

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sixmo 74,2 mg implantas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename implante yra buprenorfino hidrochlorido, atitinkančio 74,2 mg buprenorfino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Implantas

Baltas / baltas arba gelsvas lazdelės formos implantas, kurio ilgis 26,5 mm, o skersmuo 2,4 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Sixmo skirtas pakeičiamajam priklausomybės nuo opioidų gydymui stabilios klinikinės būklės suaugusiems pacientams, kuriems reikia ne daugiau kaip 8 mg per parą poliežuvinės formos buprenorfino ir kurie kartu dalyvauja medikamentinio, socialinio ir psichologinio gydymo programoje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą skirti galima tik prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam priklausomybės nuo opioidų (pripratimo) valdymo patirties. Implantus įvesti ir pašalinti gali tik gydytojas, turintis kompetencijos atlikti smulkias chirurgines operacijas ir išmokytas atlikti įvedimo ir pašalinimo procedūrą. Gydymo metu reikia imtis tinkamų atsargumo priemonių, pvz., atsižvelgiant į paciento poreikį ir gydančiojo gydytojo sprendimą, surengti paciento stebėjimo vizitus.

Pacientai, anksčiau gydyti poliežuvinės formos buprenorfinu arba poliežuvinės formos buprenorfino + naloksono deriniu, turi bent 30 parų vartoti stabilią 2-8 mg per parą dozę ir gydantysis sveikatos priežiūros specialistas turi būti pripažinęs, kad jų klinikinė būklė stabilu.

Nustatant klinikinės būklės stabilumą ir tinkamumą gydymui Sixmo reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius:

- laikotarpį, kurį pacientas nepiktinaudžiauja opioidais;
- gyvenamosios aplinkos stabilumą;
- dalyvavimą apibrėžtos struktūros veikloje (darbe);
- dalyvavimo rekomenduojamoje elgesio terapijoje / tarpusavio paramos programoje nuoseklumą;
- klinikinių vizitų reikalavimų laikymosi nuoseklumą;
- tik minimalų troškimą ar poreikį piktnaudžiauti opioidais arba tokio troškimo ir poreikio nebuvimą;
- laikotarpį be hospitalizacijos epizodų (dėl pripratimo arba psichinės sveikatos sutrikimų), apsilankymo ligoninės priimamajame arba krizinių intervencijų;
- socialinės paramos sistemą.

Dozavimas

Sixmo galima skirti tik pacientams, toleruojantiems opioidus. Vieną dozę sudaro keturi implantai, skirti įvesti po oda vidinėje žasto pusėje.

Implantai skirti įvesti 6 mėnesių gydymui, kurio metu jie nuolat tiekia buprenorfiną. Jie pašalinami baigusis šešių mėnesių laikotarpiui.

Gydymas

Poliežuvinės formos buprenorfiną reikia nustoti vartoti 12-24 valandas prieš įvedant po oda implantus.

Papildomo poliežuvinės formos buprenorfino skyrimo kriterijai

Gali būti, kad tam tikram pacientų pogrupiui retkarčiais reikės papildomo gydymo poliežuvinės formos buprenorfinu, kad pavyktų visiškai suvaldyti opioidų abstinencijos simptomus ir potraukį, pvz., įtampos arba krizių asmeniniame gyvenime laiku.

Papildomų poliežuvinės formos buprenorfino dozių skyrimo galimybę gydantysis gydytojas turi apsvarstyti, jeigu:

- pacientas patiria abstinencijos simptomų, pvz., prakaitavimą, ašarojimą, žiovavimą, pykinimą, vėmimą, tachikardiją, hipertenziją, piloerekciją, vyzdžių išsiplėtimą;
- pacientas pats praneša apie heroino vartojimą, kitų opioidų vartojimą arba potraukį ir (arba) šlapimo mėginiuose nustatoma opioidų.

Nors kai kuriems pacientams gali retkarčiais reikėti papildomų buprenorfino dozių, nepatariama pacientams pateikti recepto poliežuvinės formos preparatams, kurių sudėtyje yra buprenorfino, kuriuos galėtų vartoti esant poreikiui. Vietoj to su pacientais, kurie jaučia papildomų dozių poreikį, reikia nedelsiant susitikti ir įvertinti jų būklę.

Gydymo nutraukimo kriterijai

Gydantysis gydytojas turi apsvarstyti implantų pašalinimo galimybę, jeigu:

- pacientas patiria sunkų arba netoleruotiną šalutinį poveikį (įskaitant sunkius pernelyg staigios abstinencijos simptomus);
- pasireiškia intoksikacijos arba perdozavimo požymių (miozė, lūpų cianozė, sedacija, bradikardija, hipotenzija, kvėpavimo slopinimas);
- užsitęsė abstinencijos simptomai, dėl kurių reikia kartotinai skirti poliežuvinės formos buprenorfino, ir tai rodo, kad poveikis pacientui per mažai veiksmingas.

Vartojimo nutraukimas

Pacientams, kuriems gydymas Sixmo nutraukiamas, reikia vėl skirti ankstesnę poliežuvinės formos buprenorfino dozę, kurią turi suvartoti per 12-24 valandas po implantų pašalinimo (t. y. dozę, kurią vartojo prieš pradėdami gydymą Sixmo). Tikimasi, kad buprenorfino atsijungimas nuo μ -opioidinių receptorių vyksta kelias paras po gydymo Sixmo nutraukimo, todėl iškart po implantų pašalinimo abstinencijos simptomų nepasireišk.

Kartotinis gydymas

Jeigu pirmojo šešių mėnesių gydymo kurso pabaigoje pageidaujama gydymą tęsti, pašalinus senus implantus galima įvesti naują 4 implantų rinkinį ir gydymą tęsti papildomą šešių mėnesių ciklą. Antrojo gydymo ciklo taikymo patirtis ribota. Nėra patirties apie kartotinį implantavimą praėjus daugiau kaip 12 mėnesių. Implantus reikia įvesti vidinėje kitos rankos žasto pusėje atliekant toliau nurodytus įvedimo veiksmus tinkamai įvedimo vietai nustatyti.

Kartotiniam gydymui skirtus implantus reikia įvesti po oda kuo skubiau po ankstesnių implantų pašalinimo, geriausiai tą pačią dieną. Jeigu kartotinio gydymo implantai neįvedami tą pačią dieną, kai pašalinami ankstesni implantai, pacientams reikia skirti fiksuotą palaikomąją 2-8 mg poliežuvinės formos buprenorfino dozę, atsižvelgiant į klinikines indikacijas, kol bus pratęstas gydymas. Poliežuvinės formos buprenorfiną reikia nustoti vartoti 12-24 valandas prieš įvedant keturis Sixmo implantus.

Po vieno įvedimo po oda kiekvienoje rankoje (iš viso po dviejų gydymo kursų), dauguma pacientų turi grįžti prie ankstesnės poliežuvinės formos buprenorfino dozės vartojimo (t. y. dozės, kurią vartojo prieš pakeičiant gydymą Sixmo), kad tęstų gydymą. Perspektyvinių duomenų apie daugiau kaip du Sixmo gydymo kursus nėra ir neturima implantų įvedimo kitose rankų vietose, išskyrus žastą, arba kartotinio įvedimo anksčiau naudotose vietose patirties.

Specialiosios populiacijos

Senyvi pacientai

Sixmo klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo vyresni kaip 65 metų pacientai, todėl naudoti preparatą šiai populiacijai nepatartina. Buprenorfino veiksmingumas ir saugumas >65 metų amžiaus senyviems pacientams neištirti. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi gydant buprenorfino dozių koreguoti negalima, Sixmo kontraindikuojamas pacientams, kurių kepenų funkcija stipriai sutrikusi (C klasės pagal Čaildo ir Pju (*Child-Pugh*) klasifikaciją, žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi nestipriai ar vidutiniškai (A ir B pagal Child-Pugh), reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinio poveikio arba perdozavimo požymių ir simptomų, sukeltų padidėjusios buprenorfino koncentracijos (miozė, lūpų cianozė, sedacija, bradikardija, hipotenzija, kvėpavimo slopinimas).

Pacientus, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas išsivysto Sixmo gydymo metu, reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinio poveikio arba perdozavimo požymių ir simptomų.

Pasireiškus toksinio poveikio arba perdozavimo simptomų reikia pašalinti implantus ir skirti vaistinių preparatą, kurio dozę galima koreguoti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Eliminacijos per inkstus svarba sąlyginai maža (apie 30 %), atsižvelgiant į bendrąją buprenorfino klirensą, o buprenorfino koncentracija plazmoje pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nebuvo padidėjusi.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Reikia atsargiai dozuoti pacientams, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi (kreatinino klirensas < 30 ml/min., žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Sixmo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra. Sixmo negalima vartoti nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų vaikams, kadangi šis gydymas neteikia reikšmingo terapinio privalumo, palyginti su esamais gydymo būdais.

Sixmo nėra skirtas vaikams nuo gimimo iki mažiau kaip 12 metų pakeičiamojo priklausomybės nuo opioidų gydymo indikacijai, nes šis sutrikimas nurodytai vaikų populiacijai nebūdingas.

Vartojimo metodas

Vartoti po oda

Pasirengimas ruošti ar įvesti vaistinių preparatą

- Implantai įvedami ir šalinami antiseptinėmis sąlygomis.
- Pacientas turi gebėti gulėti ant nugaros.
- Sveikatos priežiūros specialistui rekomenduojama visos įvedimo procedūros metu sėdėti, kad galėtų gerai matyti adatos judėjimą po oda iš šono. Procedūrą gali atlikti tik sveikatos priežiūros specialistas, turintis kompetencijos atlikti smulkias chirurgines operacijas ir išmokytas atlikti Sixmo įvedimo procedūrą, naudojant tik implantų aplikatorių ir turimą rekomenduojamą vietinio poveikio anestetiką.
- Visi keturi implantai įvedami vienu aplikatoriumi.
- Atkreipkite dėmesį, kad klinikinėje įstaigoje, kurioje atliekamos Sixmo įvedimo ir šalinimo procedūros, turi būti ultragarso ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizdinimo priemonės.
- Pacientams, turintiems kontraindikacijų MRT vaizdinimui atlikti, implantų įvesti negalima.

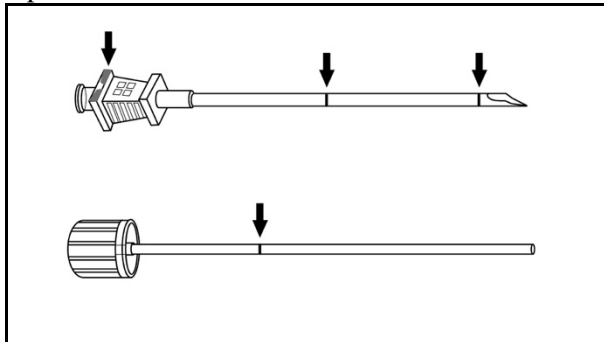
Sixmo įvedimo po oda priemonės

Priemonės, kurių reikia implantui aseptinėmis sąlygomis įvesti:

- apžiūros stolas, ant kurio galėtų atsigulti pacientas;
- steriliu apdangalu uždengtas instrumentų stovas;
- tinkamas apšvietimas, pvz., šviestuvas;
- sterilus chirurginis apdangalas su plyšiu;
- sterilios lateksinės pirštinės be miltelių;
- alkoholiu suvilgytas tamponas;
- chirurginis žymeklis;
- antiseptinis tirpalas, pvz., chlorheksidinas;
- vietinio poveikio anestetikas, pvz., 1 % lidokainas su adrenalinu santykiu 1:100 000;
- 5 ml švirkštas su 25 G × 1,5 colių (0,5 × 38 mm) adata;
- vienadantis Adsono audinių pincetas;
- skalpelis su 15-ojo numerio ašmenimis;
- apie 6 mm pločio plona pleistro juostelė (drugelio formos pleistras);
- 100 × 100 mm sterili marlė;
- lipnieji tvarščiai;
- apie 8 cm pločio spaudžiamasis tvarstis;
- skystieji klizai;
- 4 Sixmo implantai;
- 1 implantų aplikatorius.

Implantų aplikatorius (vienkartinis) ir jo dalys pavaizduoti 1 pav.

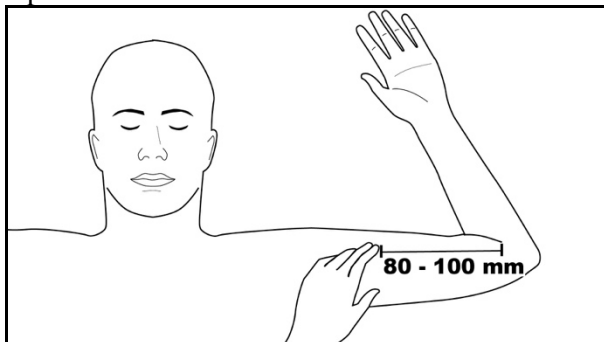
1 pav.



Sixmo įvedimo po oda instrukcijos

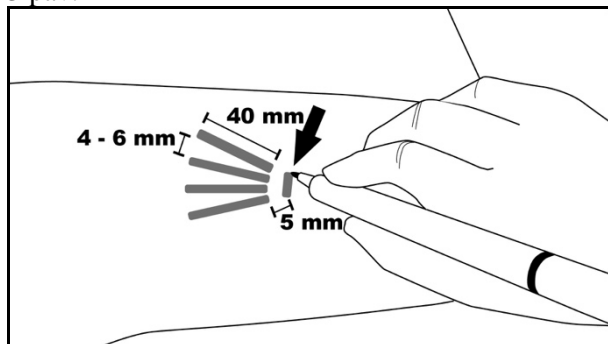
1 veiksmas. Pacientas turi atsigulti ant nugaros, įsodinimui numatyta ranką sulenkęs per alkūnę ir pasukęs į išorę, kad ranka būtų šalia galvos. Nustatykite įvedimo vietą vidinėje žasto dalyje: apie 80-100 mm (8-10 cm) virš vidinio antkrumplio, vagoje tarp dvigalvio ir trigalvio raumenų. Kai pacientas įtempia dvigalvį raumenį, gali būti lengviau nustatyti reikiamą vietą (2 pav.).

2 pav.



2 veiksmas. Nuvalykite įvedimo vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Pasižymėkite įvedimo vietą chirurginiu žymekliu. Implantai įvedami per mažą 2,5-3 mm įpjovą po oda. Pažymėkite kanalų, kuriais įvesite kiekvieną implantą, trasą nupiešdami 4 linijas; kurių kiekvienos ilgis – 40 mm. Implantai išdėstomi glaudžios vėduoklės forma 4-6 mm atstumais, išskleistąją vėduoklės dalį nukreipiant peties link (3 pav.).

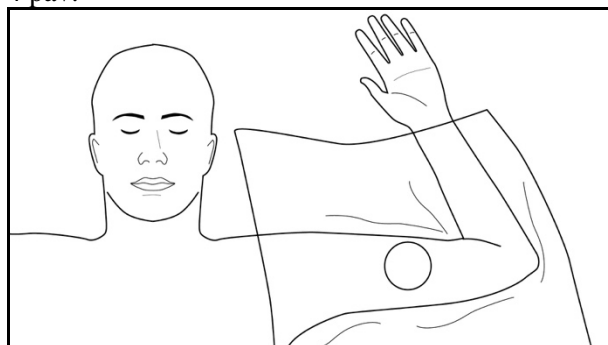
3 pav.



3 veiksmas. Užsimaukite sterilias pirštines ir patikrinkite implantų aplikatoriaus veikimą ištraukdami obturatorių iš kaniulės ir vėl įstatydami. Nuvalykite įvedimo vietą antiseptiniu tirpalu, pvz., chlorheksidinu. Neaptašykite arba aptaškę nušluostykite.

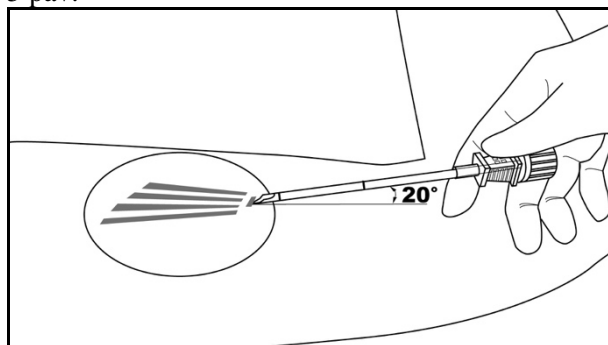
Uždenkite paciento ranką steriliu chirurginiu apdangalu su plyšiu (4 pav.). Sukelkite nejautrą įvedimo srityje, iškart po oda, palei numatytus įvedimo kanalus suleisdami 5 ml lidokaino (1 %) su adrenalinu, santykiu 1:100 000. Įsitikinę, kad nejautra tinkama ir veiksminga, ties įpjovimo vietos žymėjimu įpjaukite 2,5-3 mm ilgio pjūvį.

4 pav.



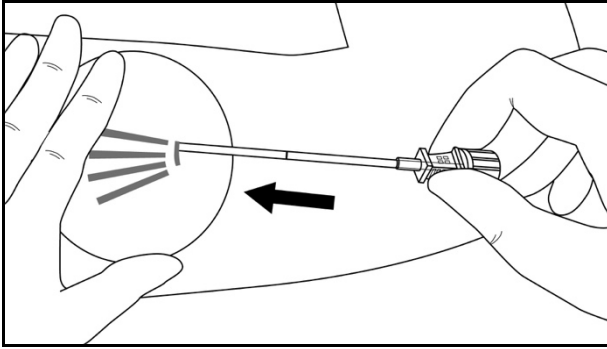
4 veiksmas. Pakelkite pjūvio kiaurymės dalį suėmę dantytu pincetu. Traukdami odą į priešingą pusę, pakreipę mažu kampu (ne didesniu kaip 20 laipsnių) įveskite tik aplikatoriaus smaigalį į poodinę ertmę (3-4 mm gilyn po oda), kad nuožulniojo smaigalio stabdos žyma ant kaniulės būtų nukreipta į viršų ir matoma, o obturatorius – visiškai užsifiksavęs kaniulėje (5 pav.).

5 pav.



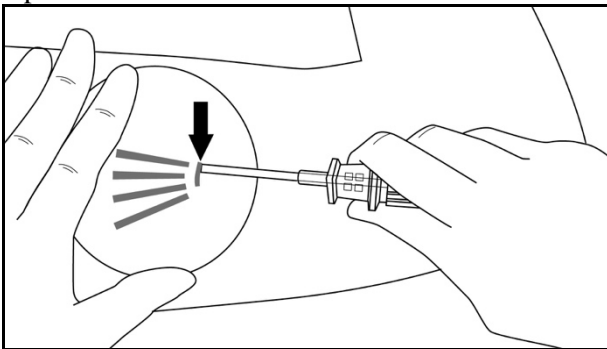
5 veiksmas. Nuleiskite aplikatorių į horizontalią padėtį; aplikatoriaus viršugaliu pakelkite odą, tačiau taip, kad kaniulė išliktų poodžio jungiamajame audinyje (6 pav.).

