

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sixmo 74,2 mg implantat

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert implantat inneholder buprenorfinhydroklorid tilsvarende 74,2 mg buprenorfin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Implantat

Hvit/off-white til lysegult, stavformet implantat, 26,5 mm lang og 2,4 mm i diameter.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Sixmo er indisert som vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet hos klinisk stabile voksne pasienter som ikke krever mer enn 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, innen en ramme av medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må være under tilsyn av helsepersonell med erfaring i håndteringen av opioidavhengighet. Innføring og fjerning av implantater må utføres av en lege som er kvalifisert til å utføre små kirurgiske inngrep og som er opplært til å utføre inngrepene for innsetting og fjerning. Under behandlingen må det tas passende forholdsregler, for eksempel i forbindelse med pasientens oppførsel på oppfølgingsavtaler, i henhold til pasientens behov og den behandlende legens kliniske dømmekraft.

Pasienter som har blitt behandlet med sublingval buprenorfin eller sublingval buprenorfin + naloxon, må gå på stabile doser på mellom 2 og 8 mg/dag i minst 30 dager og anses for å være klinisk stabil av helsepersonellet som behandler dem.

De følgende faktorene må tas i betraktning når den kliniske stabiliteten og egnetheten for Sixmo-behandling vurderes:

- periode uten misbruk av opioider
- bosituasjon
- deltakelse i en strukturert aktivitet/jobb
- hvor konsekvent vedkommende er i deltakelsen i anbefalt programmer med atferdsbehandling/fagfellestøtte
- hvor konsekvent vedkommende møter opp til obligatoriske klinikkbesøk
- minimal til ikke noe ønske eller behov om å misbruke opioider
- periode uten tilfeller av sykehusinnleggelse knyttet til avhengighet eller mental helse), behov for akuttmottak eller kriseinngripen
- sosialt støttenettverk

## Dosering

Sixmo skal bare brukes hos pasienter som er opioidtolerante. Hver dose består av fire implantater til subkutan innsetting på innsiden av overarmen.

Implantatene er beregnet for 6 måneders behandling og gi en kontinuerlig tilførsel av buprenorfin. De skal fjernes etter seks måneder.

## *Behandling*

Sublingval buprenorfin skal seponeres 12 til 24 timer før subkutan innsetting av implantatene.

### *Kriterier for bruk av tilleggsbehandling med sublingval buprenorfin*

Det er mulig at en undergruppe av pasienter trenger sporadisk tilleggsbehandling med sublingval buprenorfin for å oppnå full kontroll over opioidabstinenssymptomer og sug, f.eks. i perioder med personlig stress eller krise.

Den behandelende legen bør vurdere å administrere ekstra doser med sublingval buprenorfin hvis:

- pasienten opplever abstinenssymptomer, f.eks. svetting, tårer, gjesping, kvalme, oppkast, takykardi, hypertensjon, gåsehud, utvidede pupiller;
- hvis pasienten selv rapporterer om heroinbruk, bruk av andre opioider eller sug og/eller urinprøver som tester positivt for opioider

Selv om noen pasienter kan trenge sporadiske supplerende doser av buprenorfin, bør ikke pasienter få resept på legemidler som inneholder sublingval buprenorfin for bruk etter behov. Pasienter som føler at de trenger en supplerende dose, bør i stedet raskt få en konsultasjon og bli evaluert.

### *Kriterier for behandlingsseponering*

Den behandelende legen bør vurdere fjerning av implantatet hvis:

- pasienten opplever alvorlige eller uholdbare bivirkninger (inkludert alvorlige legemiddelinduserte abstinenser);
- det dukker opp tegn på beruselse eller overdosering (miose, leppecyanose, sedasjon, bradykardi, hypotensjon, respiratorisk depresjon);
- pasienten opplever at legemidlet ikke virker, noe som blir tydelig ved vedvarende abstinenssymptomer som krever gjentatt håndtering med sublingval buprenorfin

## *Seponering*

Pasienter som seponerer behandlingen med Sixmo, bør settes tilbake på den forrige dosen de tok med sublingval buprenorfin innen 12 til 24 timer etter at implantatene er fjernet (dvs. den dosen de ble overført fra da de begynte behandlingen med Sixmo). Fjerning av buprenorfin fra  $\mu$ -opioid-reseptorer forventes å ta opptil flere dager etter seponering av Sixmo-behandling, noe som vil forhindre abstinenssymptomer umiddelbart etter at implantatene fjernes.

## *Ny behandling*

Hvis fortsatt behandling er ønskelig på slutten av den første behandlingen på seks måneder, kan et nytt sett med 4 implantater administreres etter at de gamle implantatene er fjernet for en ekstra behandlingssyklus på seks måneder. Det er begrenset erfaring rundt behandlingssyklus nummer to. Det er ingen erfaring rundt ny implantasjon utover 12 måneder. Implantater skal settes inn på innsiden av den motsatte overarmen ved å følge trinnene for innsetting nedenfor for å finne et passende sted for innsetting.

Implantater for gjentatt behandling skal settes inn subkutan så fort som mulig etter fjerning av de forrige implantatene, fortrinnsvis samme dag. Hvis implantater for gjentatt behandling ikke settes inn samme dag som de forrige implantatene fjernes, bør personer få en fast vedlikeholdsdose på 2 til 8 mg/dag med sublingval buprenorfin, som klinisk indisert, til behandlingen med implantater gjenopptas. Sublingval buprenorfin skal seponeres 12 til 24 timer før innsetting av fire Sixmo-implantater.

Etter én subkutan innsetting i hver arm (totalt to behandlingssykluser), bør de fleste pasienter overføres tilbake til sin tidligere sublingvale buprenorfindose (dvs. dosen som de ble overført til Sixmo-behandlingen med) for fortsatt behandling. Det finnes ingen prospektive data med Sixmo utover to behandlingssykluser, og det finnes ingen erfaring med å sette inn implantatene på andre steder i armen, andre steder enn i overarmen eller å sette inn et implantat på et sted som har vært brukt tidligere.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Kliniske studier av Sixmo inkluderte ikke pasienter over 65 år, og bruken av legemidlet er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen. Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos eldre pasienter >65 år har ikke ennå blitt fastslått. Det kan ikke gis noen anbefalinger vedrørende dosering.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Fordi buprenorfinnivåer ikke kan justeres under behandlingen, er Sixmo kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A og B) bør overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdosering forårsaket av økte nivåer av buprenorfin (miose, leppecyanose, sedasjon, bradykardi, hypotensjon, respiratorisk depresjon). Pasienter som utvikler nedsatt leverfunksjon mens de blir behandlet med Sixmo, må overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose. Hvis det utvikles symptomer på toksisitet eller overdosering, må implantatene fjernes og erstattes av et legemiddel som muliggjør dosejustering.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Eliminasjon via nyrene spiller en relativt liten rolle (ca. 30 %) for den totale utskillelsen av buprenorfin, og buprenorfinplasmakonsentrasjoner økte ikke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig å justere Sixmo-dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales å utvise forsiktighet ved dosering til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2)).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Sixmo hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Sixmo bør ikke brukes hos barn i alderen 12 år til under 18 år fordi det ikke representerer en signifikant terapeutisk nytteverdi over eksisterende behandlinger. Det er ikke relevant å bruke Sixmo hos barn fra fødselen til under 12 år ved indikasjonen substitusjonsbehandling for opioidavhengighet da det ikke forekommer i den spesifiserte pediatrik populasjonen.

