalnu migraciju implantata, protruziju, ekspulziju i lomljenje implantata nakon ugradnje ili tijekom uklanjanja. Implantat koji je migrirao mora se ukloniti kirurškom intervencijom.

Nakon supkutane ugradnje, palpacijom se mora potvrditi da su implantati pravilno postavljeni. Preduboko postavljanje implantata (intramuskularno ili u fasciju) može dovesti do neurološke ili vaskularne ozljede kod ugradnje ili uklanjanja.

Na mjestu ugradnje ili uklanjanja može nastati infekcija. Pretjerana palpacija neposredno nakon ugradnje implantata može povećati šansu za infekciju. Nepravilno uklanjanje nosi rizik od infekcije na mjestu implantata i pucanja implantata.

U rijetkim se slučajevima nije moglo utvrditi mjesto gdje se nalaze implantati ili dijelovi implantata pa stoga nisu bili uklonjeni (vidjeti dio 4.2).

#### Ekspulzija implantata

Ako nakon ugradnje nastupi spontana ekspulzija implantata, potrebno je poduzeti sljedeće korake:

- Dogovoriti što raniji dolazak bolesnika na pregled kod liječnika koji je ugradio implantate.
- Bolesniku treba savjetovati da stavi implantat u staklenku s poklopcem i spremi je na sigurno mjesto podalje od drugih, osobito djece, te da je donese liječniku kako bi mogao odrediti je li bio izbačen cijeli implantat.  
U slučaju nehotične izloženosti u djece, buprenorfin može prouzročiti tešku respiratornu depresiju s mogućim smrtnim ishodom.
- Ako bolesnik donese izbačeni implantat, treba ga izmjeriti kako biste bili sigurni da je izbačen cijeli implantat (duljine 26,5 mm).
- Mjesto incizije treba pregledati zbog moguće infekcije. Ako je inficirano, potrebno je provesti odgovarajuće liječenje i utvrditi trebaju li preostali implantati biti uklonjeni.

- Ako nije izbačen cijeli implantat, liječnik treba palpacijom mjesta ugradnje utvrditi gdje se nalazi preostali dio implantata. Preostali dio implantata treba ukloniti pomoću tehnika opisanih u dijelu 4.2.
- Ako nije moguće napipati preostali dio implantata, treba napraviti pregled ultrazvukom ili MR-om prema tehnikama opisanima u dijelu 4.2.
- Liječnik mora pažljivo pratiti bolesnika do zamjene implantata kako bi procijenio jesu li prisutni znakovi ustezanja ili drugi klinički pokazatelji koji ukazuju na moguću potrebu za dodatnim sublingvalnim buprenorfinom.
- Zamjenski implantat (ili više njih) treba ugraditi u istu ruku medijalno ili lateralno od implantata *in situ*. Druga je mogućnost ugraditi zamjenski implantat (ili više njih) u suprotnu ruku.

#### Pogrešna primjena i nedopuštena uporaba

Kod buprenorfina postoji mogućnost zlorabe i nedopuštene uporabe u kriminalne svrhe. Sixmo ima formulaciju koja sprječava nedopuštenu uporabu i zlorabu. Ipak, buprenorfin se može izvući iz implantata. Potrebno je uzeti u obzir ove rizike i stabilnost bolesnika koji se liječi od ovisnosti o opioidima kad se određuje je li Sixmo prikladan za bolesnika.

Zloraba buprenorfina predstavlja rizik od predoziranja i smrti. Taj je rizik povećan kod istodobne zlorabe buprenorfina i alkohola i drugih supstancija, osobito benzodiazepina.

Sve bolesnike kojima se ugradi Sixmo potrebno je pratiti zbog stanja koja ukazuju na nedopuštenu uporabu ili progresiju ovisnosti o opioidima i ovisničko ponašanje koje ukazuje na potrebu za intenzivnijim i strukturiranim liječenjem ovisnosti.

#### Ovisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist  $\mu$ -opioidnih receptora pa njegova kronična primjena stvara opioidni tip ovisnosti. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazala su da buprenorfin može izazvati ovisnost, ali na nižoj razini nego potpuni agonist, npr. morfin.

Ako se implantati ne zamijene odmah nakon uklanjanja, bolesnike treba održavati na sublingvalnom buprenorfinu (2-8 mg na dan), kako je klinički indicirano, sve do nastavka liječenja implantatima Sixmo. Bolesnike koji odaberu prekid liječenja implantatima Sixmo treba pratiti zbog mogućeg sindroma ustezanja te razmotriti postupno snižavanje doze sublingvalnog buprenorfina.

#### Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Svojstvo buprenorfina da djeluje kao parcijalni opioidni agonist može dovesti do pojave znakova i simptoma ustezanja od opioida u osoba koje su trenutno fizički ovisne o potpunim opioidnim agonistima, kao što su heroin, morfin ili metadon, prije nego što učinci potpunog opioidnog agonista oslabe. Provjerite jesu li bolesnici završili odgovarajuću fazu indukcije sublingvalnim buprenorfinom ili buprenorfinom/naloksonom ili jesu li već klinički stabilni na buprenorfinu ili buprenorfinu/naloksonu prije ugradnje implantata (vidjeti dio 4.2).

## Respiratorna depresija i depresija središnjeg živčanog sustava (SZS)

Zabilježen je određeni broj smrtnih slučajeva zbog respiratorne depresije u bolesnika dok su primali buprenorfin, osobito kad se buprenorfin primjenjivao u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kada se buprenorfin nije primjenjivao u skladu s informacijama za propisivanje. Smrtni su slučajevi zabilježeni i uz istodobnu primjenu buprenorfina i drugih depresora poput alkohola, gabapentinoida (kao što su pregabalin i gabapentin) (vidjeti dio 4.5) ili drugih opioida. Ako se buprenorfin primjenjuje nekim osobama koje nisu ovisne o opioidima, koje nemaju toleranciju na učinke opioida, može nastupiti respiratorna depresija s potencijalno smrtnim ishodom.

Ovaj se lijek mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s astmom ili respiratornom insuficijencijom (npr. kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću, plućnim srcem, smanjenom respiratornom rezervom, hipoksijom, hiperkapnijom, već prisutnom respiratornom depresijom ili kifoskoliozom [zakrivljenost kralježnice koja potencijalno dovodi do nedostatka zraka]).

Buprenorfin može uzrokovati omamljenost, osobito kad se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima SZS-a (kao što su trankvilizanti, sedativi ili hipnotici) (vidjeti dio 4.5).

Prije početka terapije implantatima Sixmo potrebno je pregledati povijest bolesti i liječenja bolesnika, uključujući uzimanje neopioidnih psihoaktivnih tvari, kako bi se osiguralo da se sigurno može započeti liječenje implantatima Sixmo.

## Hepatitis i događaji povezani s jetrom

Slučajevi akutnog oštećenja jetre (uključujući smrtne slučajeve) kod primjene djelatne tvari buprenorfin u osoba s ovisnošću o opioidima zabilježeni su i u kliničkim ispitivanjima i u prijavama nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet, vidjeti dio 4.8. Spektar abnormalnosti obuhvaća sve od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do opisa slučajeva zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorenalnog sindroma, hepatičke encefalopatije i smrti. U mnogim su slučajevima to mogli uzrokovati ili tome pridonijeti već postojeće oštećenje jetre (genetska bolest, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcija virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, alkoholizam, anoreksija, istodobna primjena drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i aktualna intravenska uporaba droga. Ove se podležeće čimbenike, uključujući i potvrdu statusa virusnog hepatitisa, mora uzeti u obzir prije propisivanja implantata Sixmo i tijekom liječenja. Kad se sumnja na događaj povezan s jetrom, potrebno je procijeniti funkciju jetre, kao i razmotriti da li prekinuti liječenje implantatima Sixmo. Ako se liječenje nastavi, potrebno je pažljivo pratiti jetrenu funkciju.

## Oštećenje jetrene funkcije

Buprenorfin se opsežno metabolizira u jetri. U farmakokinetičkom ispitivanju sa sublingvalnim buprenorfinom pronađeno je da su razine buprenorfina u plazmi bile više, a njegov poluvijek dulji u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije, ali ne i u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama buprenorfina (vidjeti dio 4.2). Sixmo je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

## Liječenje akutnog bola tijekom terapije implantatima

Dok bolesnik ima ugrađene implantate Sixmo, mogu nastati situacije kada je bolesniku potrebno liječenje akutnog bola ili anestezija. Kad god je to moguće, liječite ove bolesnike neopioidnim analgeticima. Bolesnici kojima je potrebna opioidna terapija za analgeziju mogu se pod nadzorom liječnika liječiti opioidnim analgetikom koji je potpuni agonist opioidnih receptora visokog afiniteta vezanja, s time da osobitu pozornost treba posvetiti respiratornoj funkciji. Za analgetski učinak mogu biti potrebne više doze pa stoga uz primjenu opioida postoji veća mogućnost toksičnosti. Ako je opioidnu terapiju potrebno primijeniti u sklopu anestezije, bolesnici trebaju neprekidno biti pod anesteziološkim nadzorom osoba koje nisu uključene u provođenje kirurškog ili dijagnostičkog postupka. Opioidnu terapiju moraju davati liječnici obučeni u primjeni anestetičkih lijekova i zbrinjavaju respiratornih učinaka jakih opioida, osobito uspostavljanja i održavanja prohodnosti dišnih puteva i potpomognute ventilacije.

## Oštećenje bubrežne funkcije

Eliminacija bubrežima može biti produljena jer se 30% primijenjene doze eliminira putem bubrega. Metaboliti buprenorfina nakupljaju se u bolesnika s bubrežnim zatajenjem. Preporučuje se oprez kod primjene u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## Inhibitori CYP3A

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 mogu dovesti do povišenja koncentracija buprenorfina. Bolesnike kojima se ugrađuje Sixmo treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova toksičnosti ako se Sixmo kombinira s potentnim inhibitorima CYP3A4 (npr. inhibitorima proteaze kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir ili azolnim antimikoticima kao što su ketokonazol i itraconazol ili makrolidnim antibioticima). Liječnik treba u povijesti liječenja bolesnika provjeriti je li bolesnik već istodobno primao inhibitore CYP3A4 prije početka liječenja implantatima Sixmo, kako bi odredio prikladnost tog liječenja (vidjeti dio 4.5).

## Opće mjere opreza važne kod primjene opioida

Opioidi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju u bolesnika koji nisu vezani za krevet. Opioidi mogu povećati tlak cerebrospinalne tekućine, što može uzrokovati napadaje, tako da je opioide potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s ozljedom glave, intrakranijalnim lezijama, drugim stanjima kod kojih cerebrospinalni tlak može biti povišen ili kod napadaja u anamnezi. Opioidne treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Opioidima izazvana mioza, promjene u razini svijesti ili promjene u percepciji bola kao simptoma bolesti mogu utjecati na procjenu bolesnikova stanja ili zamaskirati dijagnozu ili klinički tijek istodobno prisutne bolesti.

Opioidne treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s miksedemom, hipotireozom ili insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonovom bolešću).

Pokazalo se da opioidi povećavaju tlak u žučovodu pa se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećenom funkcijom žučnih putova.

Opioidne treba primjenjivati s oprezom starijim ili oslabljenim bolesnicima.

Na temelju iskustva s morfinom, istodobna primjena inhibitora monoaminoksidaze (MAO) mogla bi pojačati učinke opioida (vidjeti dio 4.5).

## Serotoninski sindrom

Istodobna primjena Sixmo i drugih serotonergičkih lijekova kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma koji je stanje opasno po život (vidjeti dio 4.5.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serosixmotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskulatorne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava. Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

## Koža

Sixmo također treba primijeniti s oprezom bolesnicima s anamnezom bolesti vezivnog tkiva (npr. sklerodermijom) ili anamnezom rekurentnih infekcija bakterijom *Staphylococcus aureus* rezistentnom na meticilin. Sixmo je kontraindiciran u bolesnika s anamnezom stvaranja keloida ili hipertrofičnih ožiljaka na mjestu gdje bi se ugradio Sixmo jer su moguće poteškoće s uklanjanjem implantata (vidjeti dio 4.3).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s implantatima Sixmo.

Buprenorfin se ne smije primjenjivati zajedno s:

- antagonistima opioda: naltrekson i nalmeften mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Njihova je primjena tijekom liječenja buprenorfinom kontraindicirana zbog potencijalno opasnih interakcija koje mogu izazvati naglu pojavu dugotrajnih i jakih simptoma ustezanja od opioda (vidjeti dio 4.3).
- alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol jer alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina. Sixmo je kontraindiciran u akutnom alkoholizmu (vidjeti dio 4.3).