6 pav.

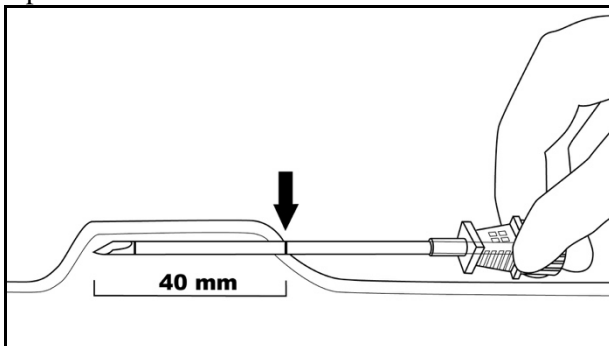


6 veiksmas. Pakėlę odą, atsargiai stumkite aplikatorių poodžiu palei kanalo žymę ant odos. Kai tik proksimalioji kaniulės žyma dings pjūvyje, iškart nustokite stumti (7 ir 8 pav.).

7 pav.

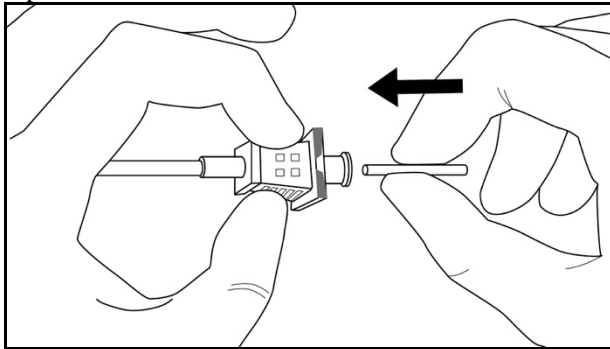


8 pav.

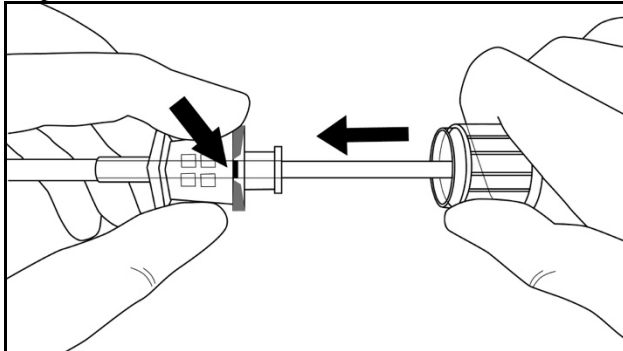


7 veiksmas. Laikydami kaniulę toje pačioje vietoje, išblokuokite ir ištraukite obturatorių. Įstatę vieną implantą į kaniulę (9 pav.) vėl įveskite obturatorių ir atsargiai stumkite obturatorių pirmyn (turite jausti lengvą pasipriešinimą), kol obturatoriaus stabdos linija susilygiuos su nuožulniojo smaigalio stabdos linija. Tai rodo, kad implantas yra kaniulės viršugalyje (10 pav.). **Nestumkite implanto obturatoriumi už kaniulės ribų.** Kai implantas tinkamai įvestas, tarp pjūvio ir implanto turi likti ne mažiau kaip 5 mm.

9 pav.

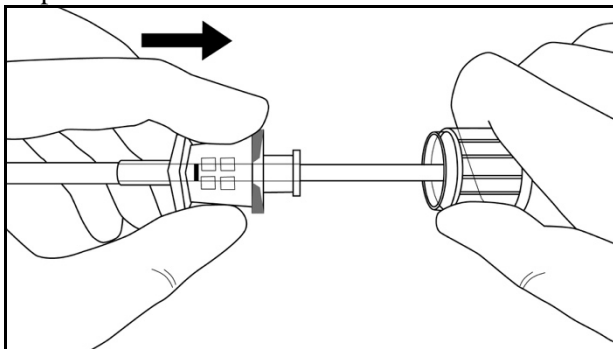


10 pav.

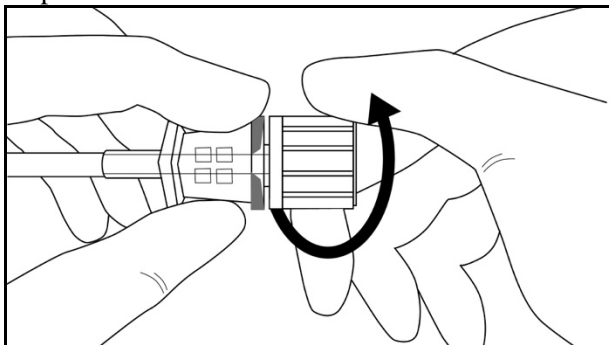


8 veiksmas. Viena ranka prilaikydami obturatorių, kad nejudėtų, ištraukite kaniulę per obturatorių, palikdami implantą įvedimo vietoje (11 pav.). **Pastaba: nestumkite obturatoriaus.** Ištraukite kaniulę, kol jos įvorė susilygiuos su obturatoriumi, tada pasukite obturatorių pagal laikrodžio rodyklę, kad užfiksuotumėte ant kaniulės (12 pav.). Ištraukite aplikatorių, pasukite nuo žulna aukštyn, kol pjūvio kiaurymėje pasirodys kaniulės distalioji žyma (smaigalys turi likti poodinėje ertmėje).

11 pav.

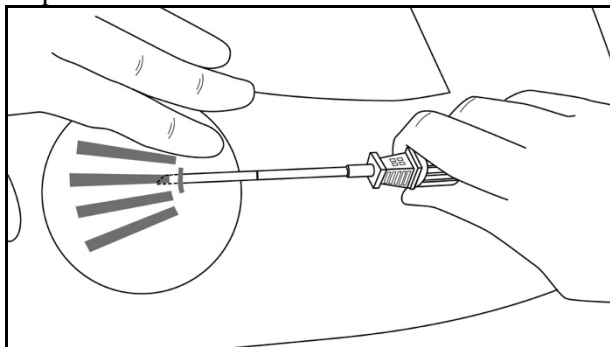


12 pav.



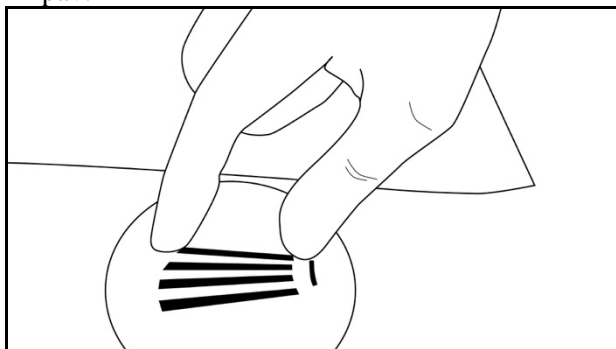
9 veiksmas. Nukreipkite aplikatorių į kitą kanalo žymėjimą, pirmiau įvestą implantą prilaikydami smiliumi, atokiau nuo smaigalio (13 pav.). Atlikdami 6-9 veiksmus įveskite tris likusius implantus per tą patį pjūvį.

13 pav.



10 veiksmas. Apčiuopdami paciento ranką iškart po įvedimo patikrinkite, ar įvesti visi implantai (26,5 mm ilgio), kaip parodyta 14 pav. Jeigu neįaučiate kiekvieno iš keturių implantų arba abejojate, ar jie yra, patikrinkite implanto buvimą kitais metodais.

14 pav.



11 veiksmas. Jeigu reikia, maždaug penkias minutes palaikykite pjūvio vietą užspaustą. Nuvalykite pjūvio vietą. Patepkite odos kraštus skystais klėjais ir palaukite, kol išdžius. Tada užverkite pjūvį plonu maždaug 6 mm pločio pleistru (drugelio pavidalo pleistru). Uždėkite ant įvedimo vietos mažą lipnų tvarstį. Uždėkite spaudžiamąjį tvarstį su sterilia marle, kad išvengtumėte kraujosruvos. Nurodykite pacientui, kad spaudžiamąjį tvarstį galima nuimti po 24 valandų, o lipnųjį tvarstį – po trijų-penkių parų, ir kad per pirmąsias 24 valandas reikia kas dvi valandas ant rankos uždėti ir 40 minučių palaikyti šaldomąjį paketą, kurį paskui galima dėti esant poreikiui.

12 veiksmas. Užpildykite paciento išpėjamąją kortelę ir perduokite ją pacientui, kad išsaugotų. Taip pat nuskenuokite arba įrašykite implantavimo procedūros detales į paciento medicininių dokumentų bylą. Patarkite pacientui, kaip tinkamai prižiūrėti įvedimo vietą.

Implantų vietos nustatymo prieš šalinimą instrukcija

Patikrinkite implantų padėtį apčiuopdami. **Jeigu negalite apčiuopti implantų, jų vietą reikia nustatyti prieš bandant šalinti.** Jeigu implantų negalima apčiuopti, šalinimą reikia atlikti stebint ultragarsu (iš pradžių nustačius jų padėtį). Tinkami padėties nustatymo metodai yra ultragarso aparatas su aukštadažniu tiesinės girdelės keitikliu (10 MHz arba daugiau) arba, neradus ultragarso aparatu, magnetinio rezonanso tomografas (MRT). Sixmo implantai nerentgenokontrastiniai, todėl jų negalima matyti rentgeno aparatu arba atliekant KT skenavimą. Primygtinai nerekomenduojama atlikti žvalgomosios chirurginės operacijos nežinant tikslios visų implantų vietos (žr. 4.4 skyrių).

Sixmo šalinimo įranga

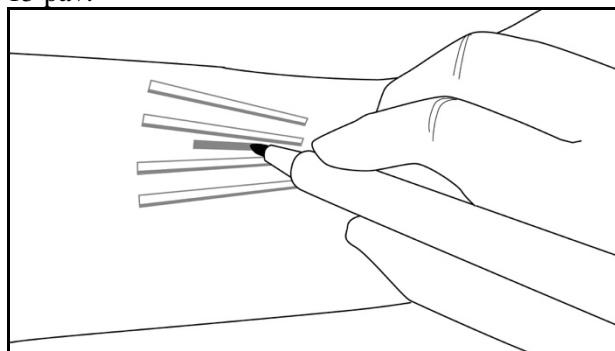
Implantai šalinami aseptinėmis sąlygomis, procedūrai reikalinga ši įranga:

- apžiūros stolas, ant kurio galėtų atsigulti pacientas;
- steriliu apdangalu uždengtas instrumentų stovas;
- tinkamas apšvietimas, pvz., šviestuvai;
- sterilūs chirurginiai apdangalai su plyšiu;
- sterilios lateksinės pirštinės be miltelių;
- alkoholiu suvilgytas tamponas;
- chirurginis žymeklis;
- antiseptinis tirpalas, pvz., chlorheksidinas;
- vietinio poveikio anestetikas, pvz., 1 % lidokainas su adrenalinu santykiu 1:100 000;
- 5 ml švirkštas su 25 G × 1,5 colių (0,5 × 38 mm) adata;
- vienadantis Adsono audinių pincetas;
- hemostazinės žnyplės (angl. *Mosquito forceps*);
- du gnybtai (vazektomijos fiksuojamieji gnybtai, kurių žiedo skersmuo – 2,5 mm);
- oftalmologinės žirkklės (angl. *Iris scissors*);
- adatkotis;
- skalpelis su 15-ojo numerio ašmenimis;
- sterili liniuotė;
- 100 × 100 mm sterili marlė;
- lipnūs tvarstis;
- apie 8 cm pločio spaudžiamasis tvarstis;
- chirurginiai siūlai, pvz., 4-0 „Prolene™“ su FS-2 pjaunančiąja adata (siūlai gali būti tirpūs).

Sixmo šalinimo instrukcijos

13 veiksmas. Pacientas turi atsigulti ant nugaros, ranką, kurioje įvesti implantai, sulenkęs per alkūnę ir pasukęs į išorę, kad ranka būtų šalia galvos. Dar kartą patikrinkite implantų padėtį apčiuopdami. Prieš žymėdami odą, nuvalykite šalinimo vietą alkoholyje sumirkytu tamponu. Chirurginiu žymekliu pažymėkite implantų vietą ir pjūvio vietą. Pjūvį reikia atlikti lygiagrečiai rankos ašiai tarp antrojo ir trečiojo implantų, kad būtų pasiekta poodinė ertmė (15 pav.).

15 pav.

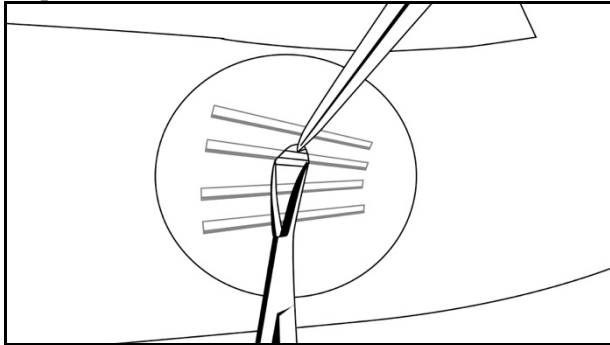


14 veiksmas. Užsimaukite sterilias pirštines. Antiseptiniu metodu padėkite sterilią įrangą sterilijame lauke ant instrumentų stovo. Nuvalykite šalinimo vietą antiseptiniu tirpalu, pvz., chlorheksidinu. Neaptašykite arba aptaškę nušluostykite. Uždenkite paciento ranką steriliu chirurginiu apdangalu. Sukelkite nejautrą pjūvio vietoje ir poodinėje ertmėje, kurioje įvesti implantai (pvz., suleidami 5-7 ml lidokaino (1 %) su adrenalinu, santykiu 1:100 000).

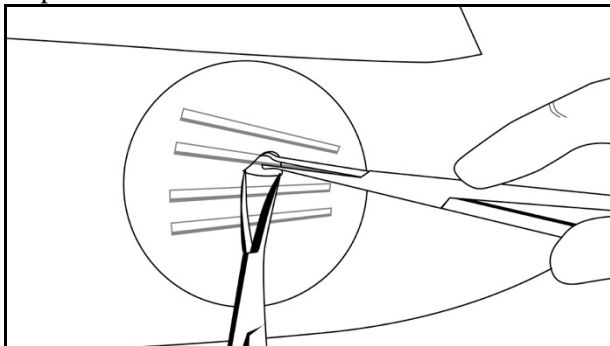
PASTABA. Pasistenkite suleisti vietinį anestetiką giliai iki implantų vidurio; taip implantai bus veiksmingai kilstelėti link odos ir bus lengviau implantus pašalinti. Nustatę, kad anestezija tinkama ir veiksminga, skalpeliu įpjaukite 7-10 mm ilgio pjūvį, einantį lygiagrečiai rankos ašiai, tarp antrojo ir trečiojo implantų.

15 veiksmas. Suėmę odos kraštą vienadančiu Adsono audinių pincetu, atskirkite audinį virš matomo implanto ir po juo oftalmologinėmis žirkklėmis arba lenktomis hemostazinėmis žnyplėmis (16 pav.). Suimkite implanto vidurį gnybtu (-ais) (17 pav.) ir atsargiai patraukite. Jeigu implantas inkapsuliuotas arba matote įdubą, skalpeliu nuskuskite laikantįjį audinį, kad atpalaiduotumėte implantą.

16 pav.



17 pav.



16 veiksmas. Pašalinę kiekvieną implantą patikrinkite, ar pasišalino visas 26,5 mm ilgio implantas, išmatuodami jo ilgį. Atlikdami 15 ir 16 veiksmus pašalinkite likusius implantus per tą patį pjūvį. Tuo pačiu metodu šalinami kyšantys arba iš dalies išstumti implantai. Primygtinai nerekomenduojama atlikti žvalgomosios chirurginės operacijos nežinant tikslios visų implantų vietos (žr. 4.4 skyrių).

17 veiksmas. Pašalinę visus implantus, nuvalykite pjūvio vietą. Užsiūkite pjūvį siūlėmis. Uždėkite ant pjūvio lipnų tvarstį. Sterilia marle atsargiai spauskite pjūvio vietą apie penkias minutes, kad užtikrintumėte hemostazę. Uždėkite spaudžiamąjį tvarstį su sterilia marle, kad išvengtumėte kraujosruvos. Nurodykite pacientui, kad spaudžiamąjį tvarstį galima nuimti po 24 valandų, o lipnųjį tvarstį – po trijų-penkių parų. Nurodykite pacientui, kaip aseptiškai tvarkyti žaizdą. Nurodykite pacientui, kad per pirmąsias 24 valandas reikia kas dvi valandas ant rankos uždėti ir 40 minučių palaikyti šaldomąjį paketą, kurį paskui galima dėti esant poreikiui. Suplanuokite vizitą siūlėms nuimti.

18 veiksmas. Sixmo implantus reikia šalinti laikantis vietos reikalavimų, nes juose yra buprenorfino.

Jeigu mėginant pašalinti nepasišalina implantas (-ai) arba implanto fragmentas (ai), pacientui kaip įmanoma skubiau reikia atlikti vaizdinimo tyrimą jų vietai surasti ir vietos radimo dieną vėl pamėginti pašalinti. Jeigu vietos nustatymas ir antrasis mėginimas pašalinti neatliekami tą pačią dieną, kaip ir pirmasis mėginimas pašalinti, žaizdą reikia užsiūti laikinosiomis siūlėmis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kvėpavimo nepakankamumas.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Ūminė alkoholio intoksikacija arba baltoji karštinė (lot. *delirium tremens*) (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojami opioidų antagonistai (naltreksonas, nalmeftenas), skirti priklausomybei nuo alkoholio arba opioidų gydyti (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, turintiems keloidų arba hipertrofinių randų formavimosi anamnezę, nepatartina atlikti įvedimo po oda (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, turintiems kontraindikacijų MRT vaizdinimui atlikti.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo stebėjimas

Pacientams gali pasireikšti mieguistumas, ypač pirmąją savaitę po implantų įvedimo ir juos reikia dėl to įspėti (žr. 4.7 skyrių).

Įvedimo vietą reikia apžiūrėti praėjus vienai savaičiai po implanto įvedimo ir reguliariai paskui, ar nėra infekcijos požymių arba bet kokių žaizdos gijimo sutrikimų, įskaitant implanto išstūmimo iš odos ir netinkamo naudojimo arba piktnaudžiavimo ženklų. Daugumai pacientų patartina skirti vizitus ne rečiau kaip kartą per mėnesį, kad būtų galima teikti konsultacijas ir psichosocialinę paramą.

Sunkios implantų įvedimo ir šalinimo komplikacijos

Netinkamai įvedus implantus į žastą, gali pasireikšti retos, bet sunkios komplikacijos, įskaitant nervų pažaidą ir migraciją, sukeliančią emboliją ir mirtį (žr. 4.8 skyrių). Papildomos komplikacijos gali būti lokali migracija, išsišovimas (protruzija), išstūmimas (ekspulsija) ir implanto lūžimas po įvedimo arba šalinant. Migravusį implantą gali reikėti pašalinti chirurginės intervencijos būdu.