### Administrasjonsmåte

#### Subkutan bruk

#### *Forberedelse før håndtering og administrering av dette legemidlet*

- Innsetting og fjerning av implantatene skal utføres under aseptiske forhold.
- Pasienten bør være i stand til å ligge på ryggen.
- Det anbefales at helsepersonell er i sittende stilling under hele innsettingsprosedyren slik at innsettingsstedet og kanylens bevegelse under huden tydelig kan ses fra siden. Bare helsepersonell kvalifisert til å utføre små kirurgiske inngrep og som er opplært i innsetting av Sixmo, skal utføre inngrepet, og de skal kun bruke implantatapplikatoren, med det anbefalte, lokale anestesimidlet som er tilgjengelig.
- Det brukes én applikator til å sette inn alle fire implantater.
- Vær oppmerksom på at det må være mulighet for å ta ultralyd- og magnetresonansstomografiundersøkelse (MR) tilgjengelig på behandlingsstedet der Sixmo settes inn eller fjernes.
- Pasienter som har kontraindikasjoner mot MR-undersøkelse, skal ikke ha lov til å få implantatet.

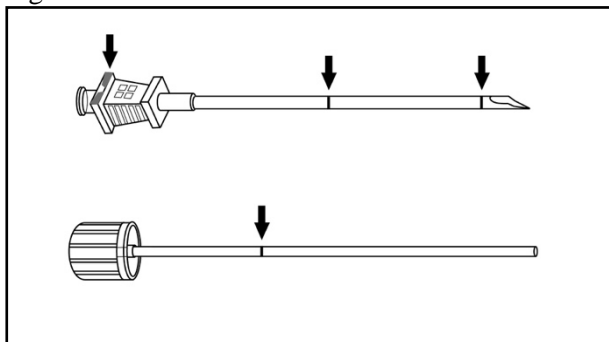
### Utstyr for subkutan innsetting av Sixmo

Følgende utstyr er nødvendig for innsetting av implantatet under aseptiske forhold:

- et operasjonsbord som pasienten kan ligge på
- instrumentbord dekket med et sterilt overtrekk
- tilstrekkelig belysning, for eksempel en hodelykt
- steril hullduk
- talkumfrie, sterile latekshansker
- alkoholserviett
- kirurgisk tusj
- antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin
- lokalbedøvelse, for eksempel 1 % lidokain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøyte med 25 G × 1,5" kanyle (0,5 × 38 mm)
- Adson-tang med én tagg
- skalpellblad nr. 15
- tynn selvklebende strips rundt 6 mm bred (av typen steri-strips)
- 100 × 100 mm sterilt gasbind
- selvklebende bandasjer
- trykkbandasje rundt 8 cm bred
- flytende lim
- 4 Sixmo-implantater
- 1 implantatapplikator

Implantatapplikatoren (engangsbruk) og dens deler vises i figur 1.

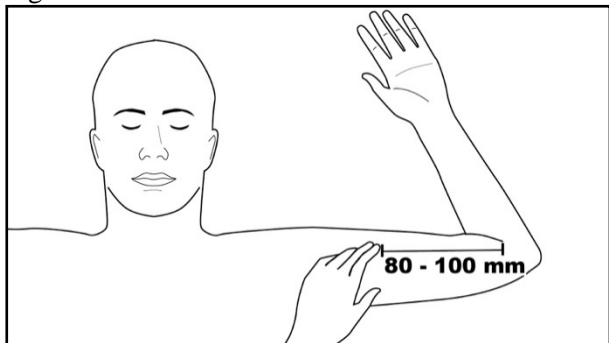
Figur 1



### Anvisninger for subkutan innsetting av Sixmo

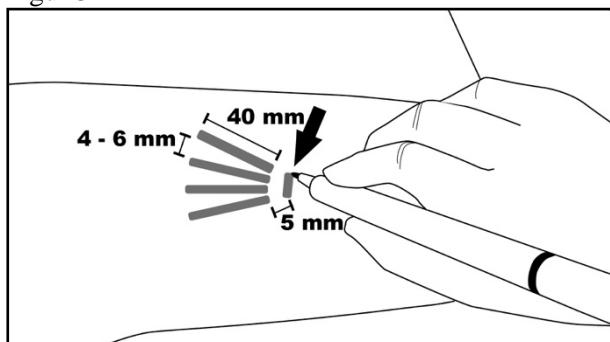
**Trinn 1:** Pasienten bør ligge på ryggen med den aktuelle armen, bøyd ved albuen og ekstern rotert, slik at hånden er posisjonert ved siden av hodet. Finn innsetningsstedet, som er på innsiden av overarmen, ca. 80 til 100 mm (8 til 10 cm) over epicondylus medialis i sulcus mellom biceps- og tricepsmuskelen. Hvis du får pasienten til å stramme bicepsmuskelen, kan det gjøre det lettere å finne innsetningsstedet (figur 2).

Figur 2



**Trinn 2:** Rengjør innsetningsstedet med en alkoholserviett. Marker innsetningsstedet med den kirurgiske tusjen. Implantatene blir satt inn gjennom et lite subkutant snitt på 2,5 til 3 mm. Marker kanalsporene der hvert implantat blir satt inn, ved å tegne 4 linjer – hver linje 40 mm lang. Implantatene blir posisjonert distribuert i tett vifteform 4 til 6 mm fra hverandre der viften åpner seg mot skulderen (figur 3).

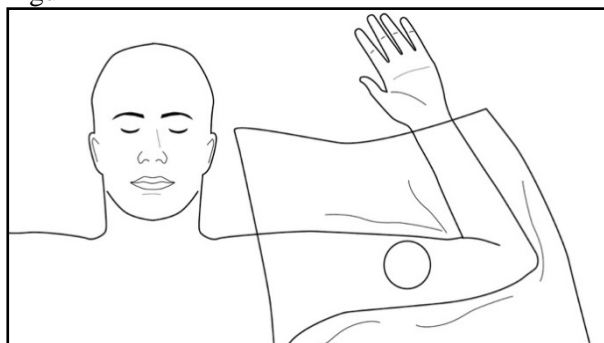
Figur 3



**Trinn 3:** Ta på sterile hansker og kontroller at implantatapplikatoren fungerer ved å fjerne obturatoren fra kanylen og låse den igjen. Rengjør innsetningsstedet med en antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin. Ikke tørk det vekk.

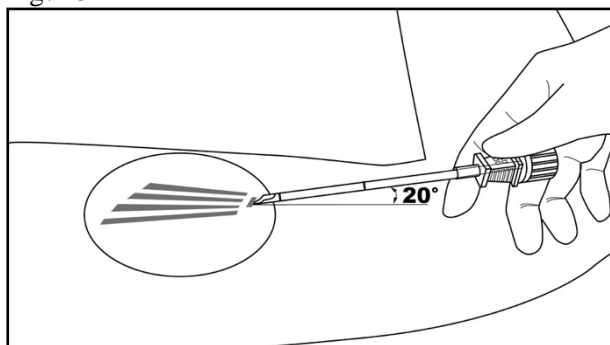
Legg den sterile hullduken på armen til pasienten (figur 4). Bedøv innsetningsområdet ved stedet for innsnittet og rett under huden langs de planlagte innsetningskanalene, ved å injisere 5 ml lidokain 1 % med adrenalin 1:100 000. Etter å ha fastslått at anestesen er tilstrekkelig og effektiv, lages et grunt snitt på 2,5 til 3 mm i lengde ved merket for innsetningsstedet.