Buprenorfin treba primjenjivati s oprezom kada se primjenjuje istodobno s:

- benzodiazepinima: ova kombinacija može rezultirati smrću zbog respiratorne depresije centralnog porijekla. Stoga doze moraju biti ograničene i ova se kombinacija mora izbjegavati u slučajevima gdje postoji rizik od pogrešne primjene. Bolesnike treba upozoriti da je krajnje opasno vlastitom odlukom istodobno s ovim lijekom uzimati benzodiazepine koji im nisu propisani, te ih se također treba upozoriti da benzodiazepine uzimaju istodobno s ovim lijekom samo prema uputama njihovog liječnika (vidjeti dio 4.4).
- gabapentinoidima: ova kombinacija može rezultirati smrću zbog respiratorne depresije. Stoga se doze moraju strogo nadzirati i ovu se kombinaciju mora izbjegavati u slučajevima gdje postoji rizik od pogrešne primjene. Bolesnike treba upozoriti da gabapentinoide (kao što su pregabalin i gabapentin) primjenjuju istodobno s ovim lijekom samo prema uputama njihovog liječnika (vidjeti dio 4.4).
- drugim depresorima SŽS-a: drugi derivati opioda (npr. metadon, analgetici i antitusici), određeni antidepresivi, sedativni antagonisti  $H_1$ -receptora, barbiturati, anksiolitici koji ne pripadaju skupini benzodiazepina, neuroleptici, klonidin i slične tvari: te kombinacije pojačavaju depresiju SŽS-a. Zbog snižene razine budnosti može biti opasno upravljati vozilima i raditi na strojevima (vidjeti dio 4.7).
- Opioidni analgetici: odgovarajuću analgeziju može biti teško postići kad se bolesnicima koji primaju buprenorfin primjenjuje potpuni opioidni agonist. Stoga postoji mogućnost predoziranja potpunim agonistima, osobito kada se pokušava nadjačati učinke parcijalnog agonista buprenorfina ili kad razine buprenorfina u plazmi opadaju (vidjeti dio 4.4).
- Inhibitori i induktori CYP3A4: buprenorfin se metabolizira do norbuprenorfina prvenstveno putem CYP3A4; stoga mogu nastati potencijalne interakcije kad se uz buprenorfin istodobno daju lijekovi koji utječu na aktivnost CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 mogu inhibirati metabolizam buprenorfina, što dovodi do povišenja vrijednosti  $C_{max}$  i AUC-a buprenorfina i norbuprenorfina. Bolesnike liječene inhibitorima CYP-a (kao što su ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomicin, klaritromicin, nefinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodaron, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, flukonazol, eritromicin i sok od grejpfruta) treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma toksičnosti ili predoziranja (mioza, cijanoza usana, sedacija, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija). U slučaju da se opaze simptomi toksičnosti ili

predoziranja, potrebno je ukloniti implantate i prebaciti bolesnika na lijek kod kojeg je moguća prilagodba doze.

- Slično tome, induktori CYP3A4 (kao što su fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampin) mogu potencijalno smanjiti koncentracije buprenorfina u plazmi zbog pojačanog metabolizma buprenorfina u norbuprenorfin.
- Inhibitori monoaminoksidaze (MAOI): moguće egzacerbacije učinaka opioda, na temelju iskustva s morfinom.
- Serotonergičkim lijekovima kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi zbog povećanja rizika od serotoniniskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni buprenorfina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Prema kraju trudnoće buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugoročna primjena buprenorfina tijekom posljednja tri mjeseca trudnoće može uzrokovati sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Taj sindrom može biti blaži i dugotrajniji od onog uzrokovanog kratkodjelujućim potpunim  $\mu$ -opioidnim agonistima. Sindrom općenito nastupa kasnije, nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja. Priroda sindroma može varirati ovisno o ovisničkoj anamnezi majke.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, treba razmotriti nadziranje stanja fetusa nekoliko posljednjih dana trudnoće da se spriječi rizik od respiratorne depresije ili sindroma ustezanja u novorođenčadi.

Zbog nemogućnosti povećavanja doze i potrebe za povišenom dozom tijekom trudnoće, Sixmo se ne smatra optimalnim izborom liječenja u trudnica pa se stoga liječenje implantatima Sixmo ne smije započeti u trudnica. Ne preporučuje se koristiti lijek Sixmo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako tijekom liječenja implantatima Sixmo nastupi trudnoća, potrebno je procijeniti korist za bolesnicu u odnosu na rizik za fetus. Općenito se drugačije liječenje buprenorfinom / formulacijama buprenorfina u toj situaciji smatra primjerenijim.

### Dojenje

Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad vjerojatni. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Sixmo.

### Plodnost

Nema podataka ili su podaci o učincima buprenorfina na plodnost u ljudi ograničeni (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima te može narušiti mentalne ili fizičke sposobnosti potrebne za izvođenje potencijalno opasnih radnji kao što su upravljanje vozilom ili strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu, somnolenciju ili sedaciju, osobito na početku liječenja.

Koncentracije buprenorfina u plazmi nakon ugradnje implantata Sixmo najviše su tijekom prvih 24-48 sati. Bolesnici osobito mogu osjetiti somnolenciju do tjedan dana nakon supkutane ugradnje; stoga ih se mora upozoriti da osobito u tom razdoblju ne upravljaju vozilima i ne rade na opasnim strojevima. Prije nego što počnu upravljati vozilima ili raditi na opasnim strojevima, bolesnici moraju biti u razumnoj mjeri sigurni da Sixmo nema štetan utjecaj na njihovu sposobnost obavljanja takvih radnji.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su bile kategorizirane kao nuspojave implantata ili nuspojave djelatne tvari.

Najčešće nuspojave djelatne tvari u kliničkim ispitivanjima s implantatima Sixmo bile su glavobolja (5,8%), konstipacija (5,5%) i nesanica (3,9%). To su česte nuspojave buprenorfina.

Česte nuspojave povezane s mjestom ugradnje implantata, kao što su bol, pruritus, hematoma, krvarenje, eritem i ožiljak na mjestu ugradnje implantata, zabilježene su u 25,9% bolesnika u dvostruko slijepim ispitivanjima i 14,1% bolesnika u produžecima ispitivanja.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave buprenorfina, uključujući Sixmo, zabilježene u kliničkim ispitivanjima i prema podacima dobivenim nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici 1. Te su nuspojave prikazane prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava, preporučenim pojmovima i učestalosti.

Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave navedene prema organskim sustavima**

| Klasifikacija organskog sustava   | Učestalost  | Nuspojave                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije           | često       | virusna infekcija<br>bronhitis**<br>infekcija**<br>influenca**<br>faringitis**<br>rinitis**                                                                                                                   |
|                                   | manje često | celulitis<br>kožna infekcija<br>peritonzilarni apsces<br>pustulozni osip<br>infekcija mokraćnog sustava<br>vulvovaginalna gljivična infekcija<br>infekcija mjesta implantata*<br>apsces na mjestu implantata* |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | manje često | limfadenopatija<br>neutropenija                                                                                                                                                                               |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | često       | smanjeni apetit                                                                                                                                                                                               |
|                                   | manje često | abnormalno povećanje tjelesne težin<br>dehidracija<br>pojačan apetit                                                                                                                                          |
| Psihijatrijski poremećaji         | često       | nesanica<br>anksioznost<br>neprijateljsko ponašanje**<br>nervoza**<br>paranoja**                                                                                                                              |
|                                   | manje često | depresija<br>smanjeni libido<br>poremećaj spavanja<br>apatija<br>euforično raspoloženje<br>smanjen doživljaj orgazma<br>nemir<br>razdražljivost<br>ovisnost***<br>agitacija***<br>abnormalno razmišljanje***  |
| Poremećaji živčanog sustava       | često       | glavobolja<br>omaglica<br>somnolencija<br>hipertonija**<br>sinkopa**                                                                                                                                          |
|                                   | manje često | hipoestezija<br>migrena<br>snižena razina svijesti<br>hipersomnija<br>parestezija<br>tremor                                                                                                                   |
| Poremećaji oka                    | često       | midrijaza**                                                                                                                                                                                                   |
|                                   | manje često | iscjedak iz oka<br>poremećaj suzenja<br>zamagljen vid                                                                                                                                                         |
| Srčani poremećaji                 | često       | palpitacije**                                                                                                                                                                                                 |
|                                   | manje često | undulacija atrijske<br>bradikardija                                                                                                                                                                           |

| Klasifikacija organskog sustava                      | Učestalost  | Nuspojave                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Krvožilni poremećaji                                 | često       | navale vrućine<br>vazodilatacija**<br>hipertenzija**                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      | često       | kašalj**<br>dispneja**                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                      | manje često | respiratorna depresija<br>zijevanje                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji probavnog sustava                         | često       | konstipacija<br>mučnina<br>povraćanje<br>proljev<br>bol u abdomenu<br>poremećaj probavnog sustava**<br>poremećaj zubiju**                                                                                                                                                                              |
|                                                      | manje često | suha usta<br>dispepsija<br>flatulencija<br>hematokezija                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | često       | hiperhidroza                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | manje često | hladan znoj<br>suha koža<br>osip<br>kožna lezija<br>ekhimoza*                                                                                                                                                                                                                                          |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | često       | bol u kostima**<br>mialgija**                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | manje često | mišićni grčevi<br>nelagoda u udovima<br>mišićno-koštani bolovi<br>bol u vratu<br>bol u udovima<br>sindrom temporomandibularnog zgloba<br>artralgija***                                                                                                                                                 |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               | manje često | otežan početak mokrenja<br>urinarna urgencija<br>polakisurija                                                                                                                                                                                                                                          |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            | manje često | dismenoreja<br>erektilna disfunkcija                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | često       | umor<br>zimica<br>astenija<br>bol<br>hematom na mjestu implantata*<br>bol na mjestu implantata*<br>pruritus na mjestu implantata*<br>krvarenje na mjestu implantata*<br>eritem na mjestu implantata*<br>ožiljak na mjestu implantata*<br>bol u prsnom košu**<br>malaksalost***<br>sindrom ustezanja*** |
|                                                      | manje često | periferni edemi<br>nelagoda<br>edem lica<br>osjećaj hladnoće                                                                                                                                                                                                                                           |

| Klasifikacija organskog sustava               | Učestalost  | Nuspojave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               |             | pireksija<br>oticanje<br>edem na mjestu implantata*<br>reakcija na mjestu implantata*<br>izbacivanje implantata*<br>narušeno cijeljenje*<br>parestezija na mjestu implantata*<br>osip na mjestu implantata*<br>nastanak ožiljka*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pretrage                                      | često       | povišena vrijednost alanin aminotransferaze                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                               | manje često | povišena vrijednost aspartat aminotransferaze<br>smanjena tjelesna težina<br>povišena vrijednost laktat dehidrogenaze u krvi<br>povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze<br>povećana tjelesna težina<br>snižena vrijednost alkalne fosfataze<br>povišena vrijednost amilaze<br>povišena vrijednost bikarbonata u krvi<br>povišena vrijednost bilirubina u krvi<br>snižena vrijednost kolesterola u krvi<br>povišena vrijednost glukoze u krvi<br>sniženi hematokrit<br>sniženi hemoglobin<br>povišena vrijednost lipaze<br>snižen broj limfocita<br>povećana srednja vrijednost hemoglobina u eritrocitu<br>poremećena srednja vrijednost volumena eritrocita<br>povećan broj monocita<br>povećan broj neutrofila<br>snižen broj trombocita<br>snižen broj eritrocita |
| Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije | često       | bol uzrokovana postupkom*<br>reakcija na mjestu postupka*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                               | manje često | postproceduralna komplikacija (*)<br>kontuzija (*)<br>dehiscencija rane *<br>migracija implantata***<br>lomljenje implantata***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\*Nuspojava na mjestu implantata

(\*) Opažena kao nuspojava na mjestu implantata povezana sa samim implantatom i nuspojava na mjestu implantata povezana s djelatnom tvari

\*\* Zabilježeno uz drugi odobreni lijek koji sadrži samo buprenorfin

\*\*\* Samo podaci nakon stavljanja lijeka u promet

## Opis odabranih nuspojava

### *Rizik od ozbiljnih komplikacija ugradnje i uklanjanja implantata*

Rijetke, ali ozbiljne komplikacije uključujući oštećenje živca i migraciju implantata s posljedičnom embolijom i smrću mogu biti rezultat neispravne ugradnje implantata (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su 2 slučaja lokalne migracije implantata s mjesta ugradnje. U 3 bolesnika liječena u kliničkim ispitivanjima i u 1 bolesnika liječenog nakon stavljanja lijeka u promet nije se moglo utvrditi mjesto na kojem se nalaze implantati ili dijelovi implantata pa stoga nisu bili uklonjeni na kraju liječenja. U kliničkim ispitivanjima i prema podacima nakon stavljanja lijeka u promet opaženo je 7 slučajeva klinički važnog lomljenja implantata (tj. pucanje povezano s nuspojavom).

### *Rizik od izbacivanja*

Neispravna ugradnja ili infekcije mogu dovesti do protruzije ili do izbacivanja implantata. U kliničkim ispitivanjima implantata Sixmo zabilježeno je nekoliko slučajeva protruzije ili izbacivanja implantata, što je uglavnom bilo pripisano neispravnoj tehnici ugradnje (vidjeti dio 4.4).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Manifestacije akutnog predoziranja buprenorfinom uključuju suženje zjenica, sedaciju, hipotenziju, respiratornu depresiju i smrt.

### Liječenje

Na prvom je mjestu ponovna uspostava prohodnosti i zaštite dišnih putova i, po potrebi, uvođenje potpomognute ventilacije. Potporne mjere (uključujući kisik i vazopresore) moraju se primijeniti u zbrinjavanju cirkulacijskog šoka i plućnog edema, kako je indicirano. Srčani arrest ili aritmije zahtijevat će primjenu naprednih tehnika održavanja života.

Antagonist opioda nalokson specifičan je antidot kod respiratorne depresije koja je posljedica predoziranja opioidima. Nalokson može biti koristan u zbrinjavanju predoziranja buprenorfinom. Možda će biti potrebno primijeniti više doze od normalnih i ponavljati primjenu.