Būtina įvesti po oda, kad būtų galima patikrinti tinkamą įvedimo vietą apčiuopiant. Įvedus implantus per giliai (į raumenį arba į fasciją), įvedant arba šalinant gali būti pažeisti nervai arba kraujagyslės.

Įvedimo arba pašalinimo vietoje gali išsivystyti infekcija. Pernelyg intensyvi apčiuopa iškart po implantų įvedimo gali padidinti infekcijos galimybę. Dėl netinkamo šalinimo kyla implantavimo vietos infekcijos ir implanto lūžimo rizika.

Retais atvejais nepavyksta rasti implantų arba implantų fragmentų vietos, todėl jie lieka nepašalinti (žr. 4.2 skyrių).

Implanto išstūmimas

Jeigu po įvedimo implantas išstumiamas, reikia atlikti šiuos veiksmus:

- Kuo skubiau suplanuoti paciento vizitą pas preparatą įvedusį sveikatos priežiūros specialistą.
- Pacientui reikia nurodyti įdėti implantą į stiklinį plačiakaklį indą su dangteliu, ir laikyti jį apsaugotą nuo kitų žmonių, ypač nuo vaikų, bei atsinešti pas sveikatos priežiūros specialistą, kad galima būtų nustatyti, ar išstumtas visas implantas. Buprenorfinas gali sukelti sunkų, galbūt mirtiną kvėpavimo slopinimą atsitiktinai jo pavartojusiems vaikams.
- Jeigu pacientas grąžina išstumtą implantą, jį reikia išmatuoti, siekiant įsitikinti, kad išstumtas visas implantas (26,5 mm ilgio).
- Reikia patikrinti pjūvio vietą, ar nėra infekcijos. Jeigu žaizda infekuota, ją reikia atitinkamai gydyti ir nuspręsti, ar reikia pašalinti likusius implantus.
- Jeigu išstumtas implantas pažeistas, sveikatos priežiūros specialistas turi apčiuopti įvedimo sritį, kad nustatytų implanto likučio vietą. Likusią dalį implanto reikia pašalinti taikant metodus, aprašytus 4.2 skyriuje.

- Jeigu negalite apčiuopti likusio implanto, reikia atlikti vaizdinimą ultragarsu arba MRT metodais, aprašytais 4.2 skyriuje.
- Sveikatos priežiūros specialistas turi atidžiai stebėti pacientą, kol bus pakeistas implantas, kad įvertintų abstinenciją ar kitus klinišinius indikatorius, rodančius, kad gali reikėti papildomo poliežuvinės formos buprenorfino.
- Pakaitinį (-ius) implantą (-us) reikia įvesti į tą pačią ranką medialiai arba lateraliai nuo *in situ* implantų. Alternatyviai pakaitinį (-ius) implantą (-us) galima įvesti į kitą ranką.

Piktnaudžiavimas ir neteisėti veiksmai

Buprenorfinu gali būti piktnaudžiuojama ir jis gali būti nusikalstamos veikos subjektas. Sixmo forma sukurta taip, kad preparatas būtų apsaugotas nuo neteisėtų veiksmų ir piktnaudžiavimo. Nepaisant to, buprenorfiną iš implanto ekstrahuoti įmanoma. Nusprendžiant, ar Sixmo tinka pacientui, reikia atsižvelgti į šią riziką ir paciento būklės stabilumą gydant priklausomybę nuo opioidų.

Piktnaudžiavimas buprenorfinu kelia perdozavimo ir mirties riziką. Ši rizika didesnė, kai kartu su buprenorfinu piktnaudžiuojama alkoholiu ir kitomis medžiagomis, ypač benzodiazepiniais.

Visus Sixmo vartojančius pacientus reikia stebėti dėl aplinkybių, rodančių neteisėtus veiksmus arba priklausomybės nuo opioidų progresavimą, ir su pripratimu susijusį elgesį, dėl kurių galima įtarti intensyvesnio ir labiau struktūrizuoto gydymo vartojant medžiagą poreikį.

Priklausomybė

Buprenorfinas yra dalinis μ (mju) opioidinių receptorių agonistas, todėl ilgalaikis vartojimas sukelia priklausomybę nuo šio tipo opioidų. Tyrimai su gyvūnais bei klinikinė patirtis parodė, kad buprenorfinas gali sukelti priklausomybę, tačiau mažesniu mastu nei visiški agonistai, pvz., morfinas.

Jeigu pašalinti implantai iš karto nepakeičiami, pacientams reikia skirti palaikomąją poliežuvinės formos buprenorfino dozę (2-8 mg per parą) pagal kliniškes indikacijas, kol bus tęsiamas gydymas Sixmo. Pacientus, pasirinkusius nutraukti gydymą Sixmo, reikia stebėti dėl abstinencijos sindromo ir apsvarstyti mažinamųjų poliežuvinės formos buprenorfino dozių skyrimo galimybę.

Opioidų abstinencijos sindromo skatinimas

Buprenorfino kaip dalinio opioidinių receptorių agonisto savybės gali paskatinti opioidų abstinencijos požymių ir simptomų atsiradimą asmenims, kurie fiziškai priklausomi nuo visiško opioidų agonistų (pvz., heroino, morfino arba metadono), kol nepraeis visiško opioidinių receptorių agonisto poveikis. Prieš įvesdami implantus įsitikinkite, kad pacientai baigė tinkamą indukcijos periodo gydymą poliežuvinės formos buprenorfinu arba buprenorfinu ir naloksonu, arba jų klinikinė būklė jau stabilizuota buprenorfinu arba buprenorfinu ir naloksonu (žr. 4.2 skyrių).

Kvėpavimo ir centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimas

Gauta pranešimų apie vartojant buprenorfiną dėl kvėpavimo slopinimo ištikusios mirties atvejus, ypač kai buprenorfinas vartotas kartu su benzodiazepiniais (žr. 4.5 skyrių) arba kai buprenorfinas vartotas nesilaikant vaisto skyrimo informacijos. Taip pat gauta pranešimų apie mirtis, susijusias su buprenorfino vartojimu kartu su kitomis slopinančiosiomis priemonėmis, pvz., alkoholiu, gabapentinoidais (kaip antai pregabalinas ir gabapentinas) (žr. 4.5 skyrių) arba kitais opioidais. Buprenorfino skiriant žmonėms, turintiems priklausomybę ne nuo opioidų ir netoleruojantiems opioidų poveikio, gali pasireikšti mirtimi galintis baigtis kvėpavimo slopinimas.

Šį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems astma arba kvėpavimo nepakankamumu (pvz., lėtine obstrukcine plaučių liga, plautinės širdies liga, esant sumažėjusiam kvėpavimo rezervui, hipoksijai, hiperkapnijai, jau esant kvėpavimo slopinimui arba kifoskoliozei [stuburo iškrypimui, dėl kurio gali sutrikti kvėpavimas]).

Buprenorfinas gali sukelti mieguistumą, ypač vartojamas kartu su alkoholiu arba CNS slopikliais (pvz., trunkviliantais, raminamaisiais arba migdomaisiais) (žr. 4.5 skyrių).

Prieš pradėdant Sixmo terapiją reikia peržiūrėti paciento sveikatos ir gydymo istoriją, įskaitant informaciją dėl neopioidinių psichiką veikiančių medžiagų vartojimo, siekiant įsitikinti, ar saugu pradėti gydymą Sixmo.

Hepatitis ir kepenų veiklos sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu ir per poregistracinio laikotarpio reakcijų pranešimų sistemas pranešta apie ūminio kepenų veiklos sutrikimo atvejus (įskaitant mirtinus), išsivysčiusius veikliąją medžiagą buprenorfiną vartojant priklausomybę nuo opioidų ir pripratimą turintiems asmenims, žr. 4.8 skyrių. Sutrikimų spektras buvo įvairus: nuo laikino nesimptominio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo iki pranešimų apie kepenų nepakankamumo, kepenų nekrozės, hepatorenalinio sindromo, hepatinės encefalopatijos ir mirties atvejus. Daugeliu atvejų priežastinį arba sustiprinamąjį vaidmenį galėjo turėti esamas kepenų veiklos sutrikimas (genetinė liga, kepenų fermentų sutrikimai, hepatito B arba hepatito C virusų infekcija, piktnaudžiavimas alkoholiu, anoreksija, kitų toksiškai kepenis galinčių veikti vaistinių preparatų vartojimas) ir tolesnis švirkščiamųjų narkotikų vartojimas. Prieš skiriant Sixmo ir gydymo metu reikia atsižvelgti į šiuos gretutinius veiksnius ir iširti dėl virusinio hepatito. Įtariant kepenų veiklos sutrikimą, reikia įvertinti kepenų funkciją ir apsvarstyti gydymo Sixmo nutraukimo poreikį. Nusprendus tęsti gydymą reikia atidžiai stebėti kepenų funkciją.

Sutrikusi kepenų funkcija

Didelis kiekis buprenorfino metabolizuojamas kepenyse. Poliežuvinės formos buprenorfino farmakokinetikos tyrime buprenorfino koncentracija plazmoje buvo didesnė, o pusėjimo trukmė ilgesnė pacientams, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai arba stipriai sutrikusi, bet to nenustatyta pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi nestipriai (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi nestipriai arba vidutiniškai, reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinio poveikio arba perdozavimo požymių ir simptomų, sukeltų padidėjusios buprenorfino koncentracijos (žr. 4.2 skyrių). Sixmo kontraindikuojamas pacientams, kurių kepenų funkcija stipriai sutrikusi.

Ūminio skausmo malšinimas gydymo metu

Gydant Sixmo gali susidaryti situacijų, kuriose pacientams reikia staigiai malšinti skausmą arba sukelti neįtraukimą. Jeigu įmanoma, tokius pacientus reikia gydyti neopioidiniais analgetikais. Pacientų, kuriems reikia opioidų terapijos, analgezijai galima skirti didelio afiniškumo visiškų opioidų analgetikų prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui ir ypatingą dėmesį kreipiant į kvėpavimo funkciją. Analgeziniam poveikiui sukelti gali reikėti didesnių dozių, todėl skiriant opioidų kyla galimo didesnio toksiškumo rizika. Jeigu opioidų terapijos reikia kaip neįtrauktos dalies, pacientus visą neįtrauktos laikotarpį turi stebėti asmenys, nedalyvaujantys chirurginėje arba diagnostikos procedūroje. Opioidų terapiją turi skirti sveikatos priežiūros specialistai, išmokyti naudoti anestezinius vaistinius preparatus ir valdyti stiprių opioidų poveikį kvėpavimo funkcijai, ypač sudaryti ir palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą ir atlikti dirbtinę ventiliaciją.

Sutrikusi inkstų funkcija

Eliminacija per inkstus gali būti ilgesnė, nes per inkstus pašalinama 30 % suvartotos dozės. Pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, kaupiasi buprenorfino metabolitai. Reikia atsargiai dozuoti pacientams, kurių inkstų funkcija stipriai sutrikusi (kreatinino klirensas < 30 ml/min., žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

CYP3A inhibitoriai

Vaistiniai preparatai, slopinantys fermentą CYP3A4, gali sužadinti buprenorfino koncentracijos padidėjimą. Sixmo vartojančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl toksiškumo požymių, jeigu preparatas naudojamas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., proteazės inhibitoriais, kaip antai ritonaviras, nelfinaviras arba indinaviras, arba azolų grupės vaistai nuo grybelinės infekcijos, kaip antai ketokonazolas ir itraconazolas, arba makrolidų grupės antibiotikais). Prieš pradėdamas gydymą Sixmo, sveikatos priežiūros specialistas tinkamumui nustatyti turi peržiūrėti paciento gydymo istoriją, ar nebus kartu vartojami CYP3A4 inhibitoriai (žr. 4.5 skyrių).

Bendrosios atsargumo priemonės, susijusios su opioidų skyrimu

Ambulatoriniams pacientams opioidai gali sukelti ortostatinę hipotenziją.

Opioidai gali padidinti likvoro spaudimą, todėl gali kilti traukulių priepuolių, todėl opioidus reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems galvos traumą, intrakranijinių pažaidų, esant kitų sutrikimų, dėl kurių gali būti padidėjęs likvoro spaudimas, arba turėjusiems traukulių priepuolių anksčiau.

Pacientams, sergantiems hipotenzija, prostatos hipertrofija arba šlaplės stenoze, opioidų reikia skirti atsargiai.

Opioidų sukelta miozė, sąmonės lygio pokyčiai arba skausmo kaip ligos simptomo suvokimo pokyčiai gali trukdyti įvertinti paciento būklę arba užmaskuoti gretutinę ligą nustatant jos diagnozę ar klinikinę eigą.

Opioidus reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems miksedema, hipotiroze arba antinksčių žievės nepakankamumu (pvz., Adisono (*Addison*) liga).

Pastebėta, kad opioidai didina spaudimą tulžies latakų viduje, todėl juos reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems tulžies latakų disfunkciją.

Senyviems arba nusilpusiems pacientams opioidų reikia skirti atsargiai.

Remiantis gydymo morfinu patirtimi nustatyta, kad kartu vartojant monoamino oksidazės (MAO) inhibitorių, opioidų poveikis gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

Serotonino sindromas

Sixmo vartojant kartu su kitais serotonerginiais vaistais, kaip antai MAO inhibitoriais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliais antidepresantais, gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu yra klinikinių indikacijų skirti šį vaistą kartu su kitais serotonerginiais vaistais, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę, ypač pradedant gydymą ir didinant vaisto dozę.

Serotonino sindromas gali pasireikšti psichikos būklės pokyčiais, autonominė disfunkcija, nervų ir raumenų veiklos sutrikimais ir (arba) virškinimo trakto sutrikimų simptomais.

Įtarus serotonino sindromą, atsižvelgiant į simptomų sunkumą, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti vaisto dozę arba nutraukti gydymą.

Oda

Sixmo reikia skirti atsargiai pacientams, sirgusiems jungiamojo audinio liga (pvz., sklerodermija) arba atsinaujinančiomis meticilinui atsparaus *Staphylococcus aureus* sukeltomis infekcijomis. Sixmo kontraindikuojamas pacientams, kuriems Sixmo implantavimo vietoje buvo susiformavę keloidai arba hipertrofiniai randai, nes gali būti sunku implantą ištraukti (žr. 4.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sixmo sąveikos tyrimų neatlikta.

Buprenorfino negalima vartoti kartu su:

- opioidiniais analgetikais: pacientams, vartojantiems buprenorfiną, gali būti sunku sukelti tinkamą analgeziją skiriant visiškus opioidinių receptorių agonistus, todėl kyla pavojus

perdozuoti visiškų agonistų, ypač kai bandoma kompensuoti buprenorfino dalinio agonisto poveikį ar kai mažėja buprenorfino koncentracija plazmoje (žr. 4.3 skyrių);

- alkoholiniais gėrimais arba vaistiniais preparatais, kuriuose yra alkoholio, nes alkoholis sustiprina buprenorfino raminamąjį poveikį. Šis kontraindikuojamas ūminio alkoholizmo atveju (žr. 4.3 skyrių).

Buprenorfiną vartoti atsargiai reikia kartu su:

- benzodiazepiniais: šis derinys gali sukelti mirtį dėl centrinės kilmės kvėpavimo slopinimo, todėl reikia riboti dozes ir vengti tokio derinio atvejais, kai kyla piktnaudžiavimo pavojus. Pacientus reikia įspėti apie ypač didelį pavojų, kylantį kartu su šiuo preparatu savavališkai vartojant benzodiazepinus ir perspėti, kad kartu su šiuo preparatu vartoti benzodiazepinus galima tik nurodžius gydytojui (žr. 4.4 skyrių);
- gabapentoidais: šis derinys gali sukelti mirtį dėl kvėpavimo funkcijos slopinimo, todėl reikia atidžiai stebėti dozes ir vengti tokio derinio atvejais, kai kyla piktnaudžiavimo pavojus. Pacientus reikia įspėti, kad gabapentinoidus (pavyzdžiui, pregabalina ir gabapentina) kartu su šiuo preparatu vartotų, tik kaip nurodė gydytojas (žr. 4.4 skyrių);
- kitais CNS slopikliais: kitais opioidų dariniais (pvz., metadonu, analgetikais ir vaistais nuo kosulio), kai kuriais antidepresantais, sedaciniais H1 receptorių antagonistais, barbitūratais, ne benzodiazepinų grupės anksiolitikais, neuroleptikais, klonidinu ir panašiomis medžiagomis, nes tokie deriniai didina CNS slopinimą. Dėl sumažėjusio budrumo gali būti pavojinga vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.7 skyrių);
- opioidinių receptorių antagonistais: naltreksonas ir nalmeftenas gali blokuoti buprenorfino farmakologinį poveikį. Skirti kartu su buprenorfino gydymu kontraindikuojama, nes dėl galimos pavojingos vaistų sąveikos gali staigiai kilti ilgalaikių ir intensyvių opioidų abstinencijos simptomų (žr. 4.3 skyrių);
- CYP3A4 inhibitoriais ir induktoriais: buprenorfiną ir norbuprenorfiną metabolizuoja daugiausia žmogaus CYP3A4, todėl buprenorfiną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, veikiančiais CYP3A4 aktyvumą, gali pasireikšti vaistų sąveika. CYP3A4 inhibitoriai gali slopinti buprenorfino metabolizmą, todėl gali padidėti buprenorfino ir norbuprenorfino C_{max} ir AUC. Pacientus, gydomus CYP inhibitoriais (pvz., ritonaviru, ketokonazolu, itrakonazolu, troleandomicinu, klaritromicinu, nefinaviru, nefazodonu, verapamilu, diltiazemu, amjodaronu, amprenaviru, fosamprenaviru, aprepitantu, flukonazolu, eritromicinu ir vartojančius greipfrutų sultis), reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinio poveikio arba perdozavimo požymių ir simptomų (miozė, lūpų cianozė, sedacija, bradikardija, hipotenzija, kvėpavimo slopinimas). Pastebėjus toksinio poveikio arba perdozavimo simptomų reikia pašalinti implantus ir skirti vaistinį preparatą, kurio dozę galima koreguoti;
- panašiai ir su CYP3A4 induktoriais (pvz., fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu, rifampinu), kurie gali sumažinti buprenorfino koncentraciją plazmoje dėl padidėjusio buprenorfino metabolizavimo į norbuprenorfiną;
- monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais: remiantis patirtimi su morfinu, gali sustiprėti opioidų poveikis;
- serotonerginiais vaistiniais preparatais, kaip antai MAO inhibitoriais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliais antidepresantais, nes didėja serotonino sindromo – būklės, kuri gali kelti grėsmę gyvybei, – rizika (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie buprenorfino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Nėštumo laikotarpio pabaigoje buprenorfinas gali sukelti kvėpavimo slopinimą naujagimiams, netgi jeigu vaisto vartota trumpai. Ilgalakis buprenorfino vartojimas paskutiniuosius tris nėštumo laikotarpio mėnesius gali sukelti abstinencijos sindromą naujagimiui (pvz., raumenų tonuso padidėjimą, naujagimių tremorą, naujagimių ažitaciją, miokloniją arba traukulius). Sindromas gali būti

lengvesnis ir labiau išstętas nei sukeliama trumpo poveikio visiškų μ opioidinių receptorių agonistų. Paprastai sindromas pasireiškia po kelių valandų ar kelių parų po gimimo. Sindromo pobūdis gali būti skirtingas, priklausomai nuo motinos narkotikų vartojimo istorijos.