Figur 4



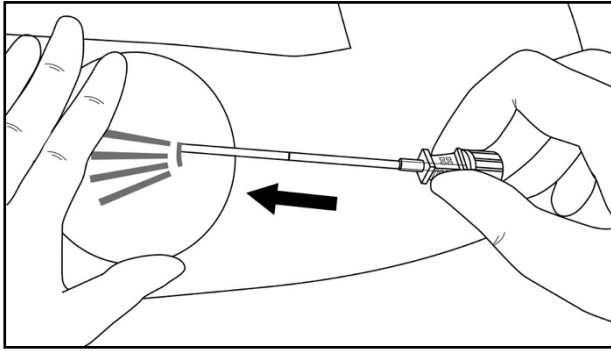
**Trinn 4:** Løft kanten av åpningen på snittet med tangen. Mens huden holdes i spenn skal kun tuppen av applikatoren føres inn i det subkutane rommet (en dybde på 3 til 4 mm under huden) i lett vinkel (ikke mer enn 20 grader) med stoppmerket på skråkant-siden på kanylen vendt opp og synlig med obturatoren låst helt inni kanylen (figur 5).

Figur 5



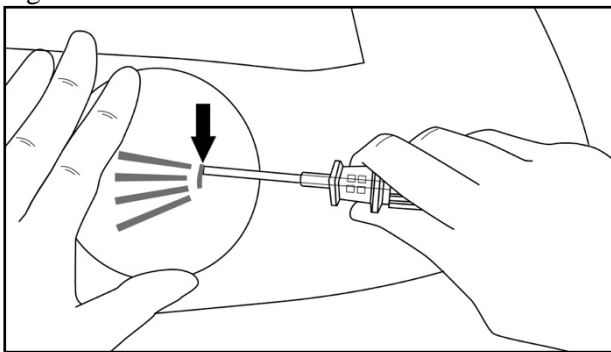
**Trinn 5:** Legg applikatoren horisontal posisjon. Løft huden opp med tuppen av applikatoren, men hold kanylen i det subkutane bindevevet (figur 6).

Figur 6

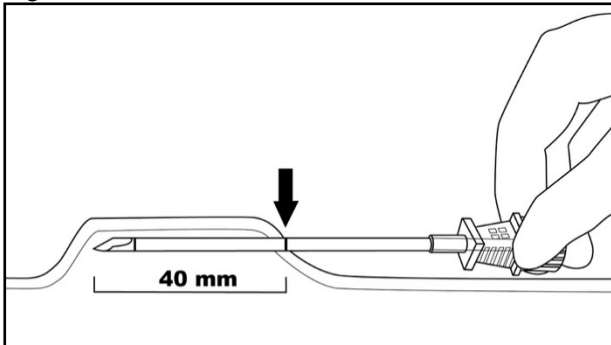


**Trinn 6:** Før applikatoren varsomt subkutant fremover mens du løfter, langs kanalmerkene på huden. Stopp umiddelbart når det proximale merket på kanylen har forsvunnet inn i snittet (figur 7 og 8).

Figur 7

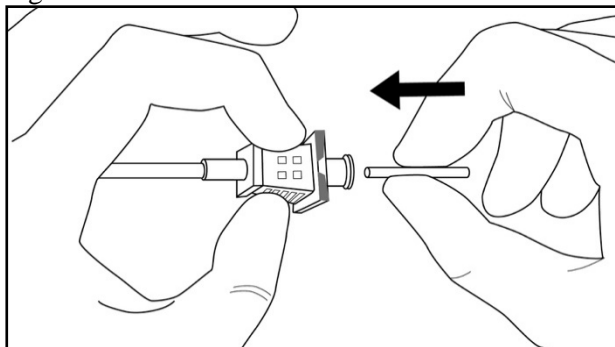


Figur 8

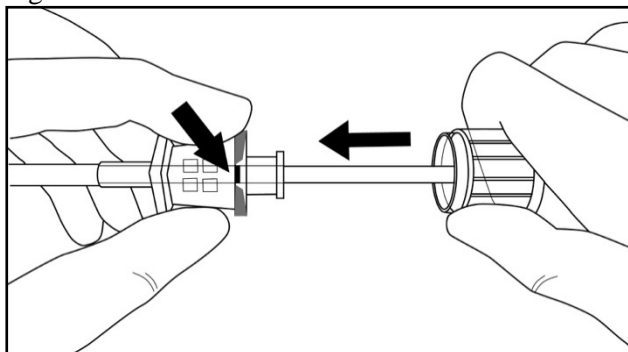


**Trinn 7:** Lås opp obturatoren mens kanylen holdes på plass, og fjern obturatoren. Sett ett implantat inn i kanylen (figur 9), sett obturatoren inn på nytt, og dytt obturatoren varsomt framover (du skal føle en lett motstand) til stopplinjen for obturatoren er på linje med stoppmerket for «skråkant opp», som indikerer at implantatet er plassert ved tuppen av kanylen (figur 10). **Ikke press implantatet forbi enden av kanylen med obturatoren.** Det skal være minst 5 mm mellom snittet og implantatet når implantatet er riktig plassert.

Figur 9

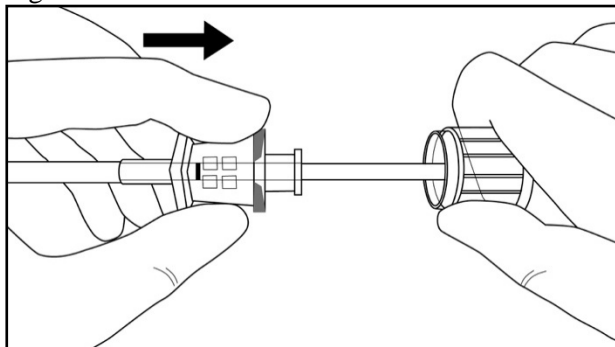


Figur 10

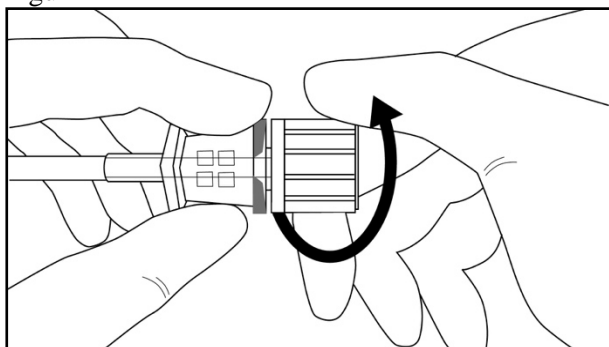


**Trinn 8:** Trekk kanylen tilbake langs obturatoren mens obturatoren holdes på plass i armen, slik at implantatet blir etterlatt på plass (figur 11). **Merk: Ikke bruk trykk på obturatoren.** Trekk kanylen tilbake til koblingspunktet er på linje med obturatoren, og vri deretter obturatoren med klokken for å låse den på kanylen (figur 12). Trekk applikatoren tilbake, med skråkanten vendt opp, til det distale merket på kanylen blir synlig ved åpningen på snittet (den skarpe spissen er fortsatt i det subkutane rommet).

Figur 11



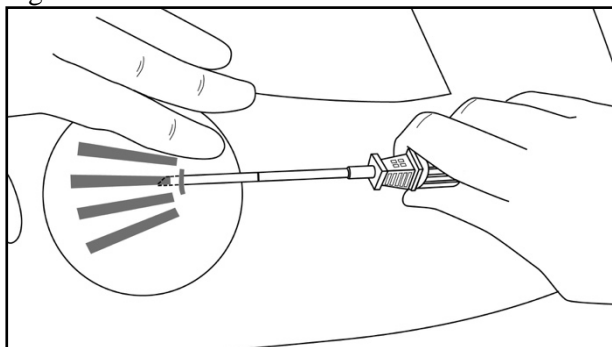
Figur 12





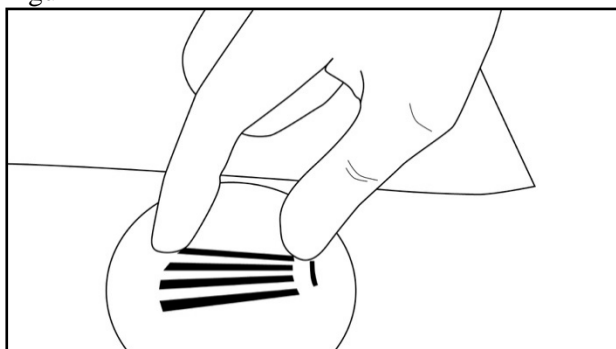
**Trinn 9:** Rett applikatoren mot den neste kanalmerkingen mens du stabiliserer det tidligere innsatte implantatet med pekefingeren unna den skarpe spissen (figur 13). Følg trinn 6 til 9 for innsetting av de tre andre implantatene gjennom samme snitt.