Kad odlučuju treba li ukloniti implantate, zdravstveni radnici moraju uzeti u obzir moguću ulogu i doprinos buprenorfina kad se daje zajedno s drugim lijekovima depresorima SŽS-a, inhibitorima CYP3A4, drugim opioidima i u slučajevima oštećenja funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi za liječenje ovisnosti, ATK oznaka: N07BC01

### Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni opioidni agonist/antagonist koji se veže za  $\mu$  ( $\mu$ ) i  $\kappa$  ( $\kappa$ ) receptore u mozgu. Njegovo djelovanje u terapiji održavanja opioidima pripisuje se njegovim sporim

reverzibilnim svojstvima na  $\mu$  receptorima, što tijekom duljeg razdoblja smanjuje potrebu za uzimanjem drugih opioda na najmanju moguću mjeru.

Tijekom kliničkih farmakoloških ispitivanja u bolesnika s ovisnošću o opioidima, buprenorfin pokazuje gornju granicu djelovanja (engl. *ceiling effect*) u mnogim farmakodinamičkim i sigurnosnim parametrima. Zbog svojih svojstava parcijalnog agonista/antagonista ima relativno širok terapijski raspon, što smanjuje supresivno djelovanje na kardiovaskularnu i respiratornu funkciju.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost implantata buprenorfina ispitane su u 3 dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze 3 u kojima je ukupno 309 bolesnika bilo liječeno implantatima Sixmo u trajanju do 6 mjeseci (1 ciklus implantata). U produžecima ispitivanja, 107 od ovih 309 bolesnika bilo je liječeno još dodatnih 6 mjeseci (tj. tijekom 2 ciklusa implantata).

Dokaz djelotvornosti temelji se prvenstveno na ispitivanju PRO-814, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 s aktivnom kontrolom u odraslih bolesnika koji su ispunjavali kriterije DSM-IV-TR za ovisnost o opioidima i bili klinički stabilizirani na sublingvalnom buprenorfinu. U tom je ispitivanju približno 75% bolesnika prijavilo ovisnost o opioidnim lijekovima koji se izdaju na recept kao primarni opioid zlouporabe, dok je 21% prijavilo heroin kao primarni opioid uporabe. Implantat je ostao ugrađen 24 tjedna. U to su ispitivanje bila uključena 84 bolesnika u skupini kojoj je ugrađen Sixmo i 89 bolesnika u skupini koja je primala sublingvalni buprenorfin, s medijanom dobi (raspon) od 36 (od 21 do 63) godina u skupini kojoj je ugrađen Sixmo i 37 (od 22 do 64) godina u skupini koja je primala sublingvalni buprenorfin. U tom dvostruko slijepom ispitivanju s dvostrukim placebom, bolesnici na dozi održavanja sublingvalnim buprenorfinom od 8 mg na dan ili nižom bili su prebačeni na 4 implantata Sixmo (i svakodnevni sublingvalni placebo) ili sublingvalni buprenorfin u dozi od 8 mg na dan ili nižoj (i 4 placebo implantata). Primarna mjera ishoda bila je udio ispitanika s odgovorom definiranim kao uporaba nedopuštenih opioda tijekom najviše 2 od 6 mjeseci dokazana na temelju kompozitne mjere sastavljene od rezultata analize mokraće i upitnika za samoprocjenu. Ta se mjera ishoda smatrala klinički važnom za ciljnu indikaciju. Da je Sixmo neinferioran sublingvalnom buprenorfinu pokazao je udio bolesnika s odgovorom od 87,6% u skupini koja je primala sublingvalni buprenorfin i 96,4% u skupini koja je imala Sixmo,. Nadalje, nakon ustanovljene neinferiornosti ispitana je i ustanovljena superiornost implantata Sixmo u odnosu na sublingvalni buprenorfin ( $p=0,034$ ). Ostanak u liječenju bio je velik i ispitivanje je završilo 96,4% bolesnika s implantatima Sixmo i 94,4% bolesnika koji su primali sublingvalni buprenorfin.

Dva dodatna randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 pružila su podatke koji potkrepljuju djelotvornost i farmakokinetiku (ispitivanja PRO-805 i PRO-806). U oba su ispitivanja odrasli bolesnici s ovisnošću o opioidima koji su prvi put počeli s liječenjem buprenorfinom bili liječeni tijekom 24 tjedna pomoću 4 implantata Sixmo i 4 placebo implantata. Bolesnici koji nisu bili odgovarajuće liječeni dozom iz 4 implantata mogli su dobiti peti implantat. Ispitivanje PRO-806 uključilo je skupinu koja je na otvoren način primala sublingvalni buprenorfin kao komparator (12-16 mg na dan). Bolesnici u svim skupinama smjeli su uzimati dodatni sublingvalni buprenorfin prema prethodno utvrđenim kriterijima radi kontrole mogućih simptoma ustezanja/žudnje za drogom.

Značajke bolesnika u tim ispitivanjima prikazane su u daljnjem tekstu.

**Tablica 2: Značajke bolesnika u ispitivanjima PRO-805 i PRO-806**

|                                           | Ispitivanje PRO-805 |                 | Ispitivanje PRO-806 |                 |                                      |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|--------------------------------------|
|                                           | Sixmo<br>N=108      | placebo<br>N=55 | Sixmo<br>N=114      | placebo<br>N=54 | sublingvalni<br>buprenorfin<br>N=119 |
| <b>Medijan dobi (raspon), godine</b>      | 33 (19 - 62)        | 39 (20 - 61)    | 36 (19 - 60)        | 33 (19 - 59)    | 32 (18 - 60)                         |
| <b>Primarni opioid zlouporabe, n (%)</b>  |                     |                 |                     |                 |                                      |
| heroin                                    | 69 (63,9%)          | 34 (61,8%)      | 76 (66,7%)          | 28 (51,9%)      | 75 (63,0%)                           |
| opiodni lijekovi koji se izdaju na recept | 39 (36,1%)          | 21 (38,2%)      | 38 (33,3%)          | 26 (48,1%)      | 43 (36,1%)*                          |

\* Za 1 bolesnika (0,8%) primarni opioid zlouporabe bilo je "ostalo".

Primarna mjera ishoda u pogledu djelotvornosti u oba ispitivanja bila je kumulativna funkcija distribucije (KFD) postotka uzoraka mokraće koji su bili negativni na nedopuštene droge (procijenjeno prema toksikološkim nalazima mokraće tri puta tjedno i samoprijavljenoj uporabi opioida u bolesnika).

U ispitivanju PRO-805, primarna mjera ishoda bio je KFD postotka uzoraka mokraće koji su bili negativni na nedopuštene droge tijekom razdoblja od 1. do 16. tjedna, dok se KFD od 17. do 24. tjedna ocjenjivao kao sekundarna mjera ishoda.

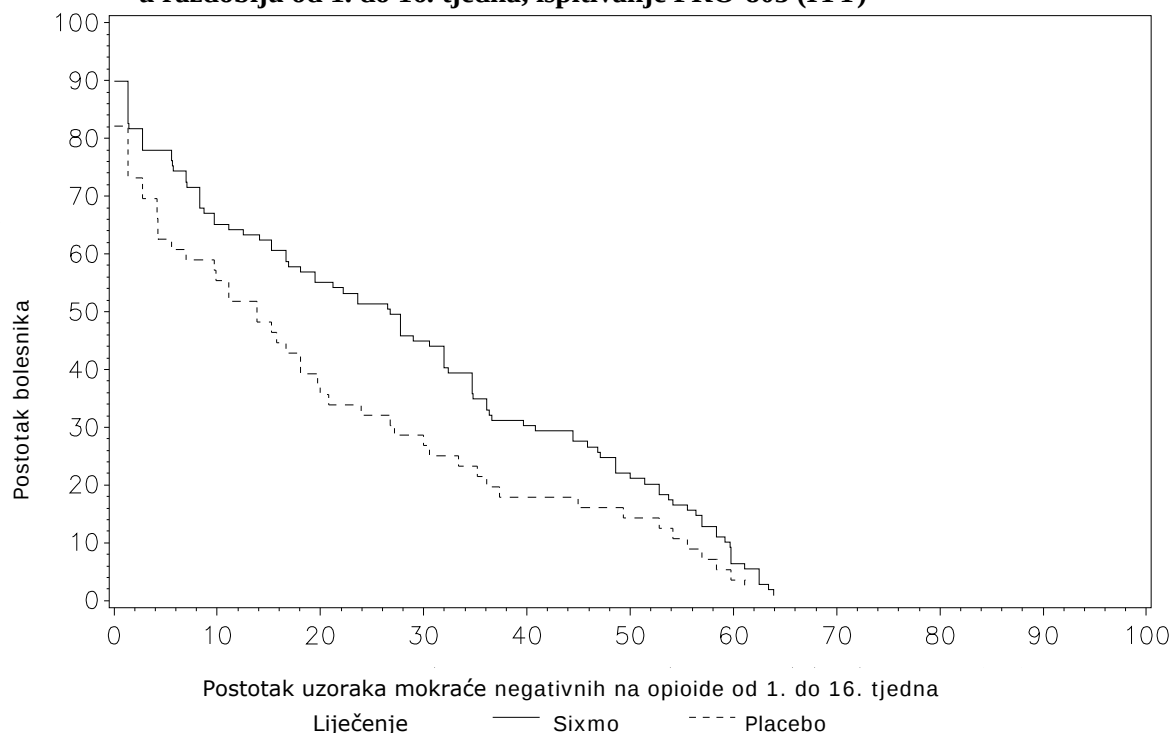
**Tablica 3: Postotak uzoraka mokraće negativnih na opioide od 1. do 16. tjedna i od 17. do 24. tjedna, ispitivanje PRO-805 (ITT)**

| Postotak negativnih rezultata | Sixmo<br>N=108 | Placebo<br>N=55 |
|-------------------------------|----------------|-----------------|
| <b>1. do 16. tjedna</b>       |                |                 |
| Srednja vrijednost (SE)       | 40,4 (3,15)    | 28,3 (3,97)     |
| CI srednje vrijednosti        | 34,18; 46,68   | 20,33; 36,26    |
| Medijan (raspon)              | 40,7 (0; 98)   | 20,8 (0; 92)    |
| <b>17. do 24. tjedna</b>      |                |                 |
| Srednja vrijednost (SE)       | 29,0 (3,34)    | 10,7 (3,19)     |
| CI srednje vrijednosti        | 22,41; 35,66   | 4,33; 17,12     |
| Medijan (raspon)              | 4,4 (0; 100)   | 0,0 (0; 92)     |

CI=raspon pouzdanosti, ITT=populacija planirana za liječenje (engl. *intent-to-treat*), N=broj ispitanika, SE=standardna pogreška

U analizi KFD-a (od 1. do 16. tjedna) opažena je statistički značajna razlika između terapija ( $p=0,0361$ ) i to u korist implantata Sixmo.

**Slika 1: Kumulativna funkcija distribucije postotka uzoraka mokraće negativnih na opioide u razdoblju od 1. do 16. tjedna, ispitivanje PRO-805 (ITT)**



ITT=populacija planirana za liječenje (engl. *intent-to-treat*)  
Buprenorfin nije bio uključen u toksikološke analize mokraće.

Ispitivanje PRO-806 imalo je dvije primarne mjere ishoda, od kojih je jedna bila KFD postotka uzoraka mokraće negativnih na nedopuštene opioide u razdoblju od 1. do 24. tjedna u skupini s implantatima Sixmo i skupini koja je primala placebo (1. primarna mjera), a druga KFD postotka uzoraka mokraće koji su bili negativni na nedopuštene opioide od 1. do 24. tjedna u skupini s implantatima Sixmo i i skupini koja je primala placebo uz imputaciju na temelju samoprijavljenih podataka o uporabi nedopuštenih droga (2. primarna mjera).