Dėl ilgos buprenorfino pusėjimo trukmės, nėštumo pabaigoje reikia apsvastyti naujagimio stebėjimo kelias paras galimybę, siekiant išvengti kvėpavimo slopinimo arba abstinencijos sindromo pasireiškimo naujagimiams rizikos.

Dėl galimybės lanksčiai didinti dozę ir dėl didesnės dozės poreikio nėštumo metu, Sixmo nelaikomas optimaliu gydymo variantu nėščiosioms, todėl gydymo Sixmo nėštumo metu pradėti negalima. Sixmo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevarvoja kontracepcijos priemonių. Pastojus gydymo Sixmo metu reikia įvertinti naudą pacientei lyginant su rizika vaisiui. Iš esmės manoma, kad kitoks gydymas buprenorfinu arba kitų jo formų skyrimas šioje situacijoje tinkamesnis.

Žindymas

Buprenorfinas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną tokiais kiekiais, kad galima tikėtis poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams, todėl gydymo Sixmo metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie buprenorfino poveikį žmonių vaisingumui nėra arba jų nepakanka (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Buprenorfinas gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus ir gali paveikti psichines arba fizines savybes, reikalingas atlikti užduotims, kurios gali būti pavojingos, pvz., vairuoti arba valdyti mechanizmus. Šis preparatas gali sukelti svaigulį, mieguistumą arba sedaciją, ypač gydymo pradžioje. Didžiausia buprenorfino koncentracija plazmoje po Sixmo įvedimo susirado per pirmąsias 24-48 valandas. Mieguistumą pacientai daugiausia gali patirti ne ilgiau kaip vieną savaitę po įvedimo po oda, todėl juos reikia išpėti dėl vairavimo ir pavojingų mechanizmų valdymo ypač šiuo laikotarpiu. Prieš pradėdami vairuoti arba valdyti pavojingus mechanizmus pacientai turi pagrįstai įsitikinti, kad Sixmo nesukelia neigiamo poveikio jų gebėjimui atlikti tokius veiksmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą suskirstytos į dvi kategorijas: implanto ir ne implanto sukeltos nepageidaujamos reakcijos.

Dažniausiai pasireiškios ne implanto sukeltos nepageidaujamos reakcijos klinikinių tyrimų su Sixmo metu buvo galvos skausmas (5,8 %), vidurių užkietėjimas (5,5 %) ir nemiga (3,9 %). Tai dažnos buprenorfino nepageidaujamos reakcijos.

Dažnos su implantavimo vieta susijusios nepageidaujamos reakcijos, kaip antai implantavimo vietos skausmas, niežėjimas, hematoma, kraujavimas, eritema ir randas, remiantis pranešimais, pasireiškė 25,9 % dvigubai koduotuose tyrimuose dalyvavusių pacientų ir 14,1 % tęstiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Su Sixmo susijusios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir kurios nurodytos poregistraciniuose duomenyse, išvardytos 1 lentelėje toliau. Šios nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį vartojant teiktinuosius terminus.

Pasireiškimo dažnis apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, išvardytos pagal kūno sistemą

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	dažnas	virusinė infekcija, bronchitas**, infekcija**, gripas**, faringitas**, rinitas**
	nedažnas	celiulitas, odos infekcija, peritonzilinis abscesas, pustulinis bėrimas, šlapimo takų infekcija, vulvovaginalinė mikotinė infekcija, implantavimo vietos infekcija*, implantavimo vietos abscesas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	nedažnas	limfadenopatija, neutropenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	dažnas	apetito sumažėjimas;
	nedažnas	patologinis kūno masės augimas, dehidracija, apetito padidėjimas
Psichikos sutrikimai	dažnas	nemiga, nerimas, priešiškumas**, nervingumas**, paranoja**
	nedažnas	depresija, sumažėjęs libido, miego sutrikimas, apatija, euforinė nuotaika, susilpnėjęs orgazmo jautimas, nenustygimas, dirglumas, priklausomybė nuo vaisto***, ažitacija***, sutrikęs mąstymas***
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas, raumenų tonuso padidėjimas**, sinkopė**
	nedažnas	hipestezija, migrena, prislopinta sąmonė, hipersomnija, parestezija, tremoras
Akių sutrikimai	dažnas	midriazė**
	nedažnas	išskyros iš akių, ašarojimo sutrikimas, neryškus matymas
Širdies sutrikimai	dažnas	palpitacijos**
	nedažnas	prieširdžių virpėjimas, bradikardija

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujagyslių sutrikimai	dažnas	karščio pylimas, vazodilatacija**, hipertenzija**
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dažnas	kosulys**, dusulys**
	nedažnas	kvėpavimo slopinimas, žiovavimas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo trakto sutrikimas**, su dantimis susijęs sutrikimas**
	nedažnas	burnos džiūvimas, dispepsija, vidurių pūtimas, kraujavimas iš išangės ir tiesiosios žarnos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	hiperhidrozė
	nedažnas	šaltas prakaitas, sausą oda, bėrimas, odos pažeidimai, ekchimozė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	dažnas	kaulų skausmas**, mialgija**
	nedažnas	raumenų spazmai, galūnių diskomfortas, skeleto ir raumenų skausmas, kaklo skausmas, galūnių skausmas, smilkininio žandikaulio sąnario sindromas, artralgija***
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	nedažnas	šlapinimosi pasunkėjimas, staigus poreikis šlapintis, padažnėjęs noras šlapintis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	nedažnas	dismenoreja, erekcijos disfunkcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnas	nuovargis, šaltkrėtis, astenija, skausmas, implantavimo vietos hematoma*, implantavimo vietos skausmas*, implantavimo vietos niežėjimas*, implantavimo vietos kraujosruva*, implantavimo vietos eritema*, implantavimo vietos randėjimas*, krūtinės skausmas**, negalavimas***, abstinencijos sindromas***
	nedažnas	periferinė edema, diskomfortas, veido edema, šalimo pojūtis, karščiavimas,

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
		tinimas, implantavimo vietos edema*, implantavimo vietos reakcija*, implanto išstūmimas*, sutrikęs gijimas*, implantavimo vietos parestezija*, implantavimo vietos bėrimas*, randėjimas*
Tyrimai	dažnas	alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas
	nedažnas	aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, kūno masės sumažėjimas, laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, gama gliutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas, kūno masės padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje sumažėjimas, amilazės aktyvumo padidėjimas, bikarbonatų koncentracijos kraujyje padidėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, cholesterolio koncentracijos kraujyje sumažėjimas, gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas, hematokrito sumažėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, lipazės aktyvumo padidėjimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, vidutinio hemoglobino kiekio ląstelėje padidėjimas, vidutinio ląstelės tūrio anomalijos, monocitų skaičiaus padidėjimas, neutrofilų skaičiaus padidėjimas, trombocitų skaičiaus sumažėjimas, raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	dažnas	procedūros sukeltas skausmas*, procedūros vietos reakcija*
	nedažnas	poprocedūrinė komplikacija (*), kontūzija (*), žaiždos žiojėjimas*, implanto migracija***, implanto lūžimas***

* Nepageidaujama reakcija į vaistą implantavimo vietoje

(*) Stebėta kaip su implantu ir ne su implantu susijusi vietinė nepageidaujama reakcija į vaistą

** Pranešta vartojant kitą tik buprenorfino vaistinį preparatą

*** Tik poregistracinio laikotarpio duomenys

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Sunkių Sixmo implantų įvedimo ir šalinimo komplikacijų rizika

Netinkamai įvedus implantus į žastą, gali pasireikšti retos, bet sunkios komplikacijos, įskaitant nervų pažaidą ir migraciją, sukeliančią emboliją ir mirtį (žr. 4.4 skyrių). Poregistraciniu laikotarpiu pranešta apie 2 atvejus, kai implantai lokaliai migravo iš įvedimo vietos. 3 pacientams, gydytiems klinikinių tyrimų metu, ir 1 pacientui, gydytam poregistraciniu laikotarpiu, nebuvo galima rasti implantų arba fragmentų vietos, todėl jie gydymo pabaigoje nepašalinti. Klinikinių tyrimų metu ir pagal poregistracinio laikotarpio duomenis nustatyti 7 kliniškai reikšmingo implanto lūžimo (t. y. su nepageidaujama reakcija susijusio lūžimo) atvejai.

Išstūmimo pavojus

Netinkamai įvedus arba užsikrėtus žaizdai, implantas gali iššisauti (kysoti po oda) arba būti išstumtas (į išorę). Keli implantų išsišovimo arba išstūmimo atvejai, apie kuriuos pranešta Sixmo klinikinių tyrimų metu, daugiausiai buvo susiję su netinkamu įvedimo metodu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamąs reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Ūminis buprenorfino perdozavimas pasireiškia vyzdžių susiaurėjimu, sedacija, hipotenzija, kvėpavimo slopinimu ir mirtimi.

Gydymas

Didžiausią dėmesį reikia skirti paciento būklės atstatymui ir kvėpavimo takų apsaugai bei dirbtinės ventiliacijos pradėjimui, jeigu reikia. Kraujotakos šokui ir plaučių edemai suvaldyti reikia imtis pagalbinių priemonių (įskaitant deguonį, vazopresorius) pagal indikacijas. Sustojus širdžiai arba kilus aritmijų reikės taikyti sudėtingesnius gyvybės palaikymo metodus.

Opioidinių receptorių antagonistas naloksonas naudojamas kaip specifinis priešnuodis gydant kvėpavimo slopinimą, sukeltą opioidų perdozavimo. Skirti naloksono gali būti naudinga norint suvaldyti buprenorfino perdozavimą. Gali reikėti didesnių nei įprastinės dozių ir kartotinio skyrimo. Sveikatos priežiūros specialistai turi atsižvelgti į galimą buprenorfino vaidmenį ir įtaką, jo skiriant kartu su kitais CNS slopinančiais vaistiniais preparatais, CYP3A4 inhibitoriais, kitais opioidais ir esant kepenų funkcijos sutrikimui bei nuspręsti, ar reikia pašalinti implantus (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, esant priklausomybei nuo opioidų vartojami vaistai; ATC kodas – N07BC01

Veikimo mechanizmas

Buprenorfinas – tai dalinis opioidinių receptorių agonistas / antagonistas, kuris jungiasi prie μ (mju) ir κ (kapa) receptorių galvos smegenyse. Skiriant palaikomąjį gydymą opioidais, jo veikimas susijęs su lėtu atsijungimu nuo μ receptorių, dėl kurio ilgainiui mažėja poreikis vartoti kitus opioidus.

Klinikiniais farmakologijos tyrimais su pacientais, priklausomais nuo opioidų, nustatytas buprenorfino „lubų efektas“ (angl. *ceiling effect*), būdingas įvairiems farmakodinamikos ir saugumo parametrams. Dėl dalinio agonisto / antagonistų savybių, dėl kurių susilpnėja širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo funkcijų slopinimas, vaistui būdinga gana plati terapinio veikimo platumas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buprenorfino implantų saugumas ir veiksmingumas tirti 3 dvigubai koduotais III fazės tyrimais, kuriuose iš viso 309 pacientai gydyti Sixmo ne ilgiau kaip 6 mėnesius (1 implantavimo kursą). 107 iš šių 309 pacientų gydyti papildomus 6 mėnesius tęstiniuose tyrimuose (t. y. 2 implantavimo ciklus).

Veiksmingumas daugiausiai pagrįstas tyrimu PRO-814, kuris buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas ir veiklią medžiagą kontroliuojamas III fazės tyrimas su suaugusiais pacientais, atitinkantis DSM-IV-TR priklausomybės nuo opioidų kriterijus, kurių būklė stabilizuota poliežuvinės formos buprenorfino. Maždaug 75 % šio tyrimo pacientų receptinius opioidus buvo nurodę kaip pagrindinį piktnaudžiavimo opioidais šaltinį, o 21 % pacientų kaip pagrindinį piktnaudžiavimo opioidais šaltinį buvo nurodę heroiną. Implantų buvimo organizme trukmė siekė 24 savaites. 84 šio tyrimo pacientai įtraukti į Sixmo grupę, o 89 pacientai – į poliežuvinės formos buprenorfino grupę. Pacientų amžiaus mediana (intervalas) buvo 36 (21-63) metai Sixmo grupėje ir 37 (22-64) metai poliežuvinės formos buprenorfino grupėje. Šiame dvigubai koduotame ir dvigubai maskuotame tyrime pacientai, kurių būklės palaikymui skirtos 8 mg per parą arba mažesnės poliežuvinės formos buprenorfino dozės, pervesti į 4 Sixmo implantų (ir kasdienio poliežuvinės formos placebo) arba 8 mg per parą arba mažesnės poliežuvinės formos buprenorfino dozės (ir 4 placebo implantų) grupes. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo reagavusiųjų į gydymą procentinė dalis, kai reagavusieji apibūdinti kaip pacientai, kuriems nelegalaus opioidų vartojimo įrodymų pagal sudėtinį šlapimo tyrimo ir savanoriško pranešimo rezultatai nustatyta ne ilgiau nei 2 iš 6 mėnesių. Ši vertinamoji baigtis laikyta kliniškai reikšminga vaisto skiriant tikslinei indikacijai. Nustatyta, kad Sixmo veikia ne prasčiau nei poliežuvinės formos buprenorfino: poliežuvinės formos buprenorfino grupėje į gydymą reagavo 87,6 %, o Sixmo grupėje – 96,4 % tiriamųjų. Be to, nustatytas ne prastesnis rezultatas, tirtas ir patvirtintas Sixmo pranašumas, palyginti su poliežuvinės formos buprenorfino ($p = 0,034$). Iki šio tyrimo pabaigos gydymą tęsė daug tiriamųjų: 96,4 % Sixmo grupės pacientų ir 94,4 % poliežuvinės formos buprenorfino grupės pacientų.

Dviem papildomais atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais placebo kontroliuojamais III fazės tyrimais (tyrimais PRO-805 ir PRO-806) gauta veiksmingumą ir farmakokinetiką (FK) patvirtinančių duomenų. Abiejuose tyrimuose suaugę nuo opioidų priklausomi pacientai, tik pradėję gydytis buprenorfino, 24 savaites gydyti 4 Sixmo arba 4 placebo implantais. Pacientai, kurių gydymas 4 implantų doze nebuvo pakankamai veiksmingas, galėjo gauti penktąjį implantą. Tyrimo PRO-806 buvo atvirojo gydymo palyginamoji grupė, kurioje vartotas poliežuvinės formos buprenorfino (12-16 mg per parą). Visų grupių pacientams leista vartoti papildomą poliežuvinės formos buprenorfino galimiems abstinencijos simptomams (potraukiui) kontroliuoti pagal iš anksto nustatytus kriterijus.

Toliau pateikti šiuose tyrimuose dalyvavusių pacientų duomenys.

2 lentelė. Pacientų duomenys tyrimuose PRO-805 ir PRO-806

	Tyrimas PRO-805		Tyrimas PRO-806		
	Sixmo N = 108	Placebas N = 55	Sixmo N = 114	Placebas N = 54	Poliežuvinės formos buprenorfinas N = 119
Amžiaus mediana (intervalas), metais	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Pagrindinis opioidas, kuriuo piktnaudžiauta, n (%)					
Heroinas	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Receptiniai opioidai	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

* 1 pacientui (0,8 %) kaip pagrindinis opioidas, kuriuo piktnaudžiauta, buvo nurodyta „kitas“.

Pagrindinė abiejų tyrimų veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kaupiamąjį pasiskirstymo funkcija (KPF) vertinant šlapimo mėginių, kurie buvo neigiami neteisėto opioidų vartojimo atžvilgiu, kiekį procentais (vertinta pagal tris kartus per savaitę atliekamą šlapimo toksikologinį tyrimą ir paciento savanorišką pranešimą apie opioidų vartojimą).

Pagrindinė tyrimo PRO-805 vertinamoji baigtis buvo KPF vertinant šlapimo mėginių, kurie buvo neigiami neteisėto opioidų vartojimo atžvilgiu, kiekį procentais nuo 1-osios iki 16-osios savaitių, o KPF nuo 17-osios iki 24-osios savaitių vertinta kaip antrinė vertinamoji baigtis.

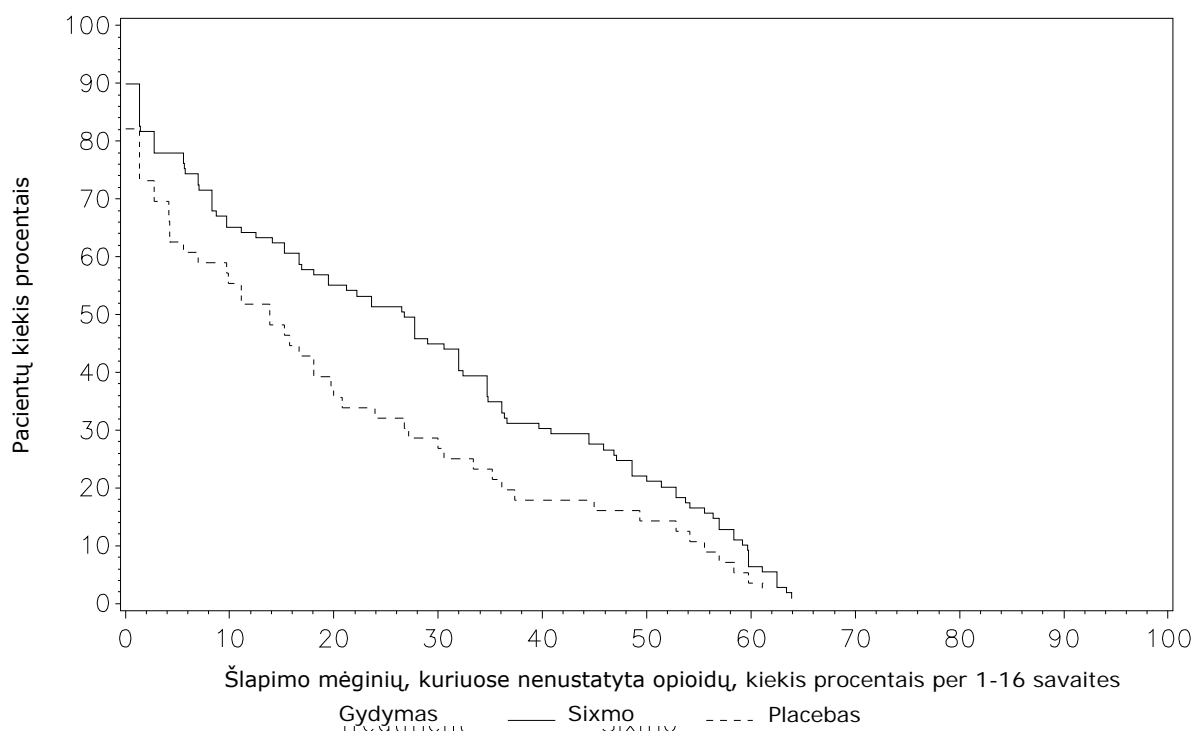
3 lentelė. Neigiamų neteisėto opioidų vartojimo atžvilgiu šlapimo mėginių kiekis procentais nuo 1-osios iki 16-osios ir nuo 17-osios iki 24-osios savaitių; tyrimas PRO-805 (KG populiacija)

Neigiami rezultatai procentais	Sixmo N = 108	Placebas N = 55
1-16 savaitės		
Vidurkis (SN)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
Vidurkio PI	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediana (intervalas)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
17-24 savaitės		
Vidurkis (SN)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
Vidurkio PI	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediana (intervalas)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

PI – pasikliautinis intervalas; KG = ketinama gydyti; N = tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis

KPF analizė (per 1-16 savaites) parodė statistiškai reikšmingą gydymo būdų skirtumą ir Sixmo pranašumą (p = 0,0361).