Figur 13



**Trinn 10:** Kontroller at hvert av implantatene (26,5 mm lange) sitter på riktig sted ved å palperer armen til pasienten umiddelbart etter innsetting, som vist i figur 14. Hvis du ikke kan kjenne hvert av de fire implantatene, eller du tviler på at de er der, må du bruke andre metoder til å bekrefte at implantatene er til stede.

Figur 14



**Trinn 11:** Legg trykk på snittet i ca. fem minutter om nødvendig. Rengjør snittet og området rundt. Ha flytende lim på hudkantene og la det tørke før du lukker snittet med den tynne sårlukkingsstripsen med ca. 6 mm bredde (av typen steri-strips). Legg en liten selvklebende bandasje over snittet. Legg trykk på bandasjen med sterilt gasbind for å minimere bloduttredelse. Fortell pasienten at trykkbandasjen kan fjernes etter 24 timer og at den selvklebende bandasjen kan fjernes om tre til fem dager, og om å legge en ispose på armen i 40 minutter hver andre time i de første 24 timene og deretter etter behov.

**Trinn 12:** Fyll ut pasientkortet og gi det til pasienten som selv tar vare på det. Skann eller fyll også ut informasjonen om implantasjonsinngrepet i pasientens journal. Gi pasienten råd om god pleie av innsnittet og området rundt.

#### *Anvisninger for å finne implantater for fjerning*

Bekreft hvor implantatene befinner seg ved å palperer. **Implantater som ikke blir funnet ved palpasjon, må finnes før de forsøkes fjernes.** Hvis du ikke finner implantatene ved å palperer, må fjerning utføres ved hjelp av ultralyd (etter at de er funnet). Egnede måter å finne implantatene på, omfatter ultralyd med høyfrekvent lineær array-transduser (10 MHz eller mer) eller magnetresonanstomografi (MR) hvis ultralyd ikke lykkes. Sixmo-implantater er ikke røntgentette og er ikke synlige på røntgenbilder og CT-skanninger. Undersøkende kirurgi uten kjennskap til alle implantatenes nøyaktige plassering anbefales absolutt ikke (se pkt. 4.4).

### Utstyr for fjerning av Sixmo

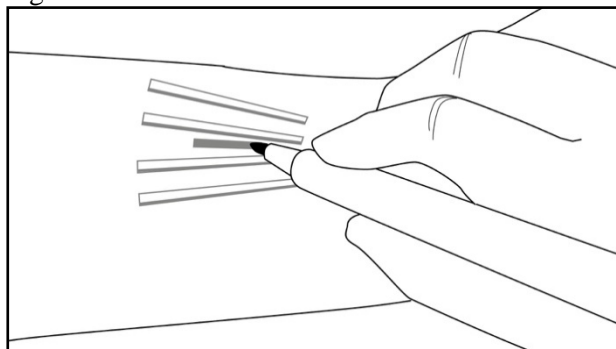
Implantatene skal fjernes under aseptiske forhold, og følgende utstyr er nødvendig:

- et operasjonsbord som pasienten kan ligge på
- instrumentbord dekket med et sterilt overtrekk
- tilstrekkelig belysning, for eksempel en hodelykt
- steril hullduk
- talkumfrie, sterile latekshansker
- alkoholserviett
- kirurgisk tusj
- antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin
- lokalbedøvelse, for eksempel 1 % lidokain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøyte med 25 G × 1,5" kanyle (0,5 × 38 mm)
- Adson-tang med én tagg
- mosquito-tang
- to X-plant-klemmer (vasektomifesteklemmer med 2,5 mm ringdiameter)
- irissaks
- kanyledriver
- skalpellblad nr. 15
- steril linjal
- 100 × 100 mm sterilt gasbind
- selvklebende bandasje
- trykkbandasje rundt 8 cm bred
- suturer, for eksempel 4-0 Prolene™ med en FS-2-skjærenål (kan være absorberbar)

### Anvisninger for fjerning av Sixmo

**Trinn 13:** Pasienten bør ligge på ryggen med armen med implantatene bøyd ved albuen og ekstern rotert, slik at hånden er posisjonert ved siden av hodet. Bekreft på nytt hvor implantatene befinner seg ved å palpere. Rengjør stedet fjerningen skal finne sted, med en alkoholserviett før du merker huden. Marker hvor implantatene er plassert med en kirurgisk tusj samt hvor du skal lage innsnittet. Merket for innsnittet skal være parallelt med armens akse, mellom det andre og tredje implantatet, for å få tilgang til det subkutane rommet (figur 15).

Figur 15



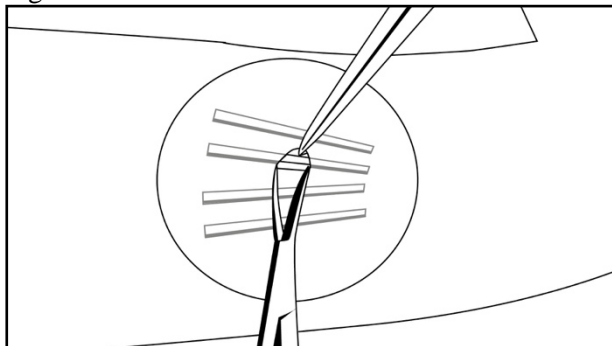
**Trinn 14:** Ta på sterile hansker. Plasser det sterile utstyret på det sterile feltet på instrumentbordet ved bruk av aseptisk teknikk. Rengjør stedet der fjerningen skal finne sted, med en antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin. Ikke tørk det vekk. Legg den sterile hullduken på armen til pasienten. Bedøv stedet der du skal lage et innsnitt, samt det subkutane rommet med implantatene (for eksempel ved å injisere 5 til 7 ml lidokain 1 % med adrenalin 1:100 000).

**MERK:** Sørg for å injisere lokalbedøvelsen dypt midt blant implantatene. Dette vil mer eller mindre løfte implantatene mot huden og gjøre det lettere å fjerne dem. Når du har fastslått at bedøvelsen virker godt nok, skal du gjøre et innsnitt på 7 til 10 mm med en skalpell parallelt med armens akse, mellom det andre og tredje implantatet.

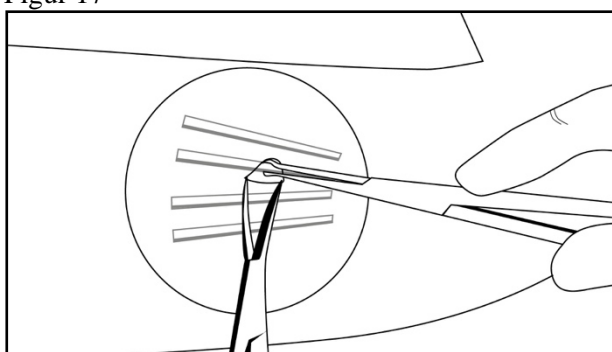
**Trinn 15:** Løft opp kanten av huden med Adson-tangen, og adskill vevet over og under det synlige implantatet ved hjelp av irissaks eller en kurvet mosquito-tang (figur 16).