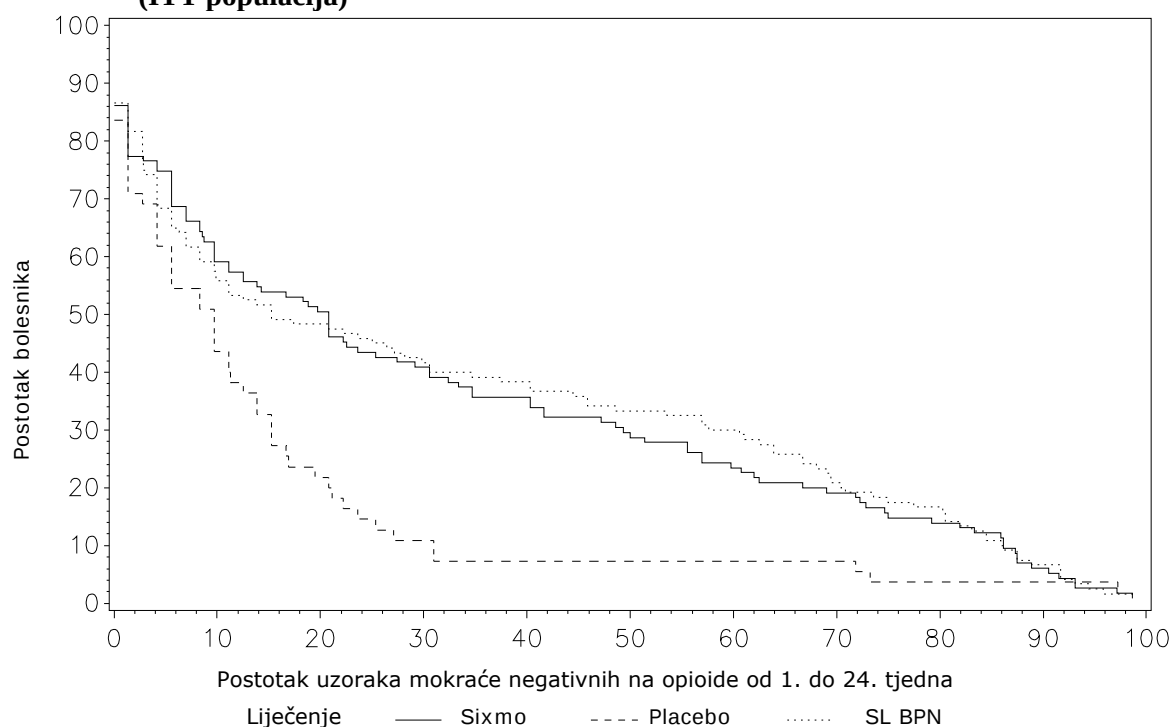
**Tablica 4: Postotak uzoraka mokraće negativnih na opioide od 1. do 24. tjedna, ispitivanje PRO-806 (ITT)**

| Postotak negativnih rezultata | Sixmo<br>N=114    | Placebo<br>N=54  | Sublingvalni buprenorfin<br>N=119 |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------------------|
| Srednja vrijednost (SE)       | 31,21 (2,968)     | 13,41 (2,562)    | 33,48 (3,103)                     |
| CI srednje vrijednosti        | 25,33; 37,09      | 8,27; 18,55      | 27,33; 39,62                      |
| Medijan (raspon)              | 20,28 (0,0; 98,6) | 9,03 (0,0; 97,3) | 16,33 (0,0; 98,6)                 |

CI=raspon pouzdanosti, ITT=planirani za liječenje (engl. *intent-to-treat*), N=broj ispitanika, SE=standardna pogreška

U analizi KFD-a (1. primarna mjera ishoda) opažena je statistički značajna razlika između terapija ( $p<0,0001$ ) i to u korist implantata Sixmo.

**Slika 2: Kumulativna funkcija distribucije postotka uzoraka mokraće negativnih na opioide u razdoblju od 1. do 24. tjedna (1. primarna mjera ishoda), ispitivanje PRO-806 (ITT populacija)**



ITT=populacija planirana za liječenje (engl. intent-to-treat), SL BPN=sublingvalni buprenorfin  
Buprenorfin nije bio uključen u toksikološke analize mokraće.

Rezultati KFD-a za 2. primarnu mjeru ishoda bili su temeljno isti kao i za 1. mjeru ishoda ( $p < 0,0001$ ).

Ključna sekundarna mjera ishoda u ispitivanju PRO-806 bila je razlika u udjelu uzoraka mokraće koji su bili negativni na opioide tijekom 24 tjedna u skupini koja je imala ugrađen Sixmo naspram one koja je primala sublingvalni buprenorfin. Unatoč uporabi skupine koja je na otvoren način primala komparator, ova mjera ishoda smatra se pouzdanom jer se temelji na toksikološkim nalazima mokraće. U ovoj analizi, postotak uzoraka mokraće negativnih na opioide u skupini koja je primala sublingvalni buprenorfin bio je sličan rezultatima u skupini koja je dobila Sixmo (33% naspram 31%), a neinferiornost implantata Sixmo prema sublingvalnom buprenorfinu je dokazana.

U ispitivanjima PRO-805 i PRO-806, 62,0% odnosno 39,5% ispitanika liječenih implantatima Sixmo trebalo je dodatni sublingvalni buprenorfin. Srednja vrijednost doza tjedno u ispitanika liječenih implantatima Sixmo u ispitivanjima PRO-805 i PRO-806 iznosila je 5,16 mg odnosno 3,16 mg, uz relativno nisku srednju vrijednost broja dana uzimanja tjedno od 0,45 odnosno 0,31. U svakom od ta dva ispitivanja, udio ispitanika kojima je bio potreban dodatni sublingvalni buprenorfin bio je značajno viši u skupini koja je dobila placebo nego u skupini koja je dobila Sixmo (90,9% odnosno 66,7% ispitanika, uz srednju vrijednost broja dana uporabe tjedno od 2,17 odnosno 1,27 u ispitivanjima PRO-805 i PRO-806).

Ostanak u liječenju bio je visok u skupinama koje su dobile Sixmo i ispitivanje je dovršilo 65,7% bolesnika u ispitivanju PRO-805 i njih 64,0% u ispitivanju PRO-806.

Većina bolesnika (oko 80%) u oba ispitivanja bila je odgovarajuće liječena pomoću 4 implantata; oko 20% bolesnika trebalo je povećanje doze ugradnjom petog implantata.

U podskupini bolesnika došlo je do lomljenja implantata Sixmo tijekom njihova uklanjanja. Stope lomljenja u ispitivanjima smanjile su se uz korištenje najnovije tehnike i obuke. Uglavnom, ispitivač nije smatrao lomljenje implantata razlogom za zabrinutost u pogledu sigurnosti za bolesnika.

**Tablica 5: Lomljenje implantata Sixmo u dvostruko slijepim ispitivanjima faze 3**

|                                                                    | Najnovija tehnika i obuka |               |               |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|---------------|
|                                                                    | PRO-806                   | PRO-811       | PRO-814       |
|                                                                    | Sixmo<br>N=99             | Sixmo<br>N=78 | Sixmo<br>N=82 |
| <b>Broj (%) slomljenih implantata</b>                              | 71 (17,0%)                | 81 (25,0%)    | 35 (10,7%)    |
| <b>Broj (%) bolesnika sa slomljenim implantatom (implantatima)</b> | 42 (42,4%)                | 38 (48,7%)    | 22 (26,8%)    |

N=broj bolesnika s dostupnim podacima

#### Nebjelačka populacija

Kliničko iskustvo s implantatima Sixmo u nebjelačkih bolesnika trenutno je ograničeno.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sixmo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za terapiju održavanja kod ovisnosti o opioidima (vidjeti dio 4.2).

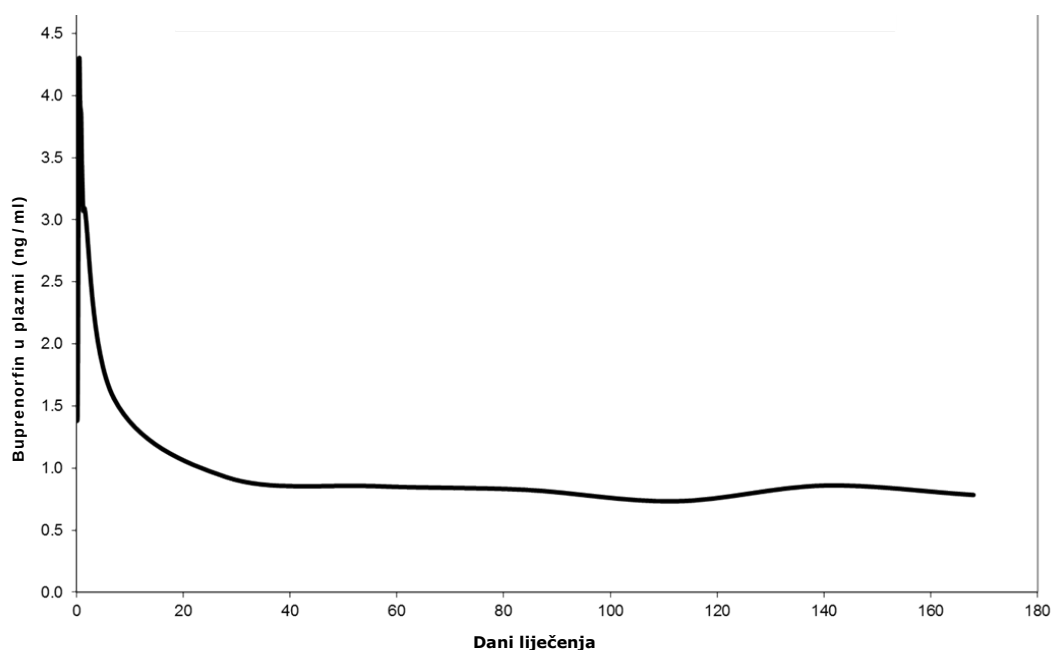
## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Farmakokinetika implantata Sixmo procijenjena je u bolesnika s ovisnošću o opioidima liječenih implantatima Sixmo u ispitivanjima TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 i PRO-811. Prije ulaska u akutno ispitivanje PRO-805, PRO-806, PRO-810 i TTP-400-02-01, ti odrasli bolesnici prethodno nisu bili liječeni i imali su umjerenu do tešku ovisnost o opioidima. U većine je bolesnika heroin bio primarni opioid zlouporabe. Nakon ugradnje implantata Sixmo opažena je početna vršna vrijednost buprenorfina, a medijan  $T_{max}$  nastupio je 12 sati nakon ugradnje. Nakon početne vršne vrijednosti buprenorfina, koncentracije buprenorfina u plazmi sporo su se snižavale i postigle su stanje dinamičke ravnoteže nakon približno 4 tjedna. Srednja vrijednost koncentracije buprenorfina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bila je slična u svim kliničkim ispitivanjima i iznosila je približno 0,5-1 ng/ml (uz dozu 4 implantata), a održala se tijekom približno 20 tjedana (od 4. sve do 24. tjedna) u 24-mjesečnom razdoblju liječenja. U stanju dinamičke ravnoteže bilo je zabilježeno i malo smanjenje koncentracija buprenorfina između 4. i 24. tjedna. Uglavnom, koncentracije su bile usporedive s najnižim koncentracijama buprenorfina kod doze od 8 mg na dan sublingvalnog buprenorfina.

Koncentracije buprenorfina u plazmi nakon implantata Sixmo prikazane su u slici 3. Srednje vrijednosti koncentracija buprenorfina u plazmi do 28. dana temelje se na podacima iz ispitivanja relativne bioraspodjelivosti PRO-810 (u kojem se provodilo intenzivno uzimanje uzoraka za farmakokinetičku analizu), dok su koncentracije nakon 28. dana bile temeljene na objedinjenim podacima iz ispitivanja PRO-805, PRO-806, PRO-807 i PRO-811.

**Slika 3: Koncentracije buprenorfina u plazmi nakon ugradnje implantata Sixmo (koncentracije do 28. dana temelje se na ispitivanju PRO-810, dok se koncentracije nakon 28. dana temelje na ispitivanjima PRO-805, PRO-806, PRO-807 i PRO-811)**



### Distribucija

Približno je 96% buprenorfina vezano za proteine plazme, prvenstveno za alfa i beta globulin.

### Biotransformacija

Buprenorfin prolazi N-dealkilaciju, čime nastaje njegov glavni, farmakološki aktivan metabolit norbuprenorfin, a poslije toga glukuronidaciju. Isprva je pronađeno da se stvaranje norbuprenorfina odvija putem CYP3A4; kasnija ispitivanja pokazala su da je u to uključen i CYP2C8. I buprenorfin i norbuprenorfin mogu dalje prolaziti glukuronidaciju putem UDP-glukuronoziltransferaza.

### Eliminacija

Ispitivanja masene bilance pokazala su da se sav radioaktivno obilježeni buprenorfin otkrio u mokraći (30%) i stolici (69%) prikupljenima do 11. dana nakon doziranja. Gotovo cijelu dozu činili su buprenorfin, norbuprenorfin i dva neidentificirana metabolita buprenorfina. U mokraći su buprenorfin i norbuprenorfin većinom bili u konjugiranom obliku (buprenorfin: 1% slobodan i 9,4% konjugiran; norbuprenorfin: 2,7% slobodan i 11% konjugiran). U stolici su gotovo sav buprenorfin i norbuprenorfin bili u slobodnom obliku (buprenorfin: 33% slobodan i 5% konjugiran; norbuprenorfin: 21% slobodan i 2% konjugiran).

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije buprenorfina iz plazme kreće se u rasponu od 24 do 48 sati.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku implantata Sixmo nije ispitana.

Buprenorfin se opsežno metabolizira u jetri i u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije pronađene su povišene razine u plazmi.

Sixmo je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Eliminacija bubrežima ima relativno malu ulogu (približno 30%) u cjelokupnom klirensu buprenorfina i koncentracije buprenorfina u plazmi nisu bile povišene u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Stoga se u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije prilagodba doze implantata Sixmo ne smatra potrebnom.

#### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja implantata Sixmo nisu uključila bolesnike starije od 65 godina pa se stoga ne preporučuje primjena ovog lijeka u te populacije. Djelotvornost i sigurnost buprenorfina u starijih bolesnika u dobi > 65 godina nisu ustanovljene.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Standardna baterija testova za ispitivanje genotoksičnosti provedena na ekstraktima implantata Sixmo i placebo implantata od etilenvinilacetata (EVA) bila je negativna. Podaci iz literature pokazuju da buprenorfin nema genotoksična svojstva.

Ne sumnja se na kancerogenost buprenorfina na temelju njegove kliničke primjene.

Nema dostupnih objavljenih informacija o mogućem učinku buprenorfina na mušku i žensku plodnost. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost.