1 pav. Kaupiamojo pasiskirstymo funkcija vertinant šlapimo mėginių, kuriuose nenustatyta opioidų, kiekį procentais per 1-16 savaites; tyrimas PRO-805 (KG populiacija)



KG = ketinama gydyti

Buprenorfinas nebuvo įtrauktas į toksikologinį vertinimą pagal šlapimą.

Tyrimui PRO-806 nustatytos dvi sudėtinės pagrindinės vertinamosios baigtys: KPF vertinant šlapimo mėginių, kuriuose nenustatyta opioidų, kiekį procentais per 1-24 savaites Sixmo ir placebo grupėse (1-oji sudėtinė pagrindinė baigtis) ir KPF vertinant šlapimo mėginių, kuriuose nenustatyta neteisėtai vartojamų opioidų, kiekį procentais 1-24 savaites Sixmo ir placebo grupėse, kai trūkstanti duomenys įrašyti atsižvelgiant į savanoriškus pranešimus apie neteisėtą narkotikų vartojimą (2-oji sudėtinė pagrindinė baigtis).

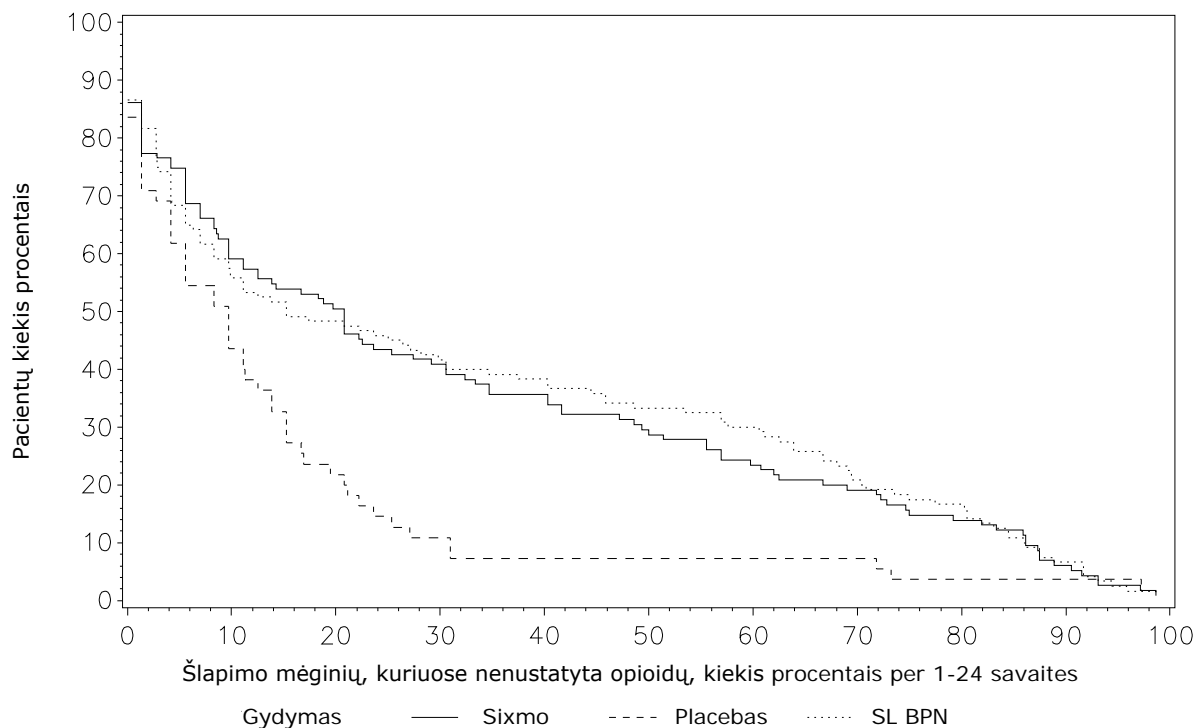
4 lentelė. Neigiamų neteisėto opioidų vartojimo atžvilgiu šlapimo mėginių kiekis procentais nuo 1-osios iki 24-osios savaitių; tyrimas PRO-806 (KG populiacija)

Neigiami rezultatai procentais	Sixmo N = 114	Placebas N = 54	Poliežuvinės formos buprenorfinas N = 119
Vidurkis (SN)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
Vidurkio PI	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Mediana (intervalas)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

PI – pasikliautinis intervalas; KG = ketinama gydyti; N = tiriamųjų skaičius, SN – standartinis nuokrypis

KPF analizė (1-oji sudėtinė pagrindinė baigtis) parodė statistiškai reikšmingą gydymo būdų skirtumą ir Sixmo pranašumą ($p < 0,0001$).

2 pav. Kaupiamoji pasiskirstymo funkcija vertinant šlapimo mėginių, kuriuose nenustatyta opioidų, kiekį procentais per 1-24 savaites (1-oji sudėtinė pagrindinė baigtis); tyrimas PRO-806 (KG populiacija)



KG = ketinama gydyti, PL BPN = poliežuvinės formos buprenorfinas
Buprenorfinas nebuvo įtrauktas į toksikologinį vertinimą pagal šlapimą.

2-osios sudėtinės pagrindinės vertinamosios baigties KPF rezultatai iš esmės nesiskyrė nuo 1-osios baigties rezultatų ($p < 0,0001$).

Svarbiausia antrinė tyrimo PRO-806 vertinamoji baigtis buvo proporcinis skirtumas vertinant šlapimo mėginius, kuriuose nerasta opioidų, per 24 savaites Sixmo grupėje, palyginti su poliežuvinės formos buprenorfino grupe. Nepaisant to, kad naudota atviroji palyginamoji grupė, ši vertinamoji baigtis laikoma patikima, nes ji pagrįsta šlapimo toksikologiniu tyrimu. Šia analize poliežuvinės formos buprenorfino grupėje pagal opioidų atžvilgiu neigiamų šlapimo mėginių procentinį kiekį nustatyti labai panašūs rezultatai kaip Sixmo grupėje (33 %, palyginti su 31 %) ir patvirtintas ne prastesnis Sixmo rezultatas, lyginant su poliežuvinės formos buprenorfinu.

Tyrimuose PRO-805 ir PRO-806 papildomo PL formos buprenorfino reikėjo 62,0 % ir 39,5 % Sixmo gydytų tiriamųjų. Vidutinės dozės per savaitę Sixmo grupės tiriamiesiems tyrimuose PRO-805 ir PRO-806 siekė 5,16 mg ir 3,16 mg, o vartojimo dienų vidurkis buvo santykinai mažas – atitinkamai 0,45 ir 0,31. Kiekvieno iš dviejų tyrimų metu tiriamųjų, kuriems reikėjo papildomo PL BPN, proporcinė dalis placebo grupėje buvo reikšmingai didesnė nei Sixmo grupėje (tyrimuose PRO-805 ir PRO-806 atitinkamai 90,9 % ir 66,7 % tiriamųjų, kurių vartojimo dienų per savaitę vidurkis siekė 2,17 ir 1,27).

Sixmo grupėse gydymą iki pabaigos tęsė daug tiriamųjų: 65,7 % tyrime PRO-805 ir 64,0 % tyrime PRO-806.

Dauguma pacientų (apie 80 %) abiejuose tyrimuose gavo pakankamą gydymą įvedus 4 implantus; apie 20 % pacientų reikėjo padidinti dozę įvedus penktąjį implantą.

Tam tikram pacientų pogrupiui Sixmo implantai sulūžo implantų šalinimo metu. Lūžimo rodikliai sumažėjo tyrimuose, kurių metu taikyta dabartinė metodika ir atlikti mokymai. Iš esmės, lūžimas pacientų ir tyrėjų vertinimu susirūpinimo dėl saugumo nekėlė.

5 lentelė. Implantų lūžimas Sixmo dvigubai koduotuose III fazės tyrimuose

	Dabartinė metodika ir mokymai		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N = 99	Sixmo N = 78	Sixmo N = 82
Sulūžusių implantų skaičius (%)	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
Pacientų, kuriems implantas (-ai) sulūžo, skaičius (%)	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

N = pacientų, kurių duomenys turimi, skaičius.

Ne europidų populiacija

Klinikinė Sixmo įvedimo pacientams ne europidams patirtis šiuo metu ribota.

Vaikų populiacija

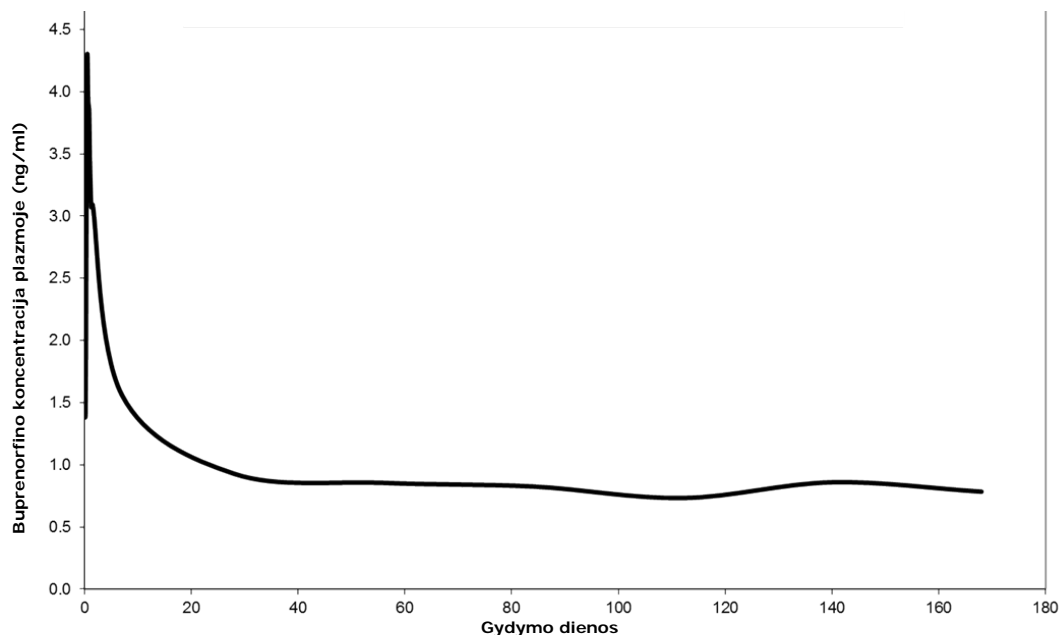
Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Sixmo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su palaikomoju priklausomybės nuo opioidų gydymu (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sixmo FK vertinta nuo opioidų priklausomiems pacientams, gydytiems Sixmo tyrimų TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 ir PRO-811 metu. Prieš įtraukiant į ūminio poveikio tyrimus PRO-805, PRO-806, PRO-810 ir TTP-400-02-01, pacientai buvo anksčiau negydyti suaugusieji, turintys vidutinę arba sunkią priklausomybę nuo opioidų. Dauguma pacientų kaip pagrindinį opioidų šaltinį vartojo heroiną. Įvedus Sixmo implantą pradinė buprenorfino koncentracijos smailė stebėta ir medianinė T_{max} nustatyta praėjus 12 valandų po įvedimo. Po pirminės buprenorfino koncentracijos smailės, buprenorfino koncentracija plazmoje lėtai mažėjo, o pusiausvriosios būsenos buprenorfino koncentracija pasiekta maždaug 4 savaitę. Visų klinikinių tyrimų metu buprenorfino pusiausvriosios būsenos koncentracija plazmoje buvo panaši – maždaug nuo 0,5 iki 1 ng/ml (vartojant 4 implantų išskiriamą dozę), ir išliko maždaug 20 savaičių (nuo 4-osios iki 24-osios savaitės) per 24 savaičių gydymo laikotarpį. Esant pusiausvirajai būsenai, nuo 4-osios iki 24-osios savaitės taip pat užfiksuotas mažas buprenorfino koncentracijos mažėjimas. Iš esmės, koncentracijos vertės buvo palyginamos su buprenorfino koncentracija, susidarančia vartojant 8 mg per parą poliežuvinės formos buprenorfino. Buprenorfino koncentracijos plazmoje vertės vartojant Sixmo pavaizduotos 3 pav. Vidutinės buprenorfino koncentracijos plazmoje vertės iki 28 paros pagrįstos duomenimis, gautais santykinio biologinio prieinamumo tyrimu PRO-810 (kurio metu atliktas intensyvus FK mėginių ėmimas), o koncentracijos vertės po 28 paros – jungtiniais tyrimų PRO-805, PRO-806, PRO-807 ir PRO-811 duomenimis.

3 pav. Buprenorfino koncentracija plazmoje po Sixmo įvedimo (vertės iki 28 paros pagrįstos tyrimu PRO-810, o koncentracijos vertės po 28 paros – tyrimais PRO-805, PRO-806, PRO-807 ir PRO-811)



Pasiskirstymas

Maždaug 96 % buprenorfino susijungia su baltymais, daugiausia su alfa ir beta globulinu.

Biotransformacija

Buprenorfinas N-dealkilinimo būdu virsta savo svarbiausiu farmakologiškai veikliu metabolitu norbuprenorfinu, paskui vyksta jų gliukuroninimas. Iš pradžių nustatyta, kad norbuprenorfino susidarymą veikia CYP3A4, tačiau tolesni tyrimai parodė, kad procese dalyvauja ir CYP2C8. Tiek buprenorfinas, tiek ir norbuprenorfinas gali būti toliau gliukuroninami UDP gliukuroniltransferazių.

Eliminacija

Masės pusiausvyros tyrimas su buprenorfinu parodė, kad visa radioaktyviai žymėta medžiaga išsiskiria su šlapimu (30 %) ir išmatomis (69 %), rinktais ne daugiau kaip 11 parų po dozavimo. Beveik visa dozė rasta buprenorfino, norbuprenorfino ir dviejų neidentifikuotų buprenorfino metabolitų forma. Šlapime daugiausiai rasta konjuguoto buprenorfino (buprenorfinas: 1 % laisvojo ir 9,4 % konjuguotojo; norbuprenorfinas: 2,7 % laisvojo ir 11 % konjuguotojo). Išmatose beveik visas rastas buprenorfinas ir norbuprenorfinas buvo laisvosios formos (buprenorfinas: 33 % laisvojo ir 5 % konjuguotojo; norbuprenorfinas: 21 % laisvojo ir 2 % konjuguotojo).

Vidutinė buprenorfino pusėjimo trukmė iš plazmos siekė nuo 24 iki 48 valandų.

Specialiosios populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka Sixmo farmakokinetikai netirta.

Didelis kiekis buprenorfino metabolizuojamas kepenyse; pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba stipriai sutrikusi, nustatyta didesnė vaisto koncentracija plazmoje.

Sixmo kontraindikuojamas pacientams, kurių kepenų funkcija stipriai sutrikusi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Eliminacijos per inkstus svarba sąlyginai maža (apie 30 %), atsižvelgiant į bendrąjį buprenorfino klirenšą, o buprenorfino koncentracija plazmoje pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nebuvo padidėjusi. Todėl manoma, kad pacientams, kurių sutrikusi inkstų veikla, Sixmo dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Sixmo klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo vyresni kaip 65 metų pacientai, todėl naudoti preparatą šiai populiacijai nepatartina. Buprenorfino veiksmingumas ir saugumas >65 metų amžiaus senyviems pacientams neištirti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikus standartinę bandymų seriją su Sixmo ekstraktais ir etilenvinilacetato (EVA) placebo implantais genotoksinio poveikio nenustatyta. Mokslinėje literatūroje nuorodų apie genotoksines buprenorfino savybes nerasta.

Atsižvelgiant į klinikinį buprenorfino vartojimą, įtarimų dėl kancerogeniškumo nėra.

Informacijos apie galimą buprenorfino neigiamą poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nepaskelbta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai.

Vaikingas žiurkės veikiant buprenorfinu, skiriamu osmotiniais minisiurbliais, nuo 7 gestacijos paros ir vėliau, 7-20 gestacijos paromis vaikinga patelė vartojo mažiau ėdesio ir vandens. Buprenorfino grupėse stipimo rodikliai buvo daug didesni. Nustatyta daugiau rezorbavimo atvejų ir daugiau negyvagimių. 1-ąją parą po atsivedimo jaunikliai mažiau svėrė, palyginti su kontrolės grupe. Jaunikliai, paveikti buprenorfino tik prenataliniu periodu, per pirmąsias 3 savaites po atsivedimo svėrė panašiai kaip ir kontrolinių grupių jaunikliai, tačiau jauniklių, kuriems skirta opioidų po atsivedimo, kūno masė buvo žymiai mažesnė. Vaikingoms patelėms skiriant buprenorfino padidėjo stipimas perinataliniu periodu ir tam tikrais aspektais užtruko naujagimių žiurkių vystymasis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etilenvinilacetato kopolimeras

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienas implantas supakuotas į atskirą paketėlį su nulupama laminuota folija iš PET / MTPE / aliuminio / MTPE.

Implantavimo rinkinys: 4 implantai su 1 aplikatoriumi

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Pašalintame implantu lieka reikšmingai didelis kiekis buprenorfino.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/19/1369/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. birželio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdam Sixmo skyrimą kiekvienoje valstybėje narėje (VN), registruotojas turi suderinti edukacinės medžiagos formatą ir turinį, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija (NKI).

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje VN, kurioje platinamas Sixmo, visi gydytojai, kurie tikėtina, kad atliks Sixmo poodinio (s. c.) implanto įvedimą / šalinimą, gautų edukacinę programą, skirtą svarbiai nustatytai rizikai – implanto išsišovimo / (savaiminio) išstūmimo, galimo nervų arba kraujagyslių pažeidimo įvedant / šalinant implantą, implanto (ar jo dalies) (dislokacijos ir) migracijos / praradimo – išvengti arba tokiai rizikai sumažinti.