Grip tak i midten av implantatet med X-plant-klemmen(e) (figur 17), og spenn huden forsiktig. Hvis implantatet er innkapslet, eller hvis du ser gropdannelse, skal du bruke skalpellen til å skrape av vevet som sitter fast på implantatet slik at det ikke sitter fast lenger.

Figur 16



Figur 17



**Trinn 16:** Etter at hvert implantat er fjernet, må du bekrefte at hele det 26,5 mm lange implantatet er fjernet ved å måle lengden. Følg trinn 15 og 16 for fjerning av de andre implantatene gjennom samme snitt. Den samme teknikken brukes til å fjerne implantater som stikker ut eller er delvis støtt ut. Undersøkende kirurgi uten kjennskap til alle implantatenes nøyaktige plassering anbefales absolutt ikke (se pkt. 4.4).

**Trinn 17:** Etter å ha fjernet alle implantatene skal du rengjøre snittet og området rundt. Lukk innsnittet med suturer. Legg en selvklebende bandasje over snittet. Bruk den sterile gasbindet og legg lett trykk på innsnittet i fem minutter for å sikre hemostase. Legg trykk på bandasjen med sterilt gasbind for å minimere bloduttredelse. Fortell pasienten at trykkbandasjen kan fjernes etter 24 timer og at den selvklebende bandasjen kan fjernes etter tre til fem dager. Gi pasienten råd om riktig aseptisk sårpleie. Be pasienten legge en ispose på armen i 40 minutter hver andre time i de første 24 timene og deretter etter behov. Lag en avtale for fjerning av suturene.

**Trinn 18:** Sixmo-implantatene skal kasseres i henhold til lokale krav da de inneholder buprenorfin.

Hvis implantat(er) eller implantatfragment(er) ikke fjernes under et fjerningsforsøk, skal pasienten få utført avbildning for å finne disse så snart som mulig med etterfølgende forsøk på fjerning samme dag som de ble funnet. Hvis implantater/-fragmenter ikke blir funnet og et nytt forsøk på å fjerne dem ikke utføres den samme dagen som det første forsøket på å fjerne dem, skal såret lukkes med suturer i mellomtiden.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig respirasjonsinsuffisiens.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Akutt alkoholisme eller delirium tremens (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) for behandling av alkohol- eller opioidavhengighet (se pkt. 4.5).

Pasienter med en historikk av keloid eller hypertrofisk arrdannelse bør ikke få utført subkutan innsetning (se pkt. 4.4).

Pasienter som har kontraindikasjoner mot MR-undersøkelse.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Behandlingsovervåkning

Pasienter kan oppleve somnolens, spesielt i løpet av den første uken etter at implantatene blir satt inn, og de bør derfor ta hensyn til dette (se pkt. 4.7).

Innsetningsstedet må undersøkes én uke etter implantatene ble satt inn, og regelmessig etter dette, for å se etter tegn på infeksjon eller andre problemer med sårtilheling, inkludert tegn på at implantater stikker ut av huden samt feilbruk eller misbruk. Det anbefales at de fleste pasienter følges opp med konsultasjoner minst én gang i måneden for kontinuerlig veiledning og psykososial støtte.

#### Alvorlige komplikasjoner ved innsetning og fjerning av implantatene

Hvis implantatene i overarmen settes inn feil, kan det forekomme sjeldne, men alvorlige komplikasjoner, inkludert nerveskade og forflytning som fører til embolisme og død (se pkt. 4.8).

Andre komplikasjoner kan omfatte lokal forflytning, utstøting og at implantatet bruker under innsetning eller fjerning. Kirurgisk intervensjon kan bli nødvendig for å få fjernet et implantat som har forflyttet seg.

Det er avgjørende at innsetningen er subkutan for å kunne bekrefte riktig plassering ved hjelp av palpasjon. Hvis implantatene plasseres for dypt (intramuskulært eller i fascie), kan det føre til nerve- eller karskade ved innsetning eller fjerning.

Infeksjon kan oppstå på stedet for innsetning eller fjerning. Overdreven palpasjon rett etter at implantatet er satt inn, kan øke sjansen for infeksjon. Feilaktig fjerning øker risikoen for infeksjon på implantasjonsstedet og at implantatet brytter.

I sjeldne tilfeller var det ikke mulig å finne implantater eller deler av implantater og ble derfor ikke fjernet (se pkt. 4.2).

#### Utsøting av implantatet

Hvis spontan utstøting av implantatet forekommer etter innsetning, må følgende trinn følges:

- Det må lages en avtale med pasienten om å komme tilbake til helsepersonellet som satte inn implantatet, så snart som mulig.
- Pasienten skal bes om å legge implantatet i en glasskrukke med et lokk og oppbevares utilgjengelig for andre, spesielt barn, og ta det med til helsepersonellet for å finne ut om hele implantatet har blitt utstøtt.  
Buprenorfin kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn som utsettes for det ved et uhell.
- Hvis pasienten kommer tilbake med et utstøtt implantat, må det måles for å være sikker på at hele implantatet ble utstøtt (26,5 mm langt).
- Innsnittstedet må inspiseres for infeksjon. Hvis det er infisert, må det gis passende behandling, og det må fastslås om de andre implantatene må fjernes.
- Hvis det utstøtte implantatet ikke er intakt, må helsepersonell palpere innsetningsstedet for å finne ut hvor resten av implantatet befinner seg. Resten av implantatet må fjernes ved hjelp av teknikkene som er beskrevet i pkt. 4.2.

- Hvis det ikke er mulig å palpere resten av implantatet, må det utføres en ultralydundersøkelse eller MR i henhold til teknikkene beskrevet i pkt. 4.2.
- Helsepersonellet må overvåke pasienten nøye til implantatet er skiftet ut, for å se etter abstinenser eller andre kliniske indikatorer som antyder at det er behov for supplerende sublingval buprenorfin.
- Utskiftningen av implantatet/implantatene skal settes inn i samme arm, enten mediallyt eller lateralt for *in situ*-implantatene. Erstatningsimplantatet/-implantatene kan eventuelt settes inn i den kontralaterale armen.

#### Misbruk og avveier

Buprenorfin kan potensielt misbrukes og er utsatt for å komme på ulovlig avveie. Sixmo er formulert på en måte som skal motvirke misbruk og risiko for å komme på avveie. Det er likevel mulig å hente ut buprenorfinet fra implantatet. Slik risiko og pasientens stabilitet i behandlingen av opioidavhengighet må tas i betraktning når det fastslås om Sixmo er et godt alternativ for pasienten eller ikke.

Misbruk av buprenorfin utgjør en risiko for overdosering og død. Denne risikoen øker med samtidig misbruk av buprenorfin og alkohol og andre stoffer, spesielt benzodiazepiner. Alle pasienter som får Sixmo, skal overvåkes for tilstander som indikerer ulovlig bruk eller økende opioidavhengighet eller avhengighetsatferd som tyder på behov for mer intens og strukturert behandling av rusmisbruket.

#### Avhengighet

Buprenorfin er en delvis agonist ved  $\mu$  (my)-opioidreseptoren og kronisk administrasjon gir avhengighet av opioidtypen. Dyrestudier og klinisk erfaring har demonstrert at buprenorfin kan være avhengighetsdannende, men på et lavere nivå enn en full agonist, f.eks. morfin.

Hvis implantatene ikke skiftes ut umiddelbart ved fjerning, bør pasienter få vedlikeholdsbehandling med sublingval buprenorfin (2 til 8 mg/dag), som klinisk indisert, til behandlingen med Sixmo gjenopptas. Pasienter som velger å seponere Sixmo-behandling, må overvåkes for abstinenssyndrom, og det må vurderes å bruke en nedtrappingsdose av sublingval buprenorfin.