Kad su gravidne ženke štakora bile izložene buprenorfinu kroz osmotske minipumpe od 7. dana gestacije nadalje, smanjeno su uzimale hranu i vodu od 7. do 20. dana gestacije. Indeks mortaliteta bio je značajno povećan u skupinama koje su primale buprenorfin. Češće se događala resorpcija ploda i povećao se broj mrtvorodenih. Okočena mladunčad pokazivala je tendenciju manje težine 1. postnatalnog dana u usporedbi s kontrolama. Mladunčad izložena buprenorfinu samo tijekom prenatalnog razdoblja imala je sličnu tjelesnu težinu u usporedbi s kontrolama u prva 3 postnatalna tjedna. Međutim, mladunčad postnatalno izložena opioidima imala je značajno smanjenu tjelesnu težinu. Maternalna izloženost buprenorfinu povećala je perinatalni mortalitet i uzrokovala odgođeno postizanje određenih razvojnih faza u novookočenih štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

etilenvinilacetat kopolimer

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Svaki implantat pakiran je pojedinačno u laminiranu vrećicu od PET/LDPE/Alu/LDPE folije koja se može otvoriti odlijepljivanjem.

Implantacijski set: 4 implantata s 1 aplikatorom

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Uklonjeni implantat sadrži značajnu količinu preostalog buprenorfina.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1369/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Sixmo u promet u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala, uključujući načine priopćavanja, oblike distribucije i sve druge vidove programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurati će da se u svakoj državi članici u kojoj je Sixmo u prometu, svim liječnicima za koje se očekuje da će ugrađivati/uklanjati supkutane implantate Sixmo osigura edukacijski program, s ciljem sprječavanja/minimiziranja važnih utvrđenih rizika za protruziju/(spontanu) ekspulziju implantata, važnih mogućih rizika oštećenja živaca ili krvnih žila tijekom postupka ugradnje uklanjanja te (dislokacije i) migracije/nepronalaženja (dijela) ugrađenog implantata.

Edukacijski program za liječnike, koji se osigurava zajedno sa sažetkom opisa svojstava lijeka, mora uključiti prezentaciju s predavanja (slajdove), detaljni opis svakog koraka licem u lice i uživo

demonstraciju kirurškog zahvata ugradnje i uklanjanja implantata Sixmo. Liječnici također moraju biti obaviješteni o rizicima i komplikacijama ovog postupka (tj. migraciji, protruziji, ekspulziji implantata i oštećenju živaca).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Sixmo u prometu svaki bolesnik kojem se propiše ovaj supkutani implantat dobije od nadležnog liječnika uputu o lijeku i karticu s upozorenjima za bolesnika (koja stane u novčanik) koju će za vrijeme liječenja implantatima Sixmo stalno nositi sa sobom i pokazati je drugim zdravstvenim radnicima prije provođenja bilo kakvog medikamentoznog liječenja / medicinske intervencije. U kartici s upozorenjima za bolesnika mora biti navedeno sljedeće:

- da vlasnik kartice koristi Sixmo (liječenje ovisnosti o opioidima supkutanim implantatom koji sadrži samo buprenorfin i smješten je na unutarnjoj strani nadlaktice)
  - datum(e) ugradnje i uklanjanja implantata nakon šest mjeseci
  - ime nadležnog liječnika i kontakt podaci
  - sigurnosna pitanja povezana s terapijom implantatima Sixmo (tj. moguće životno opasne interakcije s drugim istodobno primijenjenim terapijama)
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Do datuma        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| MOLTeNI-2019-01 – Retrospektivno i prospektivno, opservacijsko (neintervencijsko) kohortno ispitivanje sigurnosti primjene nakon stavljanja u promet radi procjene incidencije lomljenja implantata s buprenorfinom (Sixmo) i komplikacija pri njihovoj ugradnji/uklanjanju u rutinskoj kliničkoj praksi | 4. kvartal 2026. |

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija (set)****1. NAZIV LIJEKA**

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan implantat sadrži 74,2 mg buprenorfina u obliku buprenorfinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: etilenvinilacetat kopolimer

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ****Implantat:**

4 implantata  
1 aplikator za jednokratnu uporabu

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Supkutana primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1369/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Vrećica

**1. NAZIV LIJEKA**

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan implantat sadrži 74,2 mg buprenorfina u obliku buprenorfinklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži: etilenvinilacetat kopolimer

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 implantat

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Supkutana primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/19/1369/001

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

## KARTICA S UPOZORENJIMA ZA BOLESNIKA

Kartica s upozorenjima za bolesnika

- Vlasnik ove kartice liječi se od ovisnosti o opioidima implantatima Sixmo koji sadrže samo buprenorfin.
- Implantati su smješteni potkožno s unutarnje strane nadlaktice.
- Dok traje liječenje, uvijek nosite ovu karticu sa sobom.
- Pokažite ovu karticu liječniku, stomatologu ili kirurgu prije bilo kakvog liječenja ili kirurškog zahvata.
- Obratite se svom liječniku ako osjetite bilo kakve neobične simptome, kao što su problemi s disanjem, ozljeda glave ili povišen tlak u glavi.

### 1. NAZIV LIJEKA

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

### 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti  
Kontakt lokalnog predstavnika

### 3. ROK VALJANOSTI

### 4. BROJ SERIJE

Lot

### 5. DRUGO

Nadležni liječnik (ime i prezime/ kontakt podaci):

Ime i prezime bolesnika:

#### INFORMACIJE O POSTUPKU

Datum ugradnje:

Datum uklanjanja nakon 6 mjeseci:

Mjesto implantata: (nadalaktica: lijeva / desna)

#### VAŽNE INFORMACIJE

Svaki implantat sadrži 74,2 mg buprenorfina u obliku buprenorfiniklorida.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Sixmo 74,2 mg implantat buprenorfin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Sixmo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Sixmo
3. Kako primjenjivati Sixmo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sixmo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Sixmo i za što se koristi

Sixmo sadrži djelatnu tvar buprenorfin, što je vrsta opioidnog lijeka. Primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opioidima u odraslih koji također dobivaju medicinsku, socijalnu i psihološku potporu.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Sixmo

**Nemojte primjenjivati Sixmo:**

- ako ste alergični na buprenorfin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate teške probleme s disanjem
- ako imate jako smanjenu funkciju jetre
- ako imate akutni alkoholizam ili alkoholni delirij uzrokovan ustezanjem od alkohola
- ako uzimate naltrekson ili nalmefen za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opojnim drogama
- ako ste skloni prekomjernom stvaranju tkiva tijekom cijeljenja rana.

Bolesnici koje se ne može pregledati magnetskom rezonancijom (MR) ne smiju primiti Sixmo.

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Sixmo ako imate:

- astmu ili druge probleme s disanjem
- blage ili umjerene probleme s jetrom
- smanjenu bubrežnu funkciju
- ozljedu glave ili druge poremećaje kod kojih može biti povećan tlak unutar glave jer opiodi mogu prouzročiti povišenje tlaka cerebrospinalne tekućine (tekućine koja okružuje mozak i kralježničnu moždinu)
- napadaje u povijesti bolesti
- nizak krvni tlak

- povećanu prostatu ili suženu mokraćnu cijev
  - smanjenu aktivnost štitne žlijezde
  - smanjenu funkciju nadbubrežnih žlijezda, kao što je Addisonova bolest
  - poremećenu funkciju žučovoda
  - opću slabost i slabo zdravlje ili ako ste starije životne dobi
  - u anamnezi imate bolest vezivnog tkiva kao što je sklerodermija jer to može prouzročiti probleme prilikom uklanjanja implantata
  - u anamnezi imate ponavljajuće infekcije uzrokovane bakterijom *Staphylococcus aureus* rezistentnom na meticilin (MRSA)
  - depresiju ili druga stanja koja se liječe antidepresivima.
- Primjena tih lijekova s Sixmo može dovesti do serotoniniskog sindroma, koje je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti „Drugi lijekovi i Sixmo”).

#### **Važni aspekti koje treba uzeti u obzir tijekom liječenja:**

- **Omamljenost** se može opojaviti osobito u prvom tjednu nakon ugradnje. Pogledajte „Upravljanje vozilima i strojevima“.
- Liječnik Vam treba pregledati **mjesto ugradnje** zbog mogućih infekcija i problema s ranom:
  - jedan tjedan nakon ugradnje implantata i
  - najmanje jedanput mjesečno nakon toga.
- **Infekcija** se može razviti **na mjestu ugradnje ili uklanjanja** implantata. Pretjerano dodirivanje implantata ili mjesta ugradnje neposredno nakon ugradnje može povećati šansu za infekciju. Ako Vam se pojave ikakvi znakovi infekcije (kao što su crvenilo ili upala) na mjestu ugradnje ili uklanjanja, odmah obavijestite liječnika.
- U slučaju nepravilne ugradnje ili kao posljedica infekcije, **implantat** nakon ugradnje **može izviriti** iz ruke. Ako se to dogodi, nemojte ga pokušavati sami ukloniti jer to može biti vrlo opasno, nego se odmah javite liječniku.
- Ako **implantat** nakon ugradnje **bude istisnut van**, poduzmite sljedeće korake:
  - Čim prije zakažite pregled kod liječnika koji je ugradio implantate.
  - Stavite implantat u staklenku s poklopcem. Spremite je na sigurno mjesto izvan dohvata drugih, osobito djece. Donesite je liječniku koji je ugradio implantate kako bi mogao utvrditi je li izbačen cijeli implantat.

Napomena: buprenorfin može uzrokovati tešku depresiju disanja s mogućim smrtnim ishodom (nedostatkom daha ili prestankom disanja) u djece koja mu nehotice budu izložena.

  - Liječnik će Vas pratiti do zamjene implantata kako bi mogao procijeniti simptome ustezanja.
- Nakon ugradnje implantata Sixmo **izbjegavajte pomicati implantate** ispod kože ili se jako udebljati jer to može otežati pronalaženje mjesta na kojem se nalaze implantati.
- **Pogrešna primjena i zlouporaba:** Zlouporaba buprenorfina može dovesti do predoziranja i smrti. Taj se rizik povećava kad se istodobno uzimaju alkohol ili druga sredstva.
- Ovaj lijek može uzrokovati **ovisnost**, ali u manjoj mjeri nego druga sredstva, poput morfina. Ako se prestanete liječiti implantatima Sixmo, liječnik će Vas pratiti zbog mogućih **simptoma ustezanja** (kao što su znojenje, osjećaj vrućine i hladnoće).
- Zabilježen je određeni broj smrtnih slučajeva zbog **depresije disanja** u osoba koje su bile na buprenorfinu. To se događa osobito kad se dodatno uzimaju alkohol, drugi opiodi ili određeni lijekovi za smirenje, spavanje ili opuštanje mišića. Buprenorfin može uzrokovati probleme s disanjem koji mogu dovesti do smrti u osoba koje nisu ovisne ili u djece. Sixmo treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s astmom ili drugim problemima s disanjem.
- Za vrijeme primjene buprenorfina zabilježeno je **oštećenje jetre**, uključujući zatajenje jetre. To može biti povezano s već smanjenom jetrenom funkcijom i intravenskim uzimanjem droga. U slučaju sumnje na probleme s jetrom, liječnik će Vam provesti pretrage kako bi odlučio treba li prekinuti liječenje.
- Za vrijeme liječenja implantatima Sixmo mogu nastati situacije u kojima će Vam biti potrebno **liječenje bola ili anestezija**. U takvim slučajevima upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

- Tvari poput buprenorfina mogu uzrokovati **suženje zjenica, promjenu razine svijesti** ili promjenu načina na koji **osjećate bol**.
- Tvari poput buprenorfina mogu uzrokovati iznenadni pad **krvnog tlaka**, što uzrokuje omaglicu kod brzog ustajanja.

## Djeca i adolescenti

Sixmo se ne preporučuje u djece mlađe od 18 godina.

## Bolesnici stariji od 65 godina

Sixmo se ne preporučuje u bolesnika u dobi iznad 65 godina.

## Drugi lijekovi i Sixmo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

**Nemojte primjenjivati ovaj lijek** i recite liječniku ako uzimate lijekove za liječenje ovisnosti kao što su:

- naltrekson
- nalmefen

Oni mogu blokirati učinke buprenorfina i prouzročiti naglu pojavu dugotrajnih, jakih simptoma ustezanja (pogledajte također dio 2. „Nemojte primjenjivati Sixmo“)

**Obavijestite liječnika** tijekom liječenja implantatima Sixmo prije nego što uzmete:

- benzodiazepine (primjenjuju se za smirenje, spavanje ili opuštanje mišića), kao što su diazepam, temazepam ili alprazolam. Ta kombinacija može dovesti do smrti zbog depresije disanja. Stoga te lijekove uzimajte tijekom liječenja implantatima Sixmo samo prema savjetu liječnika i u propisanoj dozi.
- gabapentinoide (primjenjuju se za liječenje epilepsije i neuropatskog bola): gabapentin i pregabalin. Uzimanje prevelike količine gabapentinoida može dovesti do smrti zato što oba lijeka mogu prouzročiti vrlo sporo i plitko disanje (respiratornu depresiju). Morate primjenjivati dozu koju Vam je propisao liječnik.
- druge lijekove koji izazivaju pospanost, smanjuju budnost i zbog kojih je opasno upravljati vozilima i strojevima:
  - druge opioide poput metadona, određenih analgetika i lijekova protiv kašlja
  - antidepresive (primjenjuju se za liječenje depresije)
  - antihistaminike (primjenjuju se za liječenje alergijskih reakcija, poremećaja spavanja, prehlade; ili za sprječavanje i liječenje mučnine i povraćanja)
  - barbiturate (primjenjuju se za liječenje epilepsije ili za sedaciju), kao što su fenobarbital ili sekobarbital
  - određene anksiolitike koji ne spadaju u skupinu benzodiazepina (primjenjuju se za liječenje anksioznosti)
  - neuroleptike (primjenjuju se za liječenje mentalnih ili anksioznih poremećaja, sa sedativnim učincima)
  - klonidin (liječnik koji se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka i visokog očnog tlaka)
- opioidne analgetike, kao što je morfin. Ti lijekovi neće ispravno djelovati kad se uzimaju zajedno s implantatima Sixmo i mogu povećati rizik od predoziranja.
- lijekove koji mogu pojačati učinke ovog lijeka:
  - antiretrovirusne lijekove (primjenjuju se za liječenje HIV-infekcije), kao što su ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir
  - određene antimikotike (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija, poput genitalnih infekcija uzrokovanih gljivicom kandidom), kao što su ketokonazol, itrakonazol, flukonazol
  - makrolidne antibiotike (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija), kao što su klaritromicin, eritromicin, troleandomicin

- nefazodon (lijek za liječenje depresije)
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih poremećaja, kao što su verapamil, diltiazem, amiodaron
- aprepitant (lijek za sprječavanje mučnine i povraćanja)
- inhibitore monoaminooksidaze (primjenjuju se za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti), kao što su fenelzin, izokarboksazid, iproniazid i tranilcipromin
- lijekove koji mogu smanjiti učinke ovog lijeka:
  - lijekove za liječenje epilepsije i drugih bolesti, kao što su fenobarbital, karbamazepin, fenitoin
  - rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze ili određenih drugih infekcija)
- antidepresive kao što su moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ili trimipramin. Ti lijekovi mogu imati interakciju s Sixmo i mogu Vam se pojaviti simptomi kao što su nehotične ritmičke kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznemirenost (agitaciju), halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje (tremor), pretjerane reflekse, povećanu napetost mišića, tjelesnu temperaturu iznad 38 °C. Obratite se liječniku u slučaju takvih simptoma.