Gydytojo edukacinė programa, teikiama kartu su preparato charakteristikų santrauka (PCS), turi apimti mokomąsias skaidruoles ir išsamų, konkretų, nuoseklų Sixmo įvedimo ir šalinimo chirurginių procedūrų aprašą bei tiesioginę demonstraciją. Gydytojus taip pat reikia informuoti apie šios procedūros riziką ir komplikacijas (t. y. apie implanto migraciją, išsišovimą (protruziją), išstūmimą (ekspulsiją) ir nervų pažeidimą).

Registruotojas taip pat privalo užtikrinti, kad kiekvienoje VN, kurioje platinamas Sixmo, kiekvienas pacientas, kuriam išrašytas šis s. c. implantas, iš savo gydančiojo gydytojo gautų paciento informacinį lapelį (PIL) ir (į piniginę telpančią) paciento išpėjamąją kortelę, kurią Sixmo gydymo metu būtina visada turėti kartu ir parodyti kitiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS) prieš atliekant bet kuri medicininį gydymą / intervencinę procedūrą. Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti nurodyta:

- informacija, kad kortelės turėtojui taikomas gydymas Sixmo (priklausomybės nuo opioidų gydymas tik buprenorfinu naudojant s. c. implantą, įvestą vidinėje žasto dalyje);
 - implanto įvedimo ir šalinimo po šešių mėnesių datos;
 - gydančiojo gydytojo asmenvardis ir kontaktiniai duomenys;
 - saugumo pavojai, susiję su gydymu Sixmo (t. y. galima gyvybei pavojinga sąveika su kitomis kartu taikomomis terapijomis).
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
MOLTeNI-2019-01 – retrospektyvinis ir perspektyvinis stebimasis (neintervencinis) poregistracinis saugumo kohortų tyrimas, skirtas įvertinti buprenorfino implantų (Sixmo) lūžimų ir įvedimo / šalinimo komplikacijų dažnį atliekant rutininę klinikinę priežiūrą	2026 m. 4-asis ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartoninė dėžutė (rinkinys)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sixmo 74,2 mg implantas
buprenorfinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename implante yra buprenorfino hidroklorido, atitinkančio 74,2 mg buprenorfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra etilenvinilacetato kopolimero

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Implantas

4 implantai
1 vienkartinis aplikatorius

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1369/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Paketėlis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sixmo 74,2 mg implantas
buprenorfinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename implante yra buprenorfino hidroklorido, atitinkančio 74,2 mg buprenorfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra etilenvinilacetato kopolimero

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 implantas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1369/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PACIENTO ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ

Paciento įspėjamoji kortelė

- Šios kortelės turėtojui taikomas priklausomybės nuo opioidų gydymas tik buprenorfinu, vadinamas Sixmo.
- Implantai įvesti po oda vidinėje žasto pusėje.
- Visada turėkite šią kortelę, kol tęsiate gydymą.
- Parodykite šią kortelę savo gydytojui, odontologui arba chirurgui prieš bet kurį medicininį gydymą arba chirurginę operaciją.
- Kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė bet kokių neįprastų simptomų, pvz., kvėpavimo sutrikimų, galvos trauma, padidėjęs spaudimas kaukolės viduje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sixmo 74,2 mg implantas
buprenorfinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Vietos atstovybės kontaktiniai duomenys

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Gydantis gydytojas (asmenvardis / kontaktinė informacija):

Paciento asmenvardis:

PROCEDŪROS INFORMACIJA

Įvedimo data:

Šalinimo po 6 mėnesių data:

Implantavimo vieta: (žastas: kairysis / dešinysis)

SVARBI INFORMACIJA

Kiekviename implantu yra buprenorfino hidrochlorido, atitinkančio 74,2 mg buprenorfino.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Sixmo 74,2 mg implantas buprenorfinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sixmo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sixmo
3. Kaip vartoti Sixmo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sixmo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sixmo ir kam jis vartojamas

Sixmo sudėtyje yra veikliosios medžiagos buprenorfino – tam tikros rūšies opioidinio vaisto. Jo skiriama gydant priklausomybę nuo opioidų suaugusiems, kurie taip pat gauna medicininę, socialinę ir psichologinę pagalbą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sixmo

Sixmo vartoti draudžiama, jeigu

- esate alergiški buprenorfinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- turite sunkių kvėpavimo sutrikimų;
- stipriai susilpnėjusi Jūsų kepenų funkcija;
- patyrėte ūminę alkoholio intoksikaciją arba pasireiškia alkoholio sukelta baltoji karštinė;
- vartojate naltreksoną arba nalmefeną, skirtus priklausomybei nuo alkoholio arba opioidų gydyti;
- gyjant žaizdai Jums pernelyg intensyviai vešėjo audinys (susidarė randas).

Pacientams, kurių negalima skenuoti magnetinio rezonanso tomografu (MRT), draudžiama įvesti Sixmo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Sixmo, jeigu:

- sergate astma arka turite kitų kvėpavimo sutrikimų;
- silpnai arba vidutiniškai sutrikusi Jūsų kepenų veikla;
- susilpnėjusi Jūsų inkstų veikla;

- patyrėte galvos traumą ar esant kitų aplinkybių, dėl kurių gali būti padidėjęs spaudimas galvoje, nes opioidai gali sukelti cerebrospinalinio skysčio (supančio galvos ir nugaros smegenis) spaudimo padidėjimą;
- esate turėję traukulių priepuolių;
- Jūsų žemas kraujospūdis;
- padidėjusi Jūsų prostata arba susiaurėjusi šlaplė;
- susilpnėjęs Jūsų skydliaukės aktyvumas;
- silpniau veikia Jūsų antinksčiai, pvz., sergant Adisono liga;
- sutrikusi Jūsų tulžies latakų veikla;
- jaučiate bendrąjį silpnumą, skundžiatės prasta sveikata arba esate senyvo amžiaus;
- esate sirgę jungiamojo audinio liga, pavyzdžiui, sklerodermija, nes tada gali būti sunku išimti implantus;
- esate sirgę atsinaujinančiomis meticilinui atsparių auksinių stafilokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis (angl. MRSA).
- Jums nustatyta depresija arba kitos ligos, kurios gydomos antidepresantais. Šiuos vaistus vartojant kartu su Sixmo, gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Sixmo“).

Svarbūs aspektai, į kuriuos reikia atsižvelgti gydymo metu:

- Gali pasireikšti **svaigulys**, ypač pirmąją savaitę įvedus implantus. Žiūrėkite skyrių „Vairavimas ir mechanizmų valdymas“.
- Gydytojas turi apžiūrėti **įvedimo vietą**, ar nėra infekcijų ir žaizdos gijimo sutrikimų:
 - praėjus savaitei po implantų įvedimo ir
 - ne rečiau kaip vieną kartą per mėnesį paskui.
- Implantų **įvedimo arba pašalinimo vietoje** gali išsivystyti **infekcija**. Pernelyg intensyvus implantų arba įvedimo vietos lietimasis iškart po įvedimo gali padidinti infekcijos galimybę. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu įvedimo arba pašalinimo vietoje pastebėjote bet kokių infekcijos požymių (pavyzdžiui, paraudimą arba uždegimą).
- Po įsodinimo, netinkamai įvestas arba infekcijos paveiktas **implantas gali išsprūsti** iš įsodinimo vietos rankoje. Taip atsitikus, nemėginkite ištraukti jo savarankiškai, nes tai gali būti labai pavojinga, o nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu po įvedimo implantas išstumiamas, atlikite šiuos veiksmus:
 - Kuo greičiau susitarkite dėl atvykimo pas implantus įvedusį gydytoją.
 - Įdėkite implantą į stiklinį plačiakaklį indą su dangteliu. Laikykite jį saugiai ir atokiai nuo kitų žmonių, ypač vaikų. Atneškite jį implantus įvedusiam gydytojui, kad jis galėtų nustatyti, ar pasišalino visas implantas. Atkreipkite dėmesį: buprenorfinas gali sukelti sunkų, galbūt mirtiną, kvėpavimo slopinimą (dusimą arba kvėpavimo sustojimą) atsitiktinai jo pavartojusiems vaikams.
 - Gydytojas Jus stebės, kol bus pakeistas pasišalinęs implantas, kad įvertintų dėl abstinencijos (vartojimo nutraukimo) simptomų.
- Po Sixmo įvedimo nejudinkite implantų po oda ir stenkitės nepriaugti daug svorio, nes šalinant gali būti sunku rasti, kur yra implantai.
- **Piktnaudžiavimas ir neteisėti veiksmai.** Piktnaudžiaujant buprenorfinu galima jo perdozuoti ir mirti. Rizika padidėja kartu vartojant alkoholio arba kitų medžiagų.
- Šis vaistas gali sukelti **priklausomybę**, tačiau žemesnio stiprumo nei kitos medžiagos, pavyzdžiui, morfinas. Jeigu sustabdysite gydymą Sixmo, gydytojas stebės Jus dėl **abstinencijos simptomų** (tokių kaip prakaitavimas, karščio pylimas ir šalimas).
- Gauta pranešimų apie mirties atvejus dėl **kvėpavimo slopinimo** buprenorfino vartojimo metu. Tai ypač tikėtina, kai kartu vartojama alkoholio, kitų opioidų arba tam tikrų vaistų, turinčių raminamąjį, migdomąjį ar raumenis atpalaiduojantįjį poveikį. Buprenorfinas gali sukelti mirtiną kvėpavimo sutrikimą priklausomybės neturintiems žmonėms arba vaikams. Sixmo reikia vartoti atsargiai pacientams, sergantiems astma arba turintiems kitų kvėpavimo sutrikimų.
- Gauta pranešimų apie **kepenų funkcijos sutrikimą**, įskaitant kepenų nepakankamumą, išsivysčiusius vartojant buprenorfiną. Tai gali būti susiję su esamu kepenų funkcijos

susilpnėjimu ir tolesniu švirkščiamųjų narkotikų vartojimu. Įtariant kepenų sutrikimų gydytojas atliks tam tikrus tyrimus, kad nuspręstų, ar reikia nutraukti gydymą.

- Vartojant Sixmo gali susidaryti situacijų, kuriose Jums reikės staigiai **malšinti skausmą** arba **sukelti nejautrą**. Tokiais atvejais patarimo kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Dėl tokių medžiagų kaip buprenorfinas vartojimo gali **susiaurėti vyzdžiai, pakisti sąmonės lygis** arba galite kitaip jausti **skausmą**.
- Dėl tokių medžiagų kaip buprenorfinas vartojimo gali staigiai nukristi **kraujospūdis**, todėl gali pasireikšti svaigulys staigiai mėginant atsistoti.

Vaikams ir paaugliams

Sixmo nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams.

Vyresni kaip 65 metų amžiaus pacientai

Sixmo nerekomenduojamas vyresniems kaip 65 metų pacientams.

Kiti vaistai ir Sixmo

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šį vaistą vartoti draudžiama ir turite pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistus priklausomybei gydyti, pavyzdžiui:

- naltreksoną;
- nalmefeną.

Jie gali blokuoti buprenorfino poveikį ir staigiai sukelti ilgalaikius, intensyvius abstinencijos simptomus (dar žr. „Sixmo vartoti negalima, jeigu“ 2 skyriuje).

Informuokite gydytoją Sixmo gydymo metu prieš pradėdami vartoti:

- benzodiazepinus (vartojamus raminaujamam, migdomajam arba raumenis atpalaiduojančiam poveikiui sukelti), pavyzdžiui diazepamą, temazepamą arba alprazolamą. Šis derinys gali sukelti mirtį dėl kvėpavimo slopinimo, todėl tokius vaistus Sixmo gydymo metu vartokite tik patarus gydytojui ir tik skirtą dozę;
- gabapentinoidus (vartojamus epilepsijai arba neuropatiniam skausmui gydyti): gabapentiną arba pregabalina. Pavartojus per daug gabapentino, gali ištikti mirtis, nes dėl abiejų vaistų sąveikos gali labai sulėtėti ir tapti paviršutiniškas kvėpavimas (kvėpavimo slopinimas). Turite vartoti dozę, kurią Jums skyrė gydytojas;
- kitus vaistus, galinčius sukelti mieguistumą, mažinančius budrumą ir keliančius pavojų vairuojant ir valdant mechanizmus:
 - kitus opioidus, pavyzdžiui, metadoną, tam tikrus skausmą malšinančius ir kosulį slopinančius vaistus,
 - antidepresantus (vartojamus depresijoms gydyti),
 - antihistaminikus (vartojamus alerginėms reakcijoms, miego sutrikimams, peršalimui gydyti arba pykinimo ir vėmimo profilaktikai ir gydymui),
 - barbituratus (vartojamus epilepsijai gydyti arba sedacijai (trumpalaikiai nejautrai) sukelti), pavyzdžiui, fenobarbitalį arba sekobarbitalį,
 - tam tikrus benzodiazepinų grupei nepriklausančius anksiolitikus (vartojamus nerimui gydyti),
 - neuroleptikus (vartojamus psichikos arba nerimo sutrikimams gydyti, turinčius sedacinį poveikį),
 - klonidiną (vaistą, vartojamą padidėjusiam kraujospūdžiui ir padidėjusiam akispūdžiui gydyti),
- opioidinius skausmą malšinančius vaistus, pavyzdžiui, morfiną. Šie vaistai kartu su Sixmo gali veikti netinkamai ir gali padidinti perdozavimo riziką.
- vaistus, kurie gali sustiprinti šio vaisto poveikį:

- vaistus nuo retrovirusų (vartojamus ŽIV infekcijoms gydyti), pavyzdžiui, ritonavirą, nelfinavirą, amprenavirą, fosamprenavirą,
- tam tikrus vaistus nuo grybelių (vartojamus grybelinėms infekcijoms, kaip pienligė, gydyti), pavyzdžiui, ketokonazolą, itrakonazolą, flukonazolą,
- makrolidų klasės antibiotikus (vartojamus bakterinėms infekcijoms gydyti), pavyzdžiui, klaritromiciną, telitromiciną, troleandomiciną,
- nefazodoną (vaistą depresijai gydyti),
- vaistus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui ir širdies sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, verapamilį, diltiazemą, amjodaroną,
- aprepitantą (vaistą pykinimo ir vėmimo profilaktikai),
- monoamino oksidazės inhibitorius arba slopiklius (vartojamus depresijai arba Parkinsono ligai gydyti), pavyzdžiui fenelziną, izokarboksazidą, iproniazidą ir tranilciprominą),
- vaistus, kurie gali susilpninti šio vaisto poveikį:
 - vaistus epilepsijai ir kitoms ligoms gydyti, pavyzdžiui, fenobarbitalį, karbamazepiną, fenitoiną,
 - rifampiciną (vaistą tuberkuliozei ar tam tikroms kitoms infekcinėms ligoms gydyti).
- antidepresantų, kaip antai moklobemido, tranilcipromino, citalopramo, escitalopramo, fluoksetino, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, duloksetino, venlafaksino, amitriptilino, doksepino arba trimipramino. Šie vaistai gali sąveikauti su Sixmo ir Jums gali pasireikšti tokie simptomai, kaip nevalingas, ritmiškas raumenų, įskaitant raumenis, kurie kontroliuoja akių judesius, susitraukinėjimas, sujaudinimas, haliucinacijos, koma, gausus prakaitavimas, tremoras, pernelyg sustiprėję refleksai, padidėjęs raumenų tonusas, virš 38 °C pakilusi kūno temperatūra. Pajutus tokius simptomus, reikia kreiptis į gydytoją.

Sixmo vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

- Nevartokite alkoholio gydymosi Sixmo metu, nes jis sustiprina raminamąjį poveikį (taip pat žr. „Svarbūs aspektai, į kuriuos reikia atsižvelgti gydymo metu“ 2 skyriuje.
- Negerkite greipfrutų sulčių, kad išvengtumėte galimo šalutinio poveikio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdama vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- **nėštumas**
Sixmo nerekomenduojamas nėštumo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos priemonių.
Vartojant nėštumo laikotarpiu, ypač vėlyvuoją nėštumo metu, buprenorfinas gali naujagimiams sukelti abstinencijos simptomus, įskaitant kvėpavimo sutrikimus. Jie gali pasireikšti praėjus kelioms paroms po gimimo.
- **žindymas**
Nežindykite gydymosi Sixmo metu, nes buprenorfinas patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Buprenorfinas gali neigiamai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, ypač per pirmąsias 24-48 valandas ir iki vienos savaitės po implantų įvedimo. Galite jaustis apsvaigę, mieguisti ir ne tokie budrūs.

Nevairuokite ir nesiimkite pavojingos veiklos, kol neįsitikinsite, kad Sixmo nesukelia neigiamo poveikio gebėjimui atlikti tokius veiksmus.

3. Kaip vartoti Sixmo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Sixmo implantus įvesti, pašalinti ir pacientus stebėti turi sveikatos priežiūros specialistas, išmanantis procedūrą ir turintis pripratimo nuo opioidų valdymo patirties.

Prieš įvedant Sixmo implantus

Turite vartoti stabilią 2-8 mg per parą buprenorfino dozę, skiriamą po liežuvio. Tai turi tęstis ne trumpiau kaip 30 parų ir sprendimą turi priimti Jūsų gydytojas.

Poliežuvinės formos buprenorfino vartojimas bus sustabdytas 12-24 valandas prieš įvedant Sixmo implantus.

Gydymas Sixmo implantais

Vieną dozę sudaro **4 implantai**.

Prieš įvesdamas Sixmo gydytojas skirs Jums vietoje veikiančių anestetikų srities nejautrai sukelti. Tada implantai bus įvesti po oda vidinėje žasto pusėje.

Įvedęs implantus gydytojas uždės sterilios marlės ir spaudžiamąjį tvarstį, kad sumažėtų kraujosruvos susidarymo pavojus. Spaudžiamąjį tvarstį galėsite nuimti po 24 valandų, o lipnųjį tvarstį – po penkių parų. Per pirmąsias 24 valandas kas dvi valandas uždėkite ant rankos ir 40 minučių palaikykite šaldomąjį paketą, kurį paskui galite dėti esant poreikiui.

Gydytojas taip pat duos „Paciento išpėjamąją kortelę“, kurioje nurodyta:

- įvedimo vieta ir data;
- vėliausia data, kada reikia pašalinti implantą.

Laikykite šią kortelę saugioje vietoje, nes joje nurodyta informacija gali padėti šalinant implantus.

Gydytojas apžiūrės įvedimo vietą praėjus vienai savaitei po implantų įvedimo ir ne rečiau kaip kartą per mėnesį paskui, kad įsitikintų, ar neatsirado:

- infekcijos ar kitų prasto žaizdos gijimo požymių;
- implanto išlindimo per odą požymių.

Dalyvaukite visuose šiuose reikalinguose vizituose. Nedelsdami informuokite gydytoją, jeigu manote, kad implantavimo vietoje kilo infekcija ar implantas pradeda lįsti iš odos.