#### Legemiddelindusert opioid abstinenssyndrom

Buprenorfins egenskaper som en delvis opioidagonist kan fremkalle tegn og symptomer på opioidabstinenser hos personer som er fysisk avhengige av fullstendige opioidagonister på gjeldende tidspunkt – for eksempel heroin, morfin eller metadon – før virkningene av den fullstendige opioidagonisten avtar. Få det bekreftet at pasienter har fullført en passende oppstartsperiode med sublingval buprenorfin eller buprenorfin/naloxon, eller allerede er klinisk stabilisert på buprenorfin eller buprenorfin/naloxon før innsetting av implantatene (se pkt. 4.2).

#### Hemming av respirasjons- og sentralnervesystemet

Det har blitt rapportert om en rekke dødsfall på grunn av respirasjonsdepresjon blant personer som brukte buprenorfin, spesielt når buprenorfin ble kombinert med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til forskrivning. Dødsfall har også blitt rapportert i forbindelse med samtidig administrasjon av buprenorfin og andre beroligende midler, for eksempel alkohol, gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) (se pkt. 4.5) eller andre opioider. Hvis buprenorfin administreres til personer som ikke er avhengige av opioider, vil manglende toleranse overfor virkningene av opioider, kunne føre til potensielt fatal respirasjonsdepresjon.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller respirasjonsinsuffisiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, reduserte respirasjonsreserver, hypoksi, hyperkapni, allerede eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskoliose (ryggskjevhet som potensielt fører til kortpustethet).

Buprenorfin kan forårsake søvnighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller midler som demper sentralnervesystemet (for eksempel beroligende og angstdempende midler, sedativer eller hypnotika) (se pkt. 4.5).

Før Sixmo-behandling initieres må pasientens anamnese og behandlingshistorikk, inkludert bruken av ikke-opioide psykoaktive stoffer, gjennomgås for å sikre at det er trygt å initiere Sixmo-behandling.

#### Hepatitt og leverskade

Det har blitt rapportert om tilfeller av akutt leverskade (inkludert fatale tilfeller) med virkestoffet buprenorfin hos opioidavhengige, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring, se pkt. 4.8. Spekteret omfatter forbigående, asymptomatiske forhøyelser i hepatiske transaminaser til rapporter om tilfeller av leversvikt, hepatisk nekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan tilstedeværelsen av allerede eksisterende nedsatt leverfunksjon (genetisk sykdom, avvik i leverenzymverdier, infeksjon med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler) og pågående bruk rusmidler via injeksjon spille en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorene, inkludert bekreftet viral hepatitt, må tas i betraktning før Sixmo foreskrives og under behandling. Ved mistanke om leverreaksjon, må leverfunksjonen evalueres, inkludert en vurdering av om behandling med Sixmo skal seponeres eller ikke. Hvis behandlingen fortsettes, må leverfunksjonen overvåkes nøye.

#### Nedsatt leverfunksjon

Buprenorfin metaboliseres i stor utstrekning i leveren. I en farmakokinetisk studie med sublingval buprenorfin, ble det funnet at plasmanivået av buprenorfin var høyere og halveringstiden ble funnet å være lengere hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, men ikke hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon må overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdosering forårsaket av økte nivåer av buprenorfin (se pkt. 4.2). Sixmo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

#### Behandling av akutte smerter under behandling

Ved bruk av Sixmo kan det oppstå situasjoner der det er behov for akutt smertebehandling eller bedøvelse. Disse pasientene skal behandles med ikke-opioide analgetika der det er mulig. Pasienter som trenger behandling med opioider for smertelindring, kan behandles med et full agonist opioid-analgetikum med høy affinitet under tilsyn av helsepersonell, med spesielt fokus på respirasjonsfunksjon. Det kan være nødvendig å bruke høyere doser for å få smertelindrende effekt. Det er derfor et høyere potensial for toksisitet ved opioidadministrasjon. Hvis opioidbehandling er nødvendig som en del av bedøvelsen, skal pasienten overvåkes kontinuerlig under anestesi av personer som ikke er involvert i utførelsen av den kirurgiske eller diagnostiske prosedyren. Opioidbehandling må gis av helsepersonell som har opplæring i bruk av anestetika og i håndtering av effekten av potente opioider på respirasjonssystemet, spesielt ved etablering og vedlikehold av åpne luftveier og assistert ventilering.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjon via nyrene kan forlenges siden 30 % av den administrerte dosen elimineres via nyrene. Buprenorfins metabolitter akkumuleres i pasienter med nyresvikt. Det anbefales å utvise forsiktighet ved dosering til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### CYP3A4-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan føre til økte konsentrasjoner av buprenorfin. Pasienter som får Sixmo, må overvåkes nøye på tegn på toksisitet hvis det kombineres med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller azolantifungale midler, for eksempel ketokonazol og itraconazol eller makrolidantibiotika). Pasientens behandlingshistorikk for samtidig bruk av CYP3A4-hemmere må gjennomgås av helsepersonell før Sixmo-behandling initieres for å fastslå egnethet (se pkt. 4.5).

#### Generelle forholdsregler som er relevant for administrasjon av opioider

Opioider kan produsere ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter. Opioider kan heve cerebrospinalvæsketrykket og forårsake krampeanfallet. Derfor må opioider brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskader, intrakranielle lesjoner, andre omstendigheter der cerebrospinaltrykket kan økes, samt ved krampeanfallet i anamnesen.

Opioider må brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatisk hypertrofi eller urinveisstenose.

Opioidindusert miøse, endringer i bevissthetsnivået eller endringer i smerteoppfatning som et symptom på sykdom kan komme i veien for pasientevaluering eller tilsløre diagnosen eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider har vist seg å øke trykket i gallegangen og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegangen.

Det skal utvises forsiktighet ved administrering av opioider til eldre eller svekkede pasienter.

Basert på erfaring med morfin kan samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) kan føre til en forsterket virkning av opioider (se pkt. 4.5).

### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Sixmo og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

### Hud

Det skal også utvises forsiktighet når Sixmo administreres hos pasienter med bindevevssykdommer i anamnesen (f.eks. skleroderma) eller en historikk av tilbakevendende meticillinresistente *Staphylococcus aureus*-infeksjoner. Sixmo er kontraindisert hos pasienter med en historikk av keloid eller hypertrofisk arrdannelse i området der Sixmo vil kunne bli implantert fordi det kan bli vanskelig å hente ut implantatene igjen (se pkt. 4.3).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Sixmo.

Buprenorfin skal ikke tas sammen med:

- Opioidantagonister: naltrexon og nalmeften kan blokkere de farmakologiske virkningene av buprenorfin. Samtidig administrasjon under behandling med buprenorfin er kontraindisert på grunn av den potensielt farlige interaksjonen som kan utløse plutselig innsettende forlengede og intense symptomer på opioidabstinenser (se pkt. 4.3).
- Alkoholholdige drinker eller legemidler som inneholder alkohol fordi alkohol øker den sederende effekten av buprenorfin. Sixmo er kontraindisert ved akutt alkoholisme (se pkt. 4.3).