### **Sixmo s hranom, pićem i alkoholom**

- Nemojte piti alkohol za vrijeme liječenja implantatima Sixmo jer to pojačava sedacijski učinak (pogledajte također dio 2. „Važni aspekti koje treba uzeti u obzir tijekom liječenja“).
- Izbjegavajte sok od grejpfruta radi sprječavanja mogućih nuspojava.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **trudnoća**  
Sixmo se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.  
Kad se primjenjuje tijekom trudnoće, osobito tijekom kasne trudnoće, buprenorfin može u novorođenčeta uzrokovati simptome ustezanja, uključujući probleme s disanjem. To se može pojaviti nekoliko dana nakon rođenja.
- **dojenje**  
Nemojte dojit tijekom liječenja implantatima Sixmo jer buprenorfin prelazi u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Buprenorfin može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada strojevima; osobito tijekom prvih 24-48 sati do jednog tjedna od ugradnje implantata. Možete osjećati omaglicu, oamamljenost i smanjenu budnost.

Nemojte voziti ili obavljati opasne radnje dok ne budete sigurni da Vam Sixmo ne smanjuje sposobnost obavljanja takvih radnji.

## **3. Kako primjenjivati Sixmo**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Sixmo implantate mora ugraditi i ukloniti, a bolesnika pratiti liječnik koji je upoznat s postupkom i ima iskustva u liječenju ovisnosti o opioidima.

## Prije primjene implantata Sixmo

Morate biti na stabilnoj dozi buprenorfina između 2 i 8 mg na dan, koja se daje pod jezik. To mora trajati najmanje 30 dana i o tome će odlučiti liječnik.

Primjena buprenorfina koji se daje pod jezik prekinut će se 12-24 sata prije ugradnje implantata Sixmo.

## Liječenje implantatima Sixmo

Jedna doza sastoji se od **4 implantata**.

Prije ugradnje implantata Sixmo liječnik će Vam dati lokalni anestetik da bi umrtvio to područje. Zatim će ugraditi implantate pod kožu s unutarnje strane nadlaktice.

Nakon ugradnje implantata liječnik će staviti sterilnu gazu s kompresijskim zavojem da bi smanjio podljev. Kompresijski zavoj možete ukloniti nakon 24 sata, a flaster nakon pet dana. Tijekom prva 24 sata, a poslije po potrebi, na ruku stavljajte hladni oblog svaka dva sata i držite ga 40 minuta.

Liječnik će vam također dati karticu s upozorenjima za bolesnika na kojoj su navedeni

- mjesto i datum ugradnje
- datum kada najkasnije implantat mora biti uklonjen

Čuvajte tu karticu na sigurnom mjestu jer će informacije na kartici olakšati izvođenje uklanjanja.

Liječnik će pregledati mjesto ugradnje tjedan dana nakon ugradnje implantata, a nakon toga najmanje jedanput mjesečno zbog moguće pojave:

- znakova infekcije ili nekih problema s cijeljenjem rane
- znakova da implantat izlazi iz kože

Otiđite na svaki od ovih potrebnih pregleda. Odmah obavijestite liječnika ako mislite da imate infekciju na mjestu implantata ili ako implantat počne izlaziti iz kože.

Ako osjećate da su Vam potrebne dodatne doze buprenorfina, odmah se obratite liječniku.

## Uklanjanje implantata Sixmo

Implantati Sixmo namijenjeni su tome da tijekom **6 mjeseci** od ugradnje osiguravaju neprekidnu isporuku buprenorfina. Uklanja ih liječnik na kraju tih šest mjeseci.

Implantate smije ukloniti samo liječnik koji poznaje postupak. Ako se ne može utvrditi mjesto na kojem se nalaze implantati, liječnik se može poslužiti ultrazvukom ili vrstom slikovnog pregleda pod nazivom magnetska rezonancija (MR).

Nakon uklanjanja implantata, liječnik će staviti sterilnu gazu s kompresijskim zavojem da bi smanjio podljev. Kompresijski zavoj možete ukloniti nakon 24 sata, a flaster nakon pet dana. Tijekom prva 24 sata, a poslije po potrebi, na ruku stavljajte hladni oblog svaka dva sata i držite ga 40 minuta.

## Ponovno liječenje implantatima Sixmo

Kad istekne razdoblje od prvih 6 mjeseci liječenja može se ugraditi novi komplet implantata Sixmo nakon što se izvade stari implantati, po mogućnosti istog dana. Novi implantati bit će ugrađeni u drugu ruku.

Ako se drugi komplet implantata ne ugradi istog dana kad se uklonio prethodni komplet: Preporučuje se primijeniti dozu između 2 i 8 mg buprenorfina dnevno, pod jezik, do ponovnog liječenja implantatima. Tu primjenu treba prekinuti 12-24 sata prije ugradnje sljedećeg kompleta implantata.

Nemojte propustiti nijedan termin kod svog liječnika.

Nemojte prekinuti liječenje a da niste provjerili s liječnikom koji Vas liječi smijete li to učiniti. Ako želite prekinuti liječenje implantatima Sixmo, upitajte liječnika kako to učiniti. Prekid liječenja može uzrokovati simptome ustezanja.

#### **Ako imate više implantata Sixmo nego što Vam je potrebno**

U nekim slučajevima, doza isporučena iz implantata može biti viša od one koja Vam je potrebna. Simptomi predoziranja uključuju:

- sužene zjenice
- sedaciju
- nizak krvni tlak
- otežano disanje, usporeno disanje.

U najgorem slučaju, to može dovesti do prestanka disanja, zatajenja srca i smrti.

Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave gore navedeni simptomi ili otidite u najbližu bolnicu i ponesite sa sobom ovu uputu o lijeku i Vašu karticu s upozorenjima za bolesnika. Nemojte sami pokušavati ukloniti implantate jer to može biti jako opasno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć** ako imate nuspojave kao što su:

- bol u ruci koja nalikuje grčevima, oticanje ruke, crvenkasta ili plavičasta boja kože, slabost ili nemogućnost micanja ruke. To mogu biti znakovi krvnog ugruška zbog nepravilne ugradnje implantata.
- otežano disanje ili omaglica, oticanje vjeda, lica, jezika, usana, grla ili šaka, osip ili svrbež osobito cijelog tijela. To mogu biti znakovi alergijske reakcije opasne za život.

Druge nuspojave mogu nastati sljedećom učestalošću:

**Često**, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- zatvor, mučnina, povraćanje, proljev
- drugi želučani i crijevni poremećaji, poremećaj zubiju
- bol, kao što je bol u trbuhu, bol u kostima, bol u mišićima, bol u prsnom košu, glavobolja
- omaglica, omamljenost
- nesanica, tjeskoba, neprijateljsko ponašanje, nervoza
- mentalno stanje karakterizirano sumanutim mislima i iracionalnošću
- visoki krvni tlak, osjećaj lupanja srca
- nesvjestica
- proširene zjenice
- navale vrućine, modrice, širenje krvnih žila
- sindrom ustezanja, kao što je znojenje, osjećaj vrućine i hladnoće
- umor, zimice, slabost, povećan tonus mišića
- infekcija, kao što je virusna infekcija (npr. gripa)
- kašalj, nedostatak zraka
- upala dišnih puteva u plućima, grla ili sluznice nosa
- pojačano znojenje, loše osjećanje
- smanjeni apetit
- povišene razine jetrenog enzima alanin aminotransferaze na krvnim pretragama

- reakcije na mjestu implantata
  - bol, svrbež
  - reakcije na mjestu ugradnje povezane s postupkom, kao što je bol tijekom postupka ugradnje
  - modrice, crvenilo kože, ožiljak
  - krvarenje

**Manje često,** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- suha usta, vjetрови, probavne smetnje, krvava stolica
- migrena, tremor (nevoljno drhtanje)
- prekomjerna pospanost
- neuobičajeni osjeti kao što su bockanje, trnci, žmarci i svrbež
- snižena razina svijesti
- poremećaj spavanja, ravnodušnost
- depresija, euforija
- smanjena seksualna želja, smanjen doživljaj orgazma
- nemir, uzbuđenje, razdražljivost, abnormalne misli
- ovisnost
- smanjen osjet dodira ili osjetljivost na podražaj
- vrućica, osjećaj hladnoće, nelagoda
- oticanje, uključujući oticanje tkiva na rukama, nogama ili licu prouzročeno prekomjernom tekućinom
- grčevi mišića, nelagoda u udovima
- bol u mišićima i kostima, vratu, udovima, zglobovima
- bol i poremećena funkcija žvakačih mišića i zglobova pod nazivom sindrom temporomandibularnog zgloba
- depresija disanja, zijevanje
- celulitis, infekcija kože, gnojni čir
- komplikacije s tonzilama
- osip, pustulozni osip, kožna lezija
- hladan znoj, suha koža
- sitna krvarenja pod kožom
- promjene na krvnim pretragama
  - povišene razine enzima: aspartat aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze, laktat dehidrogenaze u krvi, lipaze, amilaze
  - snižene razine enzima: alkalne fosfataze
  - povišena razina bikarbonata
  - povišena razina bilirubina – žute tvari koja nastaje razgradnjom krvnog pigmenta
  - povišena razina glukoze
  - snižena razina kolesterola
  - sniženi hematokrit – postotak volumena krvi koji otpada na krvne stanice
  - sniženi hemoglobin – pigment u crvenim krvnim stanicama, povišena srednja vrijednost staničnog hemoglobina
  - povećan broj određenih bijelih krvnih stanica: monocita, neutrofila
  - sniženi broj stanica: krvnih pločica, crvenih krvnih stanica, limfocita
- poremećena srednja vrijednost volumena crvenih krvnih stanica
- povišena ili snižena tjelesna težina, uključujući neuobičajeno dobivanje na težini
- dehidracija, pojačan apetit
- bolne menstruacije, erektilna disfunkcija
- iscjedak iz oka, zamagljen vid, poremećaj suzenja
- usporen rad srca, poremećen srčani ritam koji počinje u srčanim pretklijetkama
- otežan početak mokrenja, urinarna urgencija (neodgodiv poriv na mokrenje), češće mokrenje malih količina mokraće
- infekcija mokraćnih putova
- vulvovaginalna gljivična infekcija

- bolest limfnih čvorova
- nedostatak jedne vrste bijelih krvnih stanica pod nazivom neutrofili
- komplikacija nakon postupka
- pomicanje, pucanje ili izbacivanje jednog ili više implantata
- ponovno otvaranje zatvorene rane
- reakcije na mjestu implantata
  - infekcija, uključujući infekciju rane
  - osip, ožiljak
  - usporeno cijeljenje
  - otečeno područje s gnojnim sadržajem

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Sixmo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. U slučaju da implantat nakon ugradnje izađe van kroz kožu, stavite ga u staklenku s poklopcem i čuvajte ga podalje od drugih (pogledajte također dio 2.).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Sixmo sadrži**

- Djelatna tvar je buprenorfin.  
Jedan implantat sadrži 74,2 mg buprenorfina u obliku buprenorfinklorida.
- Drugi sastojak je etilenvinilacetat kopolimer.

### **Kako Sixmo izgleda i sadržaj pakiranja**

Sixmo je bijeli/gotovo bijeli do blijedožuti implantat u obliku štapića, duljine 26,5 mm i promjera 2,4 mm.

Sixmo je pakiran u kutiji. Sastoji se od četiri implantata pojedinačno pakirana u vrećice od laminirane folije i jednog zasebno pakiranog sterilnog aplikatora za jednokratnu uporabu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

## **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Ugradnja i uklanjanje implantata Sixmo moraju se provesti u okruženju koje omogućuje ugradnju pod aseptičkim uvjetima, gdje bolesnik može ležati na leđima. Liječniku se preporučuje da sjedi tijekom cijelog postupka ugradnje, tako da sa strane može jasno vidjeti mjesto ugradnje i pomicanje igle neposredno ispod kože.