Jeigu jaučiate, kad Jums reikia papildomų buprenorfino dozių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Sixmo implantų šalinimas

Sixmo implantai numatyti būti įvedimo vietoje **6 mėnesius**, kurių metu jie nuolat išskiria buprenorfiną. Pasibaigus šešių mėnesių laikotarpiui gydytojas juos pašalina.

Implantus šalinti galima tik gydytojui, išmanančiam šią procedūrą. Jeigu negalima nustatyti implantų vietos, gydytojas gali naudoti ultragarsą arba tam tikrą skenavimo aparatą, vadinamą magnetinio rezonanso tomografu (MRT).

Pašalinęs implantus gydytojas uždės sterilios marlės ir spaudžiamąjį tvarstį, kad sumažėtų kraujosruvos susidarymo pavojus. Spaudžiamąjį tvarstį galėsite nuimti po 24 valandų, o lipnųjį tvarstį – po penkių parų. Per pirmąsias 24 valandas kas dvi valandas uždėkite ant rankos ir 40 minučių palaikykite šaldomąjį paketą, kurį paskui galite dėti esant poreikiui.

Kartotinis gydymas Sixmo implantais

Praėjus pirmajam 6 mėnesių gydymo kursui ir pašalinus senus implantus, Jums gali įvesti naują rinkinį Sixmo implantų (pageidautina tą pačią dieną). Naujus implantus įves į kitą ranką.

Jeigu kitas implantų rinkinys įvedamas ne tą pačią dieną, kai pašalinamas senasis:

Kol bus atnaujintas gydymas reikia kasdien vartoti 2-8 mg buprenorfino dozę, skiriamą po liežuvio. Jos vartojimą reikia nutraukti 12-24 valandas prieš įvedant kitą implantų rinkinį.

Nepraleiskite apsilankymų pas gydytoją.

Nenutraukite gydymo iš pradžių nepasitarę su Jus gydančiu gydytoju. Jeigu norite nutraukti gydymą Sixmo, kaip tai padaryti klauskite gydytojo. Nutraukus gydymą gali prasidėti abstinencijos simptomai.

Ką daryti, jeigu Sixmo veikia daugiau, nei reikia?

Tam tikrais atvejais dozė, kurią išskiria implantai, gali būti didesnė, nei Jums reikia. Perdozavimas gali pasireikšti šiais simptomais:

- susiaurėjusiais vyzdžiais,
- sedacija,
- sumažėjusiu kraujospūdžiu,
- kvėpavimo sutrikimais, lėtu kvėpavimu.

Blogiausiu atveju gali sustoti kvėpavimas, kilti širdies nepakankamumas ir ištikti mirtis.

Nedelsdami informuokite gydytoją, jeigu pasireiškia pirmiau minėti simptomai arba vykite į artimiausią ligoninę ir pasiimkite kartu šį pakuotės lapelį ir „Paciento išpėjimą kortelę“. Nemėginkite pašalinti implantų savarankiškai, nes tai gali būti labai pavojinga.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu pasireiškė šis poveikis:

- Rankos skausmas, kuris jaučiamas kaip spazmai, rankos patinimas, rankos oda įgauna raudoną arba mėlyną atspalvį, ranka nusilpsta arba sumažėjo jos judesių amplitudė. Tai gali rodyti, kad dėl netinkamo implanto įsodinimo susidarė kraujo krešulys.
- Kvėpavimo sutrikimas arba svaigulys; akių voku, veido, liežuvio, lūpų gerklės arba plaštakų patinimas; išbėrimas arba niežėjimas, ypač apimantys visą kūną. Tai gali rodyti pavojingą gyvybei alerginę reakciją.

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau nurodytu dažniu:

Dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas;
- kiti skrandžio ir žarnyno sutrikimai, su dantimis susijęs sutrikimas;
- skausmas, pavyzdžiui, pilvo skausmas, kaulų skausmas, raumenų skausmas, krūtinės skausmas, galvos skausmas;
- svaigulys, mieguistumas;
- nemiga, nerimas, priešiškus, nervingumas;
- psichinė būklė, kuriai būdingos iliuzijos (jausmų apgaulė) ir neracionalumas;
- padidėjęs kraujospūdis, palpitacijos (juntamas širdies plakimas);
- apalpinimas;
- išsiplėtę vyzdžiai;
- karščio pylimas, kraujosruvos, kraujagyslių išsiplėtimas;
- abstinencijos sindromas, pasireiškiantis prakaitavimu, karščio ir šalčio pojūčiu;
- nuovargis, šaltkrėtis, silpnumas, padidėjęs raumenų tonusas (įsitempimas);
- infekcija, pavyzdžiui virusinė infekcija (pvz., gripas);
- kosulys, dusulys;
- kvėpavimo takų plaučiuose uždegimas, gerklės arba nosies vidinės gleivinės uždegimas;
- pagausėjęs prakaitavimas, prasta savijauta;

- apetito sumažėjimas;
- padidėjęs kepenų fermento alaninaminotransferazės aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimu;
- reakcijos implantavimo vietoje:
 - skausmas, niežėjimas,
 - reakcija procedūros vietoje, pavyzdžiui, skausmas įvedimo procedūros metu,
 - kraujosruva, odos paraudimas, randas,
 - kraujavimas.

Nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- burnos džiūvimas, vidurių pūtimas, nevirškinimas, kraujingos išmatos;
- migrena, tremoras (tirtėjimas);
- perdėtas mieguistumas;
- nenormalūs pojūčiai, pavyzdžiui peršėjimas, dilgčiojimas, tirpimas ir niežėjimas;
- sumažėjęs sąmonės lygis;
- miego sutrikimas, apatija (abejingumas);
- depresija, euforija (liguistai pakylėta nuotaika);
- sumažėjęs seksualinis potraukis, susilpnėjęs orgazmo jautimas;
- nenustygimas, susijaudinimas, padidėjęs jaudrumas, nenormalios mintys;
- priklausomybė;
- susilpnėjęs lytėjimo arba jutimo pojūtis;
- karščiavimas, šalimas, diskomfortas (nemalonus jausmas);
- tinimas, įskaitant rankų, kojų arba veido audinių tinimą, sukeltą skysčių perteklių;
- raumenų spazmai (mėšlungis), galūnių diskomfortas;
- raumenų ir skeleto skausmas, juntamas kakle, galūnėse ir sąnariuose;
- kramtymo raumenų ir sąnarių skausmas bei disfunkcija, vadinami smilkininio žandikaulio sąnario sindromu;
- kvėpavimo slopinimas, žiovavimas;
- celiulitas, odos infekcija, susijaudinimas;
- tonzilių komplikacijos;
- bėrimas, pustulinis bėrimas (pūlinėliais), odos pažeidimas;
- šaltas prakaitas, sausa oda;
- mažos kraujosruvos po oda;
- kraujo sudėties pokyčiai:
 - padidėjęs šių fermentų aktyvumas: aspartataminotransferazės, gama gliutamilttransferazės, laktatdehidrogenazės kraujyje, lipazės, amilazės,
 - sumažėjęs šių fermentų aktyvumas: šarminės fosfatazės,
 - padidėjusi bikarbonatų koncentracija,
 - padidėjusi bilirubino (geltonos kraujo pigmento skilimo medžiagos) koncentracija,
 - padidėjusi gliukozės koncentracija,
 - sumažėjusi cholesterolio koncentracija,
 - sumažėjęs hematokritas (kraujo ląstelių kiekio santykis su kraujo tūriu procentais),
 - sumažėjusi hemoglobino (raudonųjų kraujo ląstelių pigmento) koncentracija, padidėjęs vidutinis hemoglobino kiekis ląstelėje,
 - padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičius: monocitų, neutrofilų,
 - sumažėjęs šių ląstelių skaičius: trombocitų, raudonųjų kraujo ląstelių, limfocitų.
- nenormalus vidutinis ląstelės tūris;
- padidėjusi arba sumažėjusi kūno masė, įskaitant pataloginį (nenormalų) kūno masės augimą;
- dehidracija (skysčių netekimas), padidėjęs apetitas;
- skausmingos mėnesinės, erekcijos sutrikimas;
- išskyros iš akių, neryškus matymas, ašarojimo sutrikimas;
- lėtas širdies plakimas, nenormalus širdies ritmas, prasidedantis širdies prieširdžių kameroje;
- šlapinimosi pasunkėjimas, poreikis šlapintis, dažnesnis šlapinimasis išsiskiriant mažai šlapimo;
- šlapimo takų infekcija;
- moters išorinių lytinių organų ir makšties grybelinė infekcija;
- limfmazgių liga;

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius;
- komplikacijos po procedūros;
- implanto (-ų) migracija lūžimas arba išstūmimas;
- užsivėrusios žaizdos atsivėrimas;
- reakcijos implantavimo vietoje:
 - infekcijos, įskaitant žaizdos infekciją,
 - bėrimas, randėjimas,
 - prastas gijimas,
 - srities sutinimas ir supūliavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sixmo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Jeigu įsodintas implantas išsprūsta iš poodžio, įdėkite jį į stiklinį indą su dangčiu ir laikykite kitiems nepasiekiamoje vietoje (dar žr. 2 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sixmo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra buprenorfinas.
Kiekviename implante yra buprenorfino hidrochlorido, atitinkančio 74,2 mg buprenorfino.
- Pagalbinė medžiaga yra etilvinilacetato kopolimeras.

Sixmo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sixmo – tai baltas / baltas arba gelsvas lazdelės formos implantas, kurio ilgis 26,5 mm, o skersmuo 2,4 mm.

Sixmo tiekiamas kartoninėje dėžutėje. Jį sudaro keturi implantai, kurių kiekvienas įpakuotas į atskirą laminuotos folijos paketėlį, ir vienas atskirai įpakuotas sterilus vienkartinis aplikatorius.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Tèl/Tel: +32 51 79 40 12

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Sixmo įvesti ir pašalinti galima patalpoje, kurioje galima įvedimą atlikti steriliomis sąlygomis ir kur pacientas gali gulėti ant nugaros. Sveikatos priežiūros specialistui rekomenduojama visos įvedimo procedūros metu sėdėti, kad galėtų gerai matyti adatos judėjimą iškart po oda iš šono.

Procedūrą gali atlikti tik sveikatos priežiūros specialistas, išmokytas atlikti Sixmo įvedimo procedūrą, naudojantis tik implantų aplikatorių ir turimą rekomenduojamą vietinio poveikio anestetiką. Visi keturi implantai įvedami vienu aplikatoriumi. Implantus įvedus giliau nei į poodį (gilusis įvedimas), gali būti neįmanoma jų apčiuopti, sunkiau nustatyti jų vietą ir (arba) pašalinti. Įvedus implantus giliai galima pažeisti nervus arba kraujagysles. Jeigu pacientams atliekamas papildomas gydymo Sixmo kursas, reikia pasiruošti atlikti ir Sixmo šalinimą, ir įvedimą to paties vizito metu. Pašalintame implantu lieka reikšmingai didelis kiekis buprenorfino. Su implantais reikia elgtis atitinkamai saugiai ir vykdyti jų apskaitą, kad būtų užtikrintas tinkamas šalinimas pagal vietos reikalavimus.

Pagrindinės tinkamo įvedimo instrukcijos

Sėkmingą Sixmo naudojimą ir paskesnę šalinimą užtikrina teisingai ir kruopščiai atliktas implantų įvedimas po oda laikantis instrukcijų. Tinkamai įvestais laikomi implantai, įvesti po oda implantų aplikatoriumi apie 80-100 mm (8-10 cm) virš vidinio antkrumplio, vagoje tarp dvigalvio ir trigalvio raumenų. Implantus reikia išdėstyti vėduoklės forma ne mažiau kaip 5 mm atstumu nuo pjūvio, juos turi būti galima po įvedimo apčiuopti. Kuo arčiau vienas kito implantai įvedami įvedant, tuo lengviau bus juos pašalinti.

Sixmo įvedimo po oda priemonės

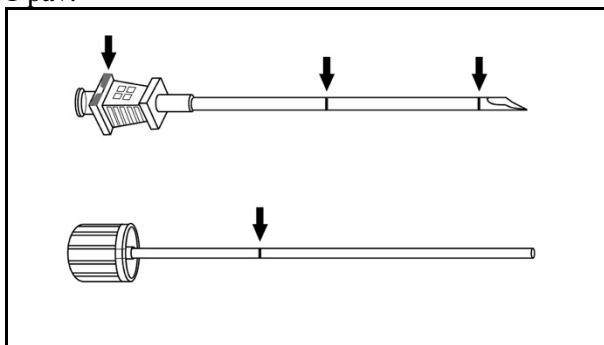
Priemonės, kurių reikia implantui aseptinėmis sąlygomis įvesti:

- apžiūros stalas, ant kurio galėtų atsigulti pacientas;
- steriliu apdangalu uždengtas instrumentų stovas;
- tinkamas apšvietimas, pvz., šviestuvai;
- sterilus chirurginis apdangalas su plyšiu;
- sterilios lateksinės pirštinės be miltelių;
- alkoholiu suvilgytas tamponas;
- chirurginis žymeklis;
- antiseptinis tirpalas, pvz., chlorheksidinas;
- vietinio poveikio anestetikas, pvz., 1 % lidokainas su adrenalinu santykiu 1:100 000;
- 5 ml švirkštas su 25 G × 1,5 colių (0,5 × 38 mm) adata;
- vienadantis Adsono audinių pincetas;
- skalpelis su 15-ojo numerio ašmenimis;
- apie 6 mm pločio plona pleistro juostelė (drugelio formos pleistras);
- 100 × 100 mm sterili marlė;
- lipnieji tvarščiai;
- apie 8 cm pločio spaudžiamasis tvarstis;
- skystieji klėjai;
- 4 Sixmo implantai;

- 1 implantų aplikatorius.

Implantų aplikatorius (vienkartinis) ir jo dalys pavaizduoti 1 pav.

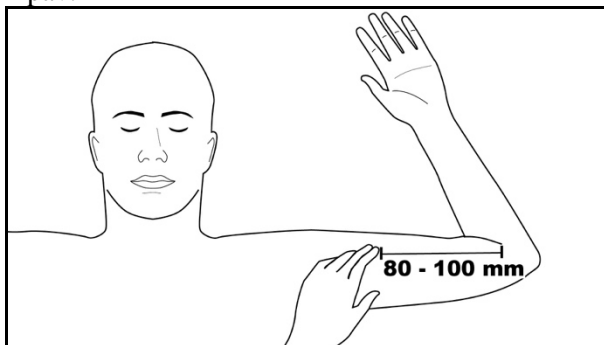
1 pav.



Sixmo įvedimo po oda instrukcijos

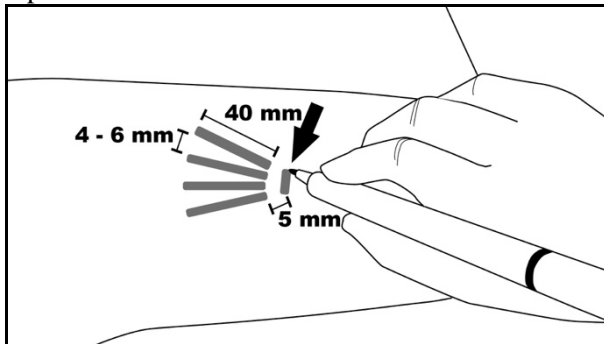
1 veiksmas. Pacientas turi atsigulti ant nugaros, įsodinimui numatyta ranką sulenkęs per alkūnę ir pasukęs į išorę, kad ranka būtų šalia galvos. Nustatykite įvedimo vietą vidinėje žasto dalyje: apie 80-100 mm (8-10 cm) virš vidinio antkrumplio, vagoje tarp dvigalvio ir trigalvio raumenų. Kai pacientas įtempia dvigalvį raumenį, gali būti lengviau nustatyti reikiamą vietą (2 pav.).

2 pav.



2 veiksmas. Nuvalykite įvedimo vietą alkoholiu suvilgytu tamponu. Pasižymėkite įvedimo vietą chirurginiu žymekliu. Implantai įvedami per mažą 2,5-3 mm įpjovą po oda. Pažymėkite kanalų, kuriais įvesite kiekvieną implantą, trasą nupiešdami 4 linijas; kurių kiekvienos ilgis – 40 mm. Implantai išdėstomi glaudžios vėduoklės forma 4-6 mm atstumais, išskleistąją vėduoklės dalį nukreipiant į peties link (3 pav.).

3 pav.

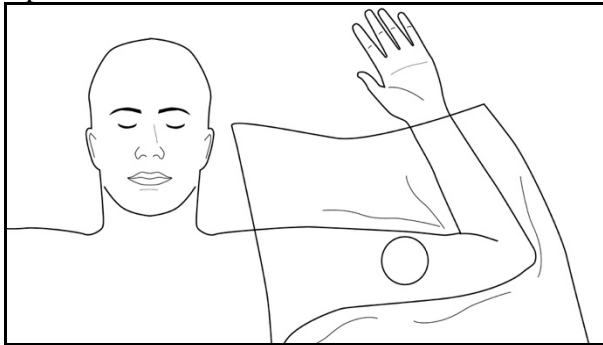


3 veiksmas. Užsimaukite sterilias pirštines ir patikrinkite implantų aplikatoriaus veikimą ištraukdami obturatorių iš kaniulės ir vėl įstatydami. Nuvalykite įvedimo vietą antiseptiniu tirpalu, pvz., chlorheksidinu. Neaptaškykite arba aptaškę nušluostykite.

Uždenkite paciento ranką steriliu chirurginiu apdangalu su plyšiu (4 pav.). Sukelkite nejautrą įvedimo srityje, iškart po oda, palei numatytus įvedimo kanalus suleisdami 5 ml lidokaino (1 %) su adrenalinu,

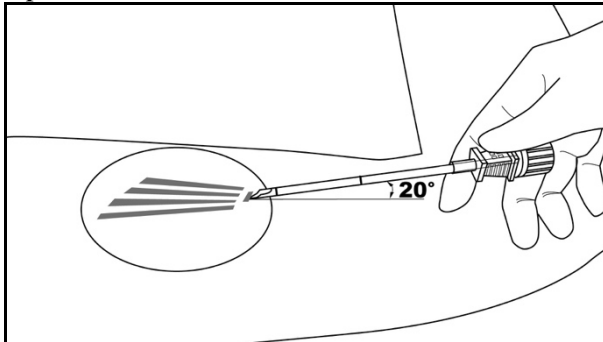
santykiu 1:100 000. Įsitikinę, kad nejautra tinkama ir veiksminga, ties įpjovimo vietos žymėjimu atlikite 2,5-3 mm ilgio pjūvį.

4 pav.