Det må utvises forsiktighet når buprenorfin administreres samtidig med:

- Benzodiazepiner: Denne kombinasjonen kan resultere i dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon via sentralnervesystemet. Doser må derfor begrenses, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller der det er en risiko for misbruk. Pasienter bør advares om at det er ekstremt farlig å selvmedisinere seg med benzodiazepiner de ikke har resept på, mens de tar dette legemidlet. Benzodiazepiner skal kun brukes samtidig med dette legemidlet slik helsepersonellet har fortalt dem (se pkt. 4.4).
- Gabapentinoider: Denne kombinasjonen kan føre til død på grunn av respirasjonsdepresjon. Dosene må derfor overvåkes nøye, og denne kombinasjonen må unngås i tilfeller der det er en risiko for misbruk. Pasienter bør advares om at gabapentinoider (som pregabalin og gabapentin) kun skal brukes samtidig med dette legemidlet slik legen har fortalt dem (se pkt. 4.4).
- Andre legemidler som virker dempende på sentralnervesystem: Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H1-reseptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utover barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og beslektede stoffer: disse kombinasjonene demper sentralnervesystemet ytterligere. Det reduserte oppmerksomhetsnivået kan gjøre det farlig å kjøre og å bruke maskiner (se pkt. 4.7).
- Opioidanalgetika: Det kan være vanskelig å oppnå tilstrekkelig smertelindring når det administreres en opioid-fullagonist hos pasienter som bruker buprenorfin. Derfor er potensialet for overdosering med en fullagonist til stede, spesielt ved forsøk på å overgå virkningene av buprenorfin som partielle agonisteffekt, eller når plasmanivåene av buprenorfin synker (se pkt. 4.4).
- CYP3A4-hemmere og -induktorer: Buprenorfin metaboliseres først til norbuprenorfin, primært av CYP3A4. Potensielle interaksjoner kan derfor oppstå når buprenorfin gis samtidig med legemidler som påvirker aktiviteten til CYP3A4. CYP3A4-hemmere kan hemme metabolismen til buprenorfin, noe som fører til en økning i buprenorfins og norbuprenorfins  $C_{max}$  og AUC. Pasienter behandlet med CYP-hemmere (f.eks. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, claritromycin, nefinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodaron, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, flukonazol, erytromycin og grapefruktjuice), må overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet eller overdose (miose, leppecyanose, sedasjon, bradykardi, hypotensjon, respirasjonsdepresjon). Hvis det observeres symptomer på toksisitet eller overdosering, må implantatene fjernes og det må byttes til et legemiddel som muliggjør dosejustering.
- På liknende måte kan induktorer av CYP3A4 (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampin) ha potensial for å redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin på grunn av den økte metabolismen av buprenorfin til norbuprenorfin.
- Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere): Mulig forsterkning av virkningene av opioider basert på erfaring med morfin.
- Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Mot slutten av graviditeten kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos det nyfødte spedbarnet, selv etter en kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de tre siste månedene av graviditeten kan gi den nyfødte abstinenssymptomer (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitasjon, myoklonus eller kramper). Syndromet kan være mildere og mer langvarig enn etter bruk av hurtigvirkende full  $\mu$ -opioidagonister. Syndromet er som regel forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen. Syndromets natur kan variere avhengig av morens historikk av rusmisbruk.



På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin, bør neonatal overvåking vurderes i flere dager ved slutten av graviditeten for å forhindre risikoen for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

På grunn av den manglende evnen til å øke dosen og på grunn av kravene til økt dose under graviditeten, anses ikke Sixmo å være en alternativ behandling for gravide kvinner, og behandling med Sixmo skal derfor ikke startes hos gravide kvinner. Sixmo anbefales ikke under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Hvis graviditet oppstår under behandlingen med Sixmo, skal nytteverdien for pasienten veies opp mot risikoen for fosteret. Generelt sett anses andre buprenorfinbehandlinger/-formuleringer om bedre egnet i denne situasjonen.

### Amming

Buprenorfin og dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er sannsynlig. Amming skal derfor opphøre ved behandling med Sixmo.

### Fertilitet

Det er ingen eller begrenset mengde data om virkningene av buprenorfin på fertilitet hos mennesker (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Buprenorfin kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner og kan hemme de mentale eller fysiske evnene som er nødvendige for å utføre potensielt farlige oppgaver som å kjøre en bil eller bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet, somnolens eller sedasjon, spesielt i begynnelsen av behandlingen.

Plasmakonsentrasjoner av buprenorfin etter innsetting av Sixmo er på sitt høyeste i løpet av de først 24 til 48 timene. Pasienter kan spesielt oppleve somnolens i opptil én uke etter subkutan innsetting. Derfor bør de være forsiktige med å kjøre eller bruke farlig maskiner, spesielt i denne tidsperioden. Før kjøring eller bruk av farlig maskiner skal pasienter forsikre seg om at Sixmo ikke påvirker evnen deres til å utføre slike aktiviteter på en negativ måte.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger ble kategorisert som implantatrelaterte eller ikke-implantatrelaterte bivirkninger. De vanligste ikke-implantatrelaterte bivirkningene i kliniske studier med Sixmo, var hodepine (5,8 %), forstoppelse (5,5 %) og insomni (3,9 %). Disse er vanlige bivirkninger med buprenorfin.

Vanlige implantasjonsstedsrelaterte bivirkninger som smerter på implantasjonsstedet, pruritus, hematom, blødning, erytem og arr ble rapportert hos 25,9 % og 14,1 % av pasienter i de henholdsvis dobbeltblinde studiene og forlengelsesstudiene.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger som er rapportert i kliniske studier og data etter markedsføring for buprenorfin, inkludert Sixmo, er oppført i den følgende tabell 1. Disse bivirkningene er presentert etter MedDRA-organklasser, foretrukket term og frekvens.

Frekvenskategoriene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert oppført etter kroppssystem**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	vanlige	virusinfeksjon, bronkitt**, infeksjon**, influensa**, faryngitt**, rhinitt**
	mindre vanlige	cellulitt, hudinfeksjon, peritonsillærabscess, pustuløst utslett, urinveisinfeksjon, vulvovaginal soppinfeksjon, infeksjon ved implantatstedet*, abscess ved implantatstedet*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	mindre vanlige	lymfadenose, nøytropeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	vanlige	nedsatt appetitt
	mindre vanlige	unormal vektøkning, dehydrering, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	vanlige	insomni, angst, fiendtlighet**, nervøsitet**, paranoia**
	mindre vanlige	depresjon, nedsatt libido, søvnlidelse, apati, euforisk humør, nedsatt følelse under orgasme, rastløshet, irritabilitet, legemiddelavhengighet***, agitasjon***, unormale tanker***
Nevrologiske sykdommer	vanlige	hodepine, svimmelhet, somnolens, hypertoni**, synkopé**
	mindre vanlige	hypoestesi, migrene, nedsatt bevissthetsnivå, hypersomni, parestesi, tremor
Øyesykdommer	vanlige	mydriasis**
	mindre vanlige	øyeutflod, lakrimal forstyrrelse, tåkesyn
Hjertesykdommer	vanlige	palpitasjoner**
	mindre vanlige	forkammerflutter, bradykardi

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Karsykdommer	vanlige	hetetokter, vasodilatasjon**, hypertensjon**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	vanlige	hoste**, dyspné**
	mindre vanlige	respiratorisk depresjon, gjesping
Gastrointestinale sykdommer	vanlige	konstipasjon, kvalme, oppkast, diaré, abdominale smerter, gastrointestinal sykdom**, tannsykdom**
	mindre vanlige	munntørrhet, dyspepsi, flatulens, blodig avføring
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	Hyperhidrose
	mindre vanlige	kaldsvette, tørr hud, utslett, hudlesjoner, ekkymose*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	vanlige	skjelettsmerter**, myalgi**
	mindre vanlige	muskelspasmer, ubehag i lemmer, smerter i muskler og skjelett, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter, temporomandibulær dysfunksjon, artralgi***
Sykdommer i nyre og urinveier	mindre vanlige	urinretinasjon, urineringsstrang, pollakisuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	mindre vanlige	dysmenoré, erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	fatigue, frysninger, asteni, smerter, hematom ved implantasjonsstedet*, smerter ved implantasjonsstedet*, pruritus ved implantasjonsstedet*, blødning ved implantasjonsstedet*, erytem ved implantasjonsstedet*, arrdannelse ved implantasjonsstedet*, brystsmerter**, generell sykdomsfølelse***, abstinenssyndrom***
	mindre vanlige	Perifert ødem, ubehag, ansiktsødem, følelse av å være kald,