Ovaj postupak smije provoditi samo liječnik obučan za ugradnju implantata Sixmo, koristeći samo aplikator implantata, uz dostupan preporučeni lokalni anestetik. Za ugradnju sva četiri implantata koristi se jedan aplikator. Implantati koji se ugrade dublje nego supkutano (duboka ugradnja) možda se neće moći napipati, što može otežati utvrđivanje mjesta na kojem se nalaze i njihovo uklanjanje. Ako se implantati ugrade duboko, moguć je nastanak neurovaskularne ozljede. Kod bolesnika koji se vraćaju zbog sljedećeg ciklusa liječenja implantatima Sixmo potrebno je napraviti pripreme i za uklanjanje i za ugradnju implantata Sixmo kod istog dolaska. Uklonjeni implantat sadrži značajnu količinu preostalog buprenorfina. Njime je potrebno rukovati uz odgovarajuće mjere sigurnosti i na odgovoran ga način ispravno zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

### **Glavne upute za ispravnu ugradnju**

Uspješna primjena i kasnije uklanjanje implantata Sixmo temelji se na ispravnoj i pažljivo provedenoj supkutanoj ugradnji implantata u skladu s uputama. Ispravno ugrađeni implantati su oni postavljeni pomoću aplikatora implantata neposredno ispod kože, oko 80 do 100 mg (8-10 cm) iznad medijalnog epikondila, u sulkusu između bicepsa i tricepsa na unutarnjoj strani nadlaktice. Implantate treba rasporediti u obliku lepeze najmanje 5 mm od incizije i implantati moraju biti opipljivi nakon ugradnje. Što implantati budu postavljeni bliže jedan drugom u vrijeme ugradnje, to će ih biti lakše ukloniti.

### **Oprema za supkutanu ugradnju implantata Sixmo**

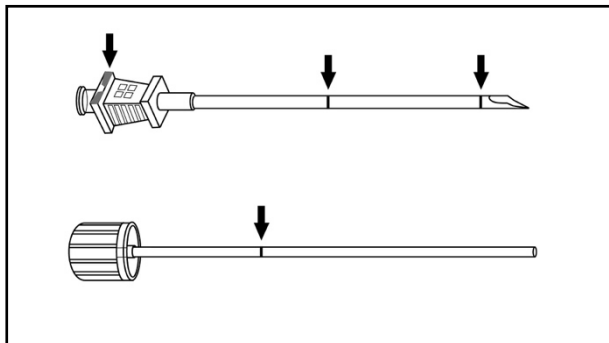
Za ugradnju implantata u aseptičkim uvjetima potrebna je sljedeća oprema:

- stol za pregled da bolesnik može leći
- kolica za instrumente pokrivena sterilnom prekrivkom
- odgovarajuće osvjetljenje, poput čeone svjetiljke
- sterilna prekrivka s otvorom
- sterilne rukavice od lateksa, bez talka
- alkoholni tupfer
- kirurški marker
- antiseptička otopina, kao što je klorheksidin
- lokalni anestetik, kao što je 1%-tni lidokain s adrenalinom 1:100 000
- štrcaljka od 5 ml s iglom od 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- kirurška pinceta po Adsonu
- skalpel oštrice br.15
- tanka samoljepiva kirurška traka širine oko 6 mm (leptirasta traka)
- sterilna gaza dimenzija 100×100 mm
- flasteri

- kompresijski zavoj širine približno 8 cm
- tekuće ljepilo
- 4 implantata Sixmo
- 1 aplikator implantata

Aplikator implantata (za jednokratnu uporabu) i njegovi dijelovi prikazani su na slici 1.

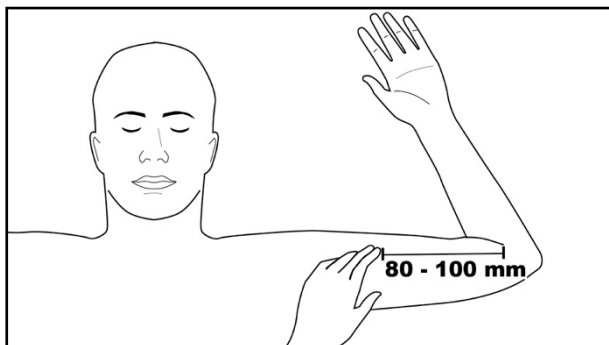
Slika 1



### Upute za supkutanu ugradnju implantata Sixmo

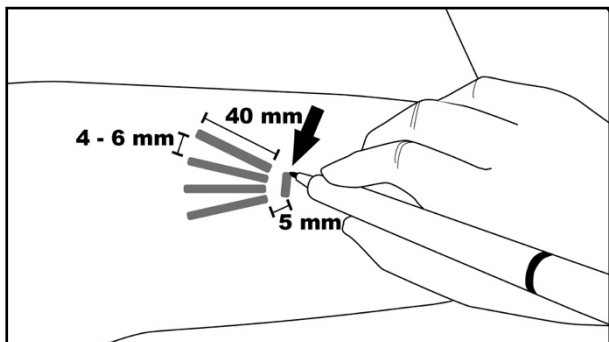
**Korak 1:** Bolesnik mora ležati na leđima, a ruka u koju će se ugraditi implantat mora biti savijena u laktu i rotirana prema van, tako da mu šaka bude pozicionirana pokraj glave. Pronađite mjesto ugradnje, koje se nalazi na unutarnjoj strani nadlaktice, oko 80-100 mm (8-10 cm) iznad medijalnog epikondila, u sulkusu između bicepsa i tricepsa. Mjesto ugradnje lakše će se prepoznati ako bolesnik napne biceps (slika 2).

Slika 2



**Korak 2:** Obrišite mjesto ugradnje alkoholnim tupferom. Označite mjesto ugradnje kirurškim markerom. Implantati se uvode kroz malu supkutanu inciziju od 2,5 do 3 mm. Označite mjesta kanalića u koje će se ugraditi svaki pojedini implantat tako što ćete nacrtati 4 crte, svaku duljine 40 mm. Implantati će biti postavljeni u razmaku od 4 do 6 mm i raspoređeni u obliku uske lepeze koja se širi prema ramenu (slika 3).

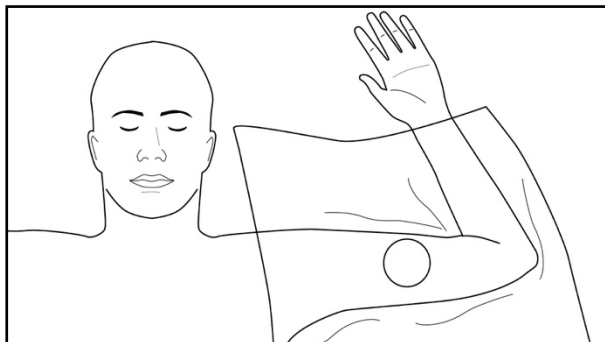
Slika 3



**Korak 3:** Navucite sterilne rukavice i provjerite funkciju aplikatora implantata tako što ćete izvaditi opturator iz kanile i onda ga vratiti i pričvrstiti. Očistite mjesto ugradnje antiseptičkom otopinom, kao što je klorheksidin. Nemojte tapkanjem sušiti ili brisati to mjesto.

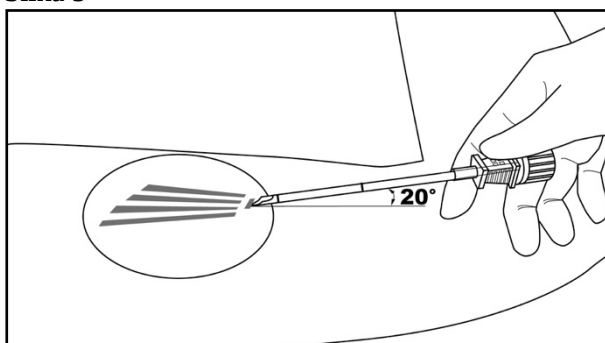
Prekrijte ruku bolesnika sterilnom prekrivkom s otvorom (slika 4). Anestezirajte područje ugradnje na mjestu incizije i neposredno ispod kože, duž planiranih kanalića ugradnje, ubrizgavanjem 5 ml 1%-tnog lidokaina s adrenalinom 1:100 000. Nakon što utvrdite da je nastupila odgovarajuća i učinkovita anestezija, napravite plitku inciziju duljine 2,5-3 mm na mjestu označenom kao mjesto incizije.

Slika 4



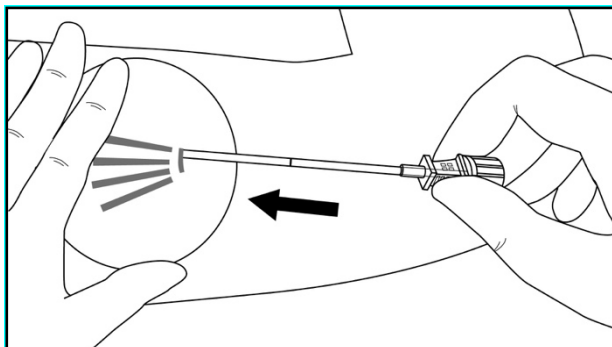
**Korak 4:** Podignite rub otvora incizije kirurškom pincetom. Povlačeći kožu na suprotnu stranu, uvedite vršak aplikatora pod malim kutom (ne većim od 20 stupnjeva) u potkožni prostor (dubine 3-4 mm ispod kože), tako da urezana oznaka za zaustavljanje na držaču kanile gleda prema gore i da je vidljivo kako je opturator potpuno pričvršćen u kanili (slika 5).

Slika 5



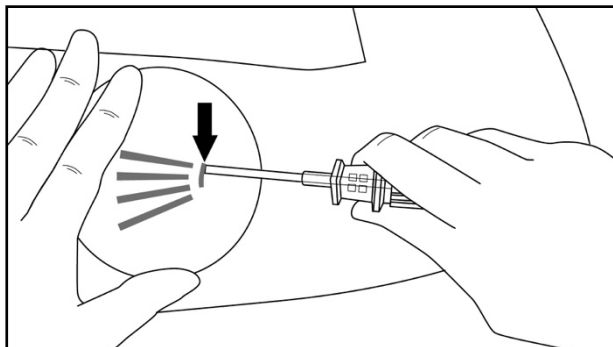
**Korak 5:** Spustite aplikator u vodoravni položaj; podignite kožu vrškom aplikatora, ali neka kanila ostane u potkožnom vezivnom tkivu (slika 6).

Slika 6

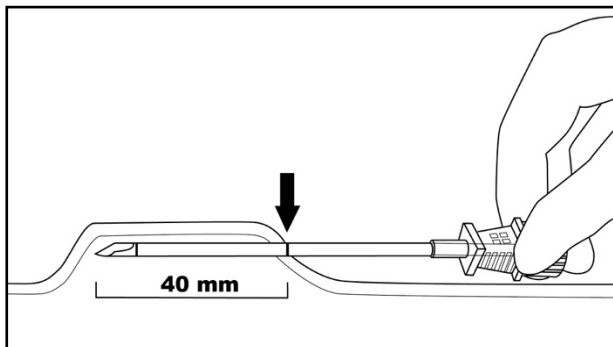


**Korak 6:** Dok podižete kožu, nježno uvodite aplikator supkutano duž oznaka za kanaliće na koži. Zaustavite se čim proksimalna oznaka na kanili nestane ispod ruba incizije (slike 7 i 8).

Slika 7

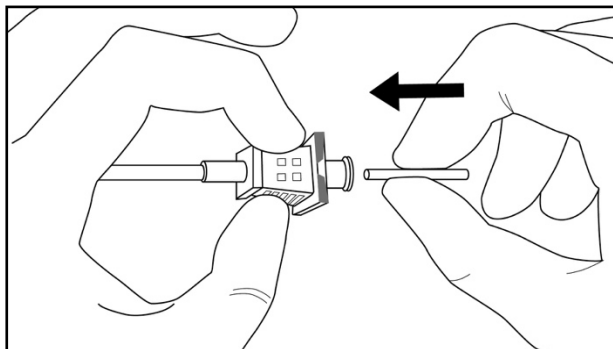


Slika 8

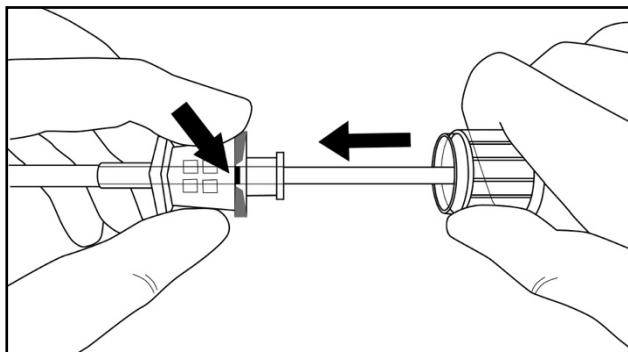


**Korak 7:** Dok držite kanilu na mjestu postavljanja, oslobodite i izvucite opturator. Umetnite jedan implantat u kanilu (slika 9), ponovno uvedite opturator i nježno ga potisnite prema naprijed (treba se osjetiti slabi otpor) dok linija za zaustavljanje na opturatoru ne dođe u ravninu s urezanom oznakom za zaustavljanje na držaču kanile, što označava da se implantat sada nalazi na vršku (slika 10). **Nemojte pomoću opturatora na silu potiskivati implantat iza kraja kanile.** Kad je implantat ispravno postavljen, između incizije i implantata treba biti najmanje 5 mm.