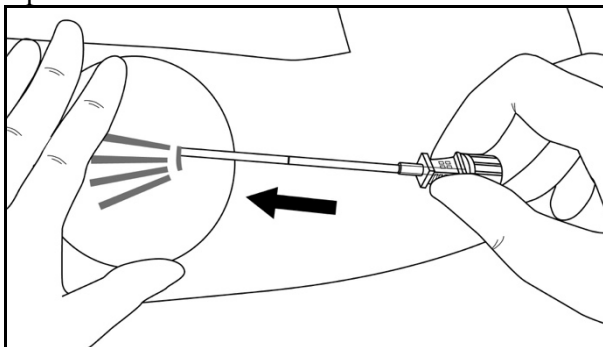
4 veiksmas. Pakelkite pjūvio kiaurymės dalį suėmę dantytu pincetu. Traukdami odą į priešingą pusę, pakreipę mažu kampu (ne didesniu kaip 20 laipsnių) įveskite tik aplikatoriaus smaigalį į poodinę ertmę (3-4 mm gilyn po oda), kad nuožulniojo smaigalio stabdos žyma ant kaniulės būtų nukreipta į viršų ir matoma, o obturatorius – visiškai užsifiksavęs kaniulėje (5 pav.).

5 pav.



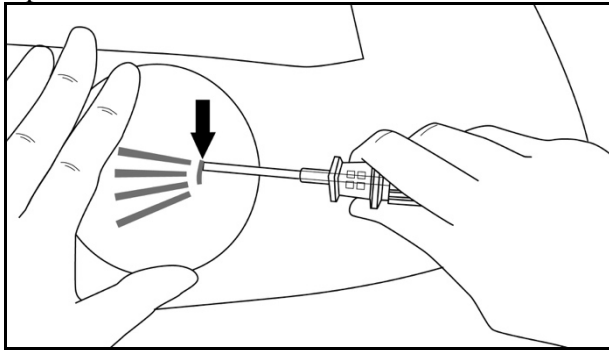
5 veiksmas. Nuleiskite aplikatorių į horizontalią padėtį; aplikatoriaus viršugaliu pakelkite odą, tačiau taip, kad kaniulė išliktų poodžio jungiamajame audinyje (6 pav.).

6 pav.

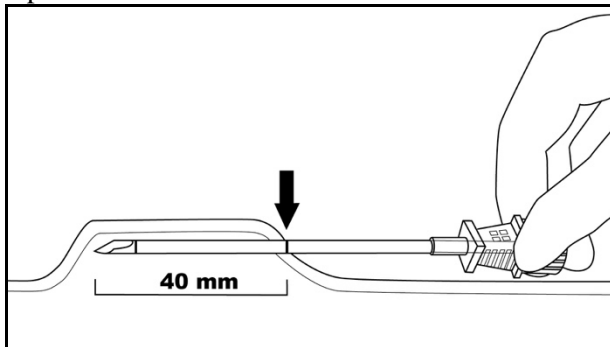


6 veiksmas. Pakėlę odą, atsargiai stumkite aplikatorių poodžiu palei kanalo žymę ant odos. Kai tik proksimalioji kaniulės žyma dings pjūvyje, iškart nustokite stumti (7 ir 8 pav.).

7 pav.

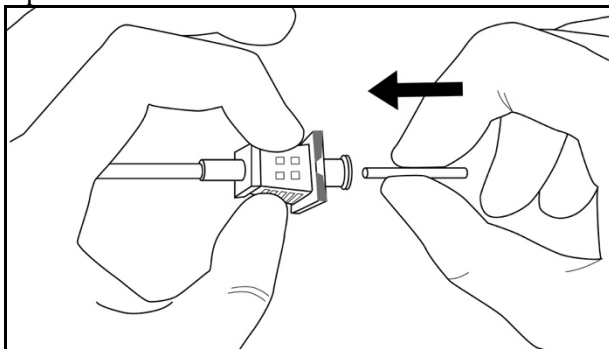


8 pav.

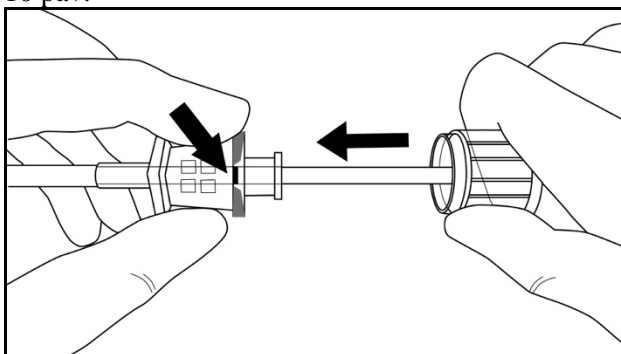


7 veiksmas. Laikydami kaniulę toje pačioje vietoje, išblokuokite ir ištraukite obturatorių. Įstatę vieną implantą į kaniulę (9 pav.) vėl įveskite obturatorių ir atsargiai stumkite obturatorių pirmyn (turite jausti lengvą pasipriešinimą), kol obturatoriaus stabdos linija susilygiuos su nuožulniojo smaigalio stabdos linija. Tai rodo, kad implantas yra kaniulės viršugalyje (10 pav.). **Nestumkite implanto obturatoriumi už kaniulės ribų.** Kai implantas tinkamai įvestas, tarp pjūvio ir implanto turi likti ne mažiau kaip 5 mm.

9 pav.

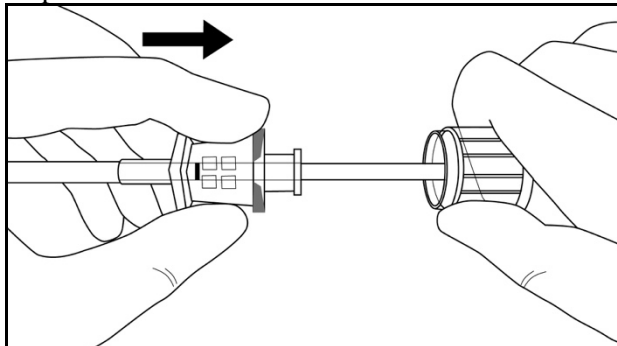


10 pav.

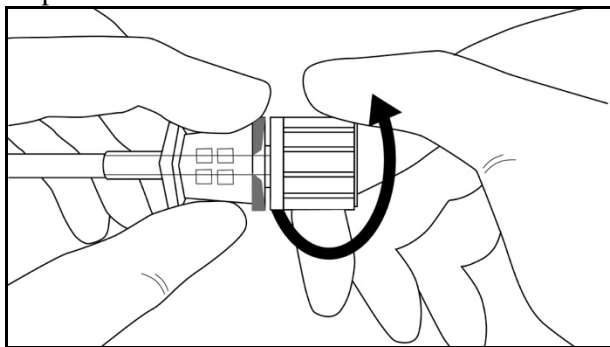


8 veiksmas. Viena ranka prilaikydami obturatorių, kad nejudėtų, ištraukite kaniulę per obturatorių, palikdami implantą įvedimo vietoje (11 pav.). **Pastaba: nestumkite obturatoriaus.** Ištraukite kaniulę, kol jos įvorė susilygiuos su obturatoriumi, tada pasukite obturatorių pagal laikrodžio rodyklę, kad užfiksuotumėte ant kaniulės (12 pav.). Ištraukite aplikatorių, pasukite nuo žulna aukštyn, kol pjūvio kiaurymėje pasirodys kaniulės distalioji žyma (smaigalys turi likti poodinėje ertmėje).

11 pav.

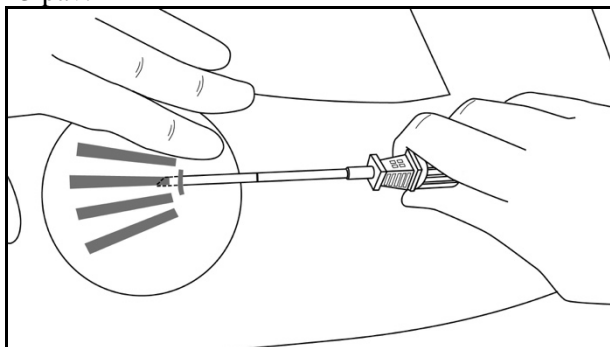


12 pav.



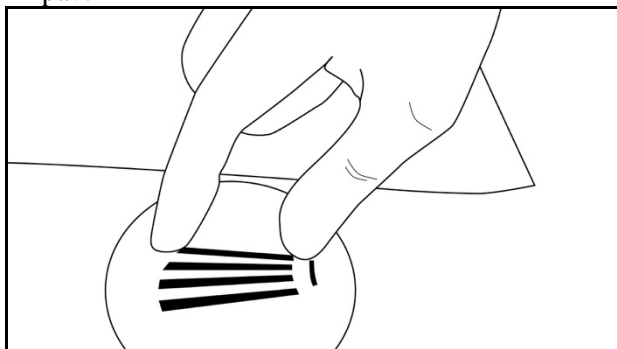
9 veiksmas. Nukreipkite aplikatorių į kitą kanalo žymėjimą, pirmiau įvestą implantą prilaikydami smiliumi, atokiau nuo smaigalio (13 pav.). Atlikdami 6-9 veiksmus įveskite tris likusius implantus per tą patį pjūvį.

13 pav.



10 veiksmas. Apčiuopdami paciento ranką iškart po įvedimo patikrinkite, ar įvesti visi implantai (26,5 mm ilgio), kaip parodyta 14 pav. Jeigu neįjaučiate kiekvieno iš keturių implantų arba abejojate, ar jie yra, patikrinkite implanto buvimą kitais metodais.

14 pav.



11 veiksmas. Jeigu reikia, maždaug penkias minutes palaikykite pjūvio vietą užspaustą. Nuvalykite pjūvio vietą. Patepkite odos kraštus skystais klizais ir palaukite, kol išdžius. Tada užverkite pjūvį plonu maždaug 6 mm pločio pleistru (drugelio pavidalo pleistru).

Uždėkite ant įvedimo vietos mažą lipnų tvarstį. Uždėkite spaudžiamąjį tvarstį su sterilia marle, kad išvengtumėte kraujosruvos. Nurodykite pacientui, kad spaudžiamąjį tvarstį galima nuimti po 24 valandų, o lipnųjį tvarstį – po trijų-penkių parų, ir kad per pirmąsias 24 valandas reikia kas dvi valandas ant rankos uždėti ir 40 minučių palaikyti šaldomąjį paketą, kurį paskui galima dėti esant poreikiui.

12 veiksmas. Užpildykite paciento išpėjamąją kortelę ir perduokite ją pacientui, kad išsaugotų. Taip pat nuskenuokite arba įrašykite implantavimo procedūros detales į paciento medicininių dokumentų bylą. Patarkite pacientui, kaip tinkamai prižiūrėti įvedimo vietą.

Implantų vietos nustatymo prieš šalinimą instrukcija

Patikrinkite implantų padėtį apčiuopdami. **Jeigu negalite apčiuopti implantų, jų vietą reikia nustatyti prieš bandant šalinti.** Jeigu implantų negalima apčiuopti, šalinimą reikia atlikti stebint ultragarsu (iš pradžių nustatius jų padėtį). Tinkami padėties nustatymo metodai yra ultragarso aparatas su aukštadažniu tiesinės gardelės keitikliu (10 MHz arba daugiau) arba, neradus ultragarso aparatu, magnetinio rezonanso tomografais (MRT). Sixmo implantai nerentgenokontrastiniai, todėl jų negalima matyti rentgeno aparatu arba atliekant KT skenavimą. Primygtinai nerekomenduojama atlikti žvargamosios chirurginės operacijos nežinant tikslios visų implantų vietos.

Sixmo šalinimo įranga

Implantai šalinami aseptinėmis sąlygomis, procedūrai reikalinga ši įranga:

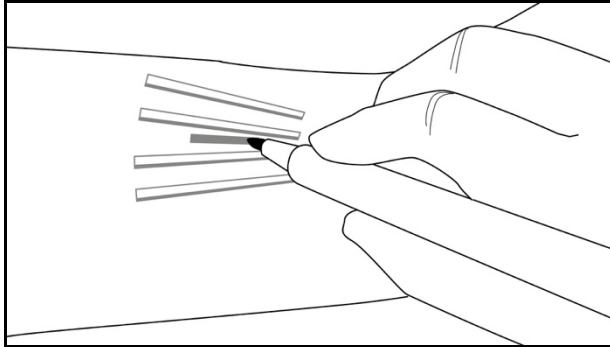
- apžiūros stalas, ant kurio galėtų atsigulti pacientas;
- steriliu apdangalu uždengtas instrumentų stovas;
- tinkamas apšvietimas, pvz., šviestuvai;
- sterilūs chirurginiai apdangalai su plyšiu;
- sterilios lateksinės pirštinės be miltelių;
- alkoholiu suvilgytas tamponas;
- chirurginis žymeklis;
- antiseptinis tirpalas, pvz., chlorheksidinas;
- vietinio poveikio anestetikas, pvz., 1 % lidokainas su adrenalinu santykiu 1:100 000;
- 5 ml švirkštas su 25 G × 1,5 colių (0,5 × 38 mm) adata;
- vienadantis Adsono audinių pincetas;
- hemostazinės žnyplės (angl. *Mosquito forceps*);
- du gnybtai (vazektomijos fiksuojamieji gnybtai, kurių žiedo skersmuo – 2,5 mm);
- oftalmologinės žirklys (angl. *Iris scissors*);
- adatkotis;
- skalpelis su 15-ojo numerio ašmenimis;
- sterili liniuotė;
- 100 × 100 mm sterili marlė;

- lipnūs tvarsčiai;
- apie 8 cm pločio spaudžiamasis tvarstis;
- chirurginiai siūlai, pvz., 4-0 „Prolene™“ su FS-2 pjaunančiąja adata (siūlai gali būti tirpūs).

Sixmo šalinimo instrukcijos

13 veiksmas. Pacientas turi atsigulti ant nugaros, ranką, kurioje įvesti implantai, sulenkęs per alkūnę ir pasukęs į išorę, kad ranka būtų šalia galvos. Dar kartą patikrinkite implantų padėtį apčiuopdami. Prieš žymėdami odą, nuvalykite šalinimo vietą alkoholyje sumirkytu tamponu. Chirurginiu žymekliu pažymėkite implantų vietą ir pjūvio vietą. Pjūvį reikia atlikti lygiagrečiai rankos ašiai tarp antrojo ir trečiojo implantų, kad būtų pasiekta poodinė ertmė (15 pav.).

15 pav.

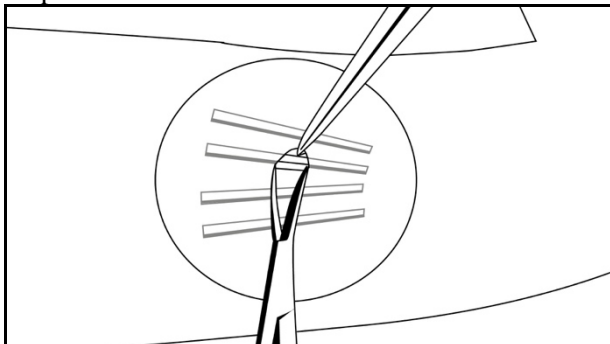


14 veiksmas. Užsimaukite sterilias pirštines. Antiseptiniu metodu padėkite sterilią įrangą sterilijame lauke ant instrumentų stovo. Nuvalykite šalinimo vietą antiseptiniu tirpalu, pvz., chlorheksidinu. Neaptaškykite arba aptaškę nušluostykite. Uždenkite paciento ranką steriliu chirurginiu apdangalu. Sukelkite nejautrą pjūvio vietoje ir poodinėje ertmėje, kurioje įvesti implantai (pvz., suleidami 5-7 ml lidokaino (1 %) su adrenalinu, santykiu 1:100 000).

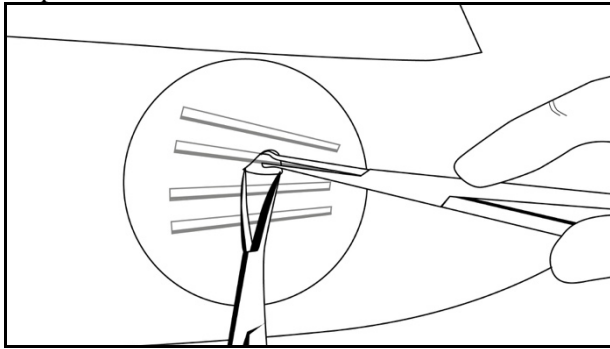
PASTABA. Pasistenkite suleisti vietinį anestetiką giliai iki implantų vidurio; taip implantai bus veiksmingai kilstelėti link odos ir bus lengviau implantus pašalinti. Nustatę, kad anestezija tinkama ir veiksminga, skalpeliu įpjaukite 7-10 mm ilgio pjūvį, einantį lygiagrečiai rankos ašiai, tarp antrojo ir trečiojo implantų.

15 veiksmas. Suėmę odos kraštą vienadančiu Adsono audinių pincetu, atskirkite audinį virš matomo implanto ir po juo oftalmologinėmis žirkklėmis arba lenktomis hemostazinėmis žnyplėmis (16 pav.). Suimkite implanto vidurį gnybtu (-ais) (17 pav.) ir atsargiai patraukite. Jeigu implantas inkapsuliuotas arba matote įdubą, skalpeliu nuskuskite laikantįjį audinį, kad atpalaiduotumėte implantą.

16 pav.



17 pav.



16 veiksmas. Pašalinę kiekvieną implantą patikrinkite, ar pasišalino visas 26,5 mm ilgio implantas, išmatuodami jo ilgį. Atlikdami 15 ir 16 veiksmus pašalinkite likusius implantus per tą patį pjūvį. Tuo pačiu metodu šalinami kyšantys arba iš dalies išstumti implantai. Primygtinai nerekomenduojama atlikti žvalgomosios chirurginės operacijos nežinant tikslios visų implantų vietos.

17 veiksmas. Pašalinę visus implantus, nuvalykite pjūvio vietą. Užsiūkite pjūvį siūlėmis. Uždėkite ant pjūvio lipnų tvarstį. Sterilia marle atsargiai spauskite pjūvio vietą apie penkias minutes, kad užtikrintumėte hemostazę. Uždėkite spaudžiamąjį tvarstį su sterilia marle, kad išvengtumėte kraujosruvos. Nurodykite pacientui, kad spaudžiamąjį tvarstį galima nuimti po 24 valandų, o lipnųjį tvarstį – po trijų-penkių parų. Nurodykite pacientui, kaip aseptiškai tvarkyti žaizdą. Nurodykite pacientui, kad per pirmąsias 24 valandas reikia kas dvi valandas ant rankos uždėti ir 40 minučių palaikyti šaldomąjį paketą, kurį paskui galima dėti esant poreikiui. Suplanuokite vizitą siūlėms nuimti.

18 veiksmas. Sixmo implantus reikia šalinti laikantis vietos reikalavimų, nes juose yra buprenorfino.

Jeigu mėginant pašalinti nepasišalina implantas (-ai) arba implanto fragmentas (ai), pacientui kaip įmanoma skubiau reikia atlikti vaizdinimo tyrimą jų vietai surasti ir vietos radimo dieną vėl pamėginti pašalinti. Jeigu vietos nustatymas ir antrasis mėginimas pašalinti neatliekami tą pačią dieną, kaip ir pirmasis mėginimas pašalinti, žaizdą reikia užsiūti laikinosiomis siūlėmis.