Slika 9

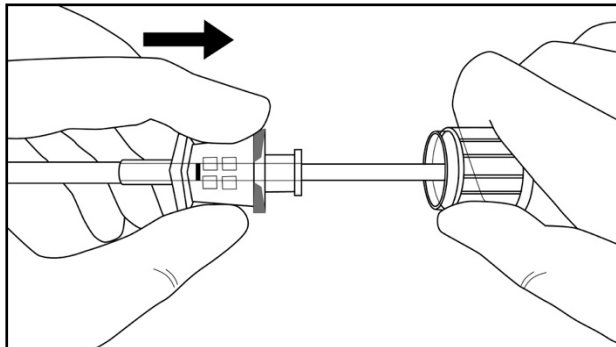


Slika 10

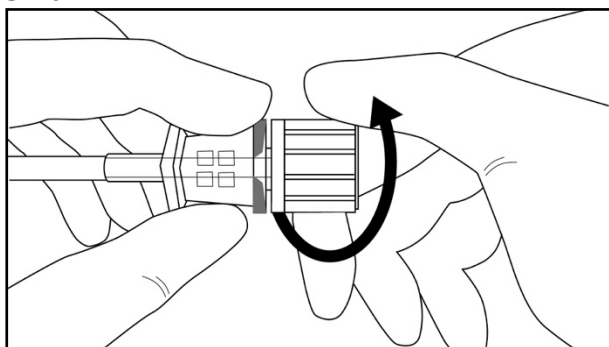


**Korak 8:** Dok držite opturator na istom mjestu na ruci, povucite kanilu unatrag duž opturatora, ostavljajući implantat na mjestu (slika 11). **Napomena: Nemojte potiskivati opturator.** Povlačite kanilu sve dok ne bude ispunjena opturatorom, a zatim zakrenite opturator u smjeru kazaljke na satu da se pričvrsti za kanilu (slika 12). Sada aplikator, s urezanom oznakom koja gleda prema gore, izvlačite sve dok u otvoru incizije ne ugledate distalnu oznaku na kanili (oštri vrh ostaje u supkutanom prostoru).

Slika 11

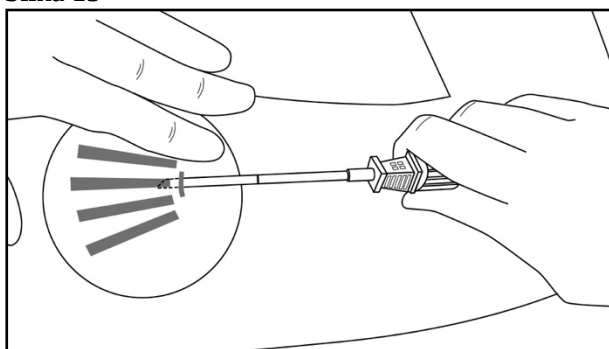


Slika 12



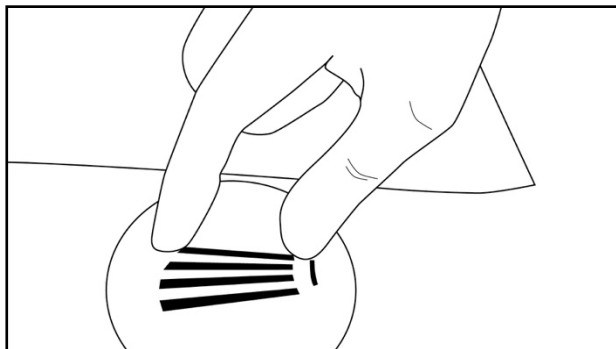
**Korak 9:** Dok prethodno umetnuti implantat držite kažiprstom na mjestu, podalje od oštrog vrška, preusmjerite aplikator prema sljedećoj oznaci za kanalić (slika 13). Za ugradnju preostala tri implantata kroz istu inciziju slijedite korake 6 do 9.

Slika 13



**Korak 10:** Neposredno nakon ugradnje provjerite prisutnost svakog implantata (duljine 26,5 mm) palpacijom ruke bolesnika, kako je prikazano na slici 14. Ako ne možete napipati svaki od četiri implantata ili niste sigurni jesu li tu, upotrijebite druge metode da biste potvrdili prisutnost implantata.

Slika 14



**Korak 11:** Po potrebi primijenite pritisak na mjesto incizije tijekom približno pet minuta. Obrišite mjesto incizije. Nanesite tekuće ljepilo na rubove kože i ostavite da se osuši prije zatvaranja incizije tankom samoljepivom trakom širine oko 6 mm (leptirasta traka). Mjesto incizije prekrijte malim flasterom. Stavite kompresijski zavoj sa sterilnom gazom kako biste smanjili nastanak modrice. Bolesniku dajte uputu da ukloni kompresijski zavoj nakon 24 sata, a flaster nakon tri do pet dana te da tijekom prva 24 sata stavlja hladni oblog na ruku svaka dva sata i drži ga 40 minuta, a poslije po potrebi.

**Korak 12:** Ispunite karticu s upozorenjima za bolesnika i dajte je bolesniku. Također skenirajte i unesite podatke o postupku ugradnje implantata u zdravstveni karton bolesnika. Bolesniku savjetujte kako da ispravno njeguje mjesto ugradnje.

#### Upute za utvrđivanje mjesta implantata prije njihova uklanjanja

Palpacijom utvrdite mjesto na kojem se nalaze implantati. **Implantati koji se ne mogu palpirati moraju biti locirani prije pokušaja uklanjanja.** U slučaju da se implantati ne mogu napipati, njihovo uklanjanje treba provesti pod kontrolom ultrazvuka (nakon što se utvrdi gdje se nalaze). Pogodne metode za utvrđivanje mjesta gdje se nalaze implantati uključuju ultrazvuk s linearnom sondom visoke frekvencije (10 MHz ili veće) ili, u slučaju da ultrazvuk ne bude uspješan, slikovni prikaz magnetskom rezonancijom (MR). Implantati Sixmo nisu radiološki neprozirni pa se ne vide na rendgenskim ili CT snimkama. Eksplorativni kirurški zahvat bez poznavanja točnog mjesta svih implantata nikako se ne preporučuje.

#### Oprema za uklanjanje implantata Sixmo

Implantate treba ukloniti u aseptičkim uvjetima, za što je potrebna sljedeća oprema:

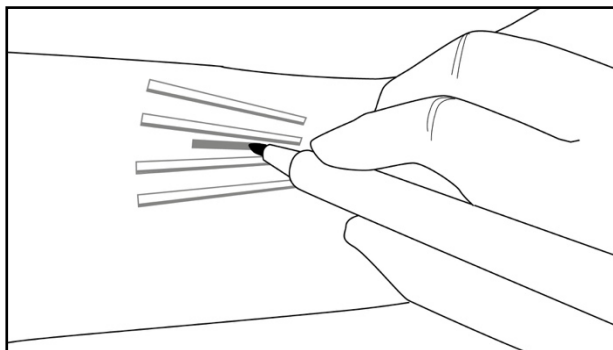
- stol za pregled da bolesnik može leći
- kolica za instrumente pokrivena sterilnom prekrivkom
- odgovarajuće osvjetljenje, poput čelone svjetiljke
- sterilne prekrivke s otvorom
- sterilne rukavice od lateksa, bez talka
- alkoholni tupfer
- kirurški marker
- antiseptička otopina, kao što je klorheksidin
- lokalni anestetik, kao što je 1%-tni lidokain s adrenalinom 1:100 000
- štrcaljka od 5 ml s iglom od 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- kirurška pinceta po Adsonu
- hvataljka po Mosquitu
- dvije hvataljke *X-plant* (vazektomijske fiksacijske hvataljke s promjerom prstena od 2,5 mm)
- iris škarice
- iglodržač
- skalpel oštrice br.15
- sterilno ravnalo
- sterilna gaza dimenzija 100×100 mm

- flaster
- kompresijski zavoj širine oko 8 cm
- kirurški konac, kao što je 4-0 Prolene™ s kirurškom iglom FS-2 (može biti resorptivni)

### Upute za uklanjanje implantata Sixmo

**Korak 13. korak:** Bolesnik mora ležati na leđima, a ruka u koju će se ugraditi implantat mora biti savijena u laktu i rotirana prema van, tako da mu šaka bude pozicionirana pokraj glave. Ponovno palpacijom provjerite mjesto na kojem se nalaze implantati. Obrišite mjesto uklanjanja alkoholnim tupferom prije nego što nacrtate oznake na koži. Kirurškim markerom označite mjesto na kojem se nalaze implantati i mjesto incizije. Inciziju treba napraviti paralelno s osi ruke, između drugog i trećeg implantata, kako bi se pristupilo supkutanoj prostoru (slika 15).

Slika 15



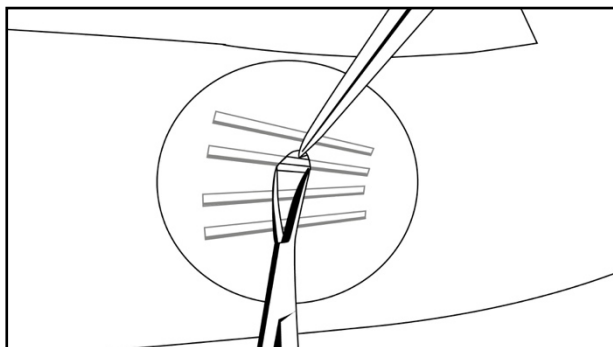
**Korak 14:** Navucite sterilne rukavice. Primjenom aseptične tehnike, položite sterilne instrumente na sterilnu površinu kolica za instrumente. Očistite mjesto uklanjanja implantata antiseptičkom otopinom, kao što je klorheksidin. Nemojte tapkanjem sušiti ili brisati to mjesto. Prekrijte ruku bolesnika sterilnom prekrivkom s otvorom. Anestezirajte mjesto incizije i potkožno tkivo u kojem se nalaze implantati (na primjer, ubrizgavanjem 5-7 ml 1%-tnog lidokaina s adrenalinom 1:100 000).

**NAPOMENA:** Pazite da ubrizgate lokalni anestetik duboko ispod sredina implantata; to će učinkovito podići implantate prema koži, što će olakšati njihovo uklanjanje. Nakon što utvrdite da je nastupila odgovarajuća i učinkovita anestezija, napravite skalpelom inciziju duljine 7-10 mm, paralelno s osi ruke, između drugog i trećeg implantata.

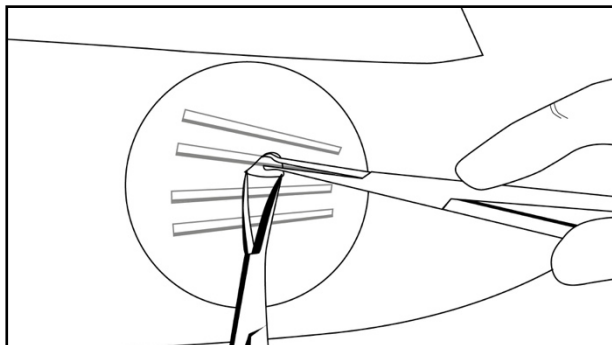
**Korak 15:** Odignite rub kože pomoću kirurške pincete po Adsonu i odvojite tkivo iznad od tkiva ispod vidljivih implantata pomoću iris škarica ili zakrivljene hvataljke po Mosquitu (slika 16).

Hvataljkom (hvataljkama) *X-plant* uhvatite implantat po sredini (slika 17) i nježno ga povucite. Ako je inkapsuliran ili opazite malo uleknuće, upotrijebite skalpel da biste odvojili tkivo koje pranja uz implantat kako biste ga oslobodili.

Slika 16



Slika 17



**Korak 16:** Nakon uklanjanja pojedinog implantata, provjerite da je isti uklonjen u cjelini tako što ćete mu izmjeriti duljinu, koja iznosi 26,5 mm. Za uklanjanje preostalih implantata kroz istu inciziju slijedite korake 15 i 16. Ista se tehnika koristi za uklanjanje implantata koji izviruju iz kože ili su djelomično istisnuti. Eksplorativni kirurški zahvat bez poznavanja točnog mjesta svih implantata nikako se ne preporučuje.

**Korak 17:** Nakon što uklonite sve implantate, obrišite mjesto incizije. Zatvorite inciziju šavima. Preko incizije stavite flaster. Upotrijebite sterilnu gazu i nježno pritisnite mjesto incizije na pet minuta, radi hemostaze. Stavite kompresijski zavoj sa sterilnom gazom kako biste smanjili nastanak modrice. Bolesniku dajte uputu da ukloni kompresijski zavoj nakon 24 sata, a flaster nakon tri do pet dana. Objasnite mu kako da na ispravan, aseptični način njeguje ranu. Savjetujte bolesniku da tijekom prva 24 sata stavlja hladni oblog na ruku svaka dva sata i drži ga 40 minuta, a poslije po potrebi. Dogovorite sljedeći pregled zbog uklanjanja šava.

**Korak 18:** Implantati Sixmo moraju se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima jer sadrže buprenorfin.

Ako se implantat(i) ili dio (dijelovi) implantata ne uklone tijekom postupka uklanjanja, u bolesnika treba čim prije slikovnim tehnikama utvrditi mjesto na kojem se nalazi, s time da sljedeći postupak uklanjanja treba provesti istog dana kada i utvrđivanje mjesta implantata. Ako se utvrđivanje mjesta implantata i drugi pokušaj uklanjanja ne provedu istog dana kad i prvi postupak uklanjanja, ranu u međuvremenu treba zatvoriti šavima.