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
		pyreksi, hevelse, ødem ved implantasjonsstedet*, reaksjon ved implantasjonsstedet*, utstøtning av implantatet*, nedsatt tilheling*, parestesi ved implantasjonsstedet*, utslett ved implantasjonsstedet*, arrdannelse*
Undersøkelser	vanlige	økt nivå av alaninaminotransferase
	mindre vanlige	økt nivå av aspartataminotransferase, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt gammaglutamyltransferase, vektøkning, reduisert alkalisk fosfatase i blodet, økt nivå av amylase, økt nivå av bikarbonat i blodet, økt nivå av bilirubin i blodet, reduisert nivå av kolesterol i blodet, økt blodsukkernivå, reduisert nivå av hematokrit, reduisert nivå av hemoglobin, økt nivå av lipase, reduisert lymfocytall, økt gjennomsnittlig cellehemoglobin, unormalt gjennomsnittlig cellevolum, økt monocytall, økt nøytrofiltall, reduisert blodplattetall, reduisert antall røde blodceller
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	vanlige	Smerter under inngrepet*, reaksjon ved inngrepsstedet*
	mindre vanlige	komplikasjoner etter inngrepet (*), blåmerke (*), såråpning*, forflytning av implantat***, brukket implantat***

\*Bivirkning ved implantasjonsstedet

(\*) Observert som bivirkning ved implantasjonsstedet og bivirkning ikke relatert til implantasjonsstedet

\*\*Rapportert med andre godkjente legemidler som kun inneholder buprenorfin

\*\*\*Kun data etter markedsføring

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Risiko for alvorlige komplikasjoner fra innsetting og fjerning av implantater*

Hvis implantater i overarmen settes inn feil, kan det forekomme sjeldne, men alvorlige komplikasjoner, inkludert nerveskade og forflytning som fører til embolisme og død (se pkt. 4.4). Etter markedsføring ble to tilfeller rapportert der implantater hadde forflyttet seg lokalt fra innsettingsstedet. Hos 3 pasienter behandlet i kliniske studier, og hos 1 pasient behandlet etter markedsføring, var det ikke mulig å finne implantater eller fragmenter og ble derfor ikke fjernet på slutten av behandlingen. I kliniske studier og fra data etter markedsføring ble det observert 7 tilfeller av klinisk relevante implantatbrudd (dvs. brudd assosiert med en bivirkning).

#### *Risiko for utstøtning*

Feilaktig innsetting eller infeksjoner kan føre til utstikkende eller utstøtte implantater. Få tilfeller av utstikkende eller utstøtte implantater ble rapportert i kliniske studier med Sixmo, og de ble hovedsakelig tilskrevet feil innsettingsteknikk (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Akutt buprenorfinoverdose gir seg utslag i sammentrukne pupiller, sedasjon, hypotensjon, respirasjonsdepresjon og død.

#### Behandling

Det viktigste er å gjenopprette pasientens funksjoner gjennom opprettholdelse av frie luftveier og igangsettelse av assistert ventilering ved behov. Støttetiltak (inkludert oksygen, vasopressorer) bør brukes i håndteringen av sirkulasjonssjokk og lungeødem som indisert. Hjertestans eller arytmier vil kreve avansert livsoppretholdende teknikker.

Opioidantagonisten naloxon er et spesifikt antidot mot respirasjonsdepresjon som følge av opioidoverdose. Naloxon kan være nyttig i håndteringen av buprenorfinoverdose. Det kan være nødvendig å administrere høyere doser enn normalt og gjentatt administrasjon kan bli nødvendig. Helsepersonell bør vurdere den potensielle rollen og bidraget til buprenorfin når det gis sammen med andre sentralnervesystemdempende legemidler, CYP3A4-hemmere, andre opioider og i tilfeller av nedsatt leverfunksjon når det skal avgjøres om implantatene bør fjernes eller ikke (se pkt. 4.4 og 4.5).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07B C01

#### Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en opioid delvis agonist/antagonist som binder seg til  $\mu$ - (mu) og  $\kappa$ -reseptorene (kappa) i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved  $\mu$ -reseptorene som, over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider.

Under kliniske farmakologiske studier av opioidavhengige pasienter, viser buprenorfin takeffekter i en rekke farmakodynamiske parametere og sikkerhetsparametere. Det har et relativt bredt terapeutisk vindu som en konsekvens av egenskapene som en delvis agonist/antagonist, noe som reduserer suppresjonen av kardiovaskulær og respiratorisk funksjon.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av buprenorfinimplantater ble undersøkt i 3 dobbeltblinde kliniske fase 3 studier der totalt 309 pasienter ble behandlet med Sixmo i opptil 6 måneder (1 implantasjonssyklus). Av disse 309 pasientene ble 107 pasienter behandlet i ytterligere 6 måneder i forlengelsesstudier (dvs. i 2 implantasjonssykluser).

Den påviste effekten bygger primært på studie PRO-814, en randomisert, dobbeltblind og aktiv-kontrollert fase 3-studie hos voksne pasienter som oppfylte DSM-IV-TR-kriteriene for opioidavhengighet, og som var klinisk stabilisert med sublingval buprenorfin. I denne studien rapporterte ca. 75 % av pasientene at de primært misbrukte reseptbelagte opioider og 21 % av pasientene rapporterte at heroin var det primære opioidet de misbrukte. Implantasjonstiden var 24 uker. Denne studien registrerte 84 pasienter i Sixmo-gruppen og 89 pasienter i sublingval buprenorfin-gruppen, med en median alder (område) på 36 år (21 til 63) og 37 år (22 til 64) i henholdsvis Sixmo- og sublingval buprenorfin-gruppene. I denne dobbeltblinde og dobbeltdummy studien ble pasienter holdt på doser av sublingval buprenorfin på 8 mg/dag eller mindre, overført til 4 Sixmo-implantater (og daglig sublingval placebo) eller sublingval buprenorfin 8 mg/dag eller mindre (4 placeboimplantater). Det primære endepunktet var andelen av respondenter, definert som pasienter med færre enn 2 av 6 måneder med dokumentert ulovlig opioidbruk basert på resultater fra både urinprøver og selvrapporterte resultater. Dette endepunktet ble ansett å være klinisk relevant for den aktuelle indikasjonen. Sixmo viste seg å være non-inferior overfor sublingval buprenorfin der andelen av respondenter var 87,6 % i gruppen med sublingval buprenorfin og 96,4 % i Sixmo-gruppen. Dessuten, etter å ha etablert non-inferioritet, ble Sixmos overlegenhet over sublingval buprenorfin testet og etablert ( $p=0,034$ ). Opprettholdelse av behandlingen var høy med 96,4 % av Sixmo-pasienter og 94,4 % av pasienter på sublingval buprenorfin som fullførte studien. To andre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier gir støttende data om effekt og farmakokinetikk (PK) (studiene PRO-805 og PRO-806). I begge studiene ble voksne pasienter med opioidavhengighet, som ikke hadde blitt behandlet med buprenorfin før, behandlet over 24 uker med 4 Sixmo- eller 4 placeboimplantater. Pasienter som ikke fikk tilstrekkelig behandling med dosen fra de 4 implantatene, kunne få et femte implantat. Studie PRO-806 omfattet en åpen komparatorarm med sublingval buprenorfin (12 til 16 mg/dag). Pasienter i alle grupper fikk bruke supplerende sublingval buprenorfin til å kontrollere potensielle abstinenssymptomer/sug i henhold til forhåndsdefinerte kriterier.

Pasientkarakteristikkene i disse studiene vises nedenfor.

**Tabell 2: Pasientkarakteristika i studiene PRO-805 og PRO-806**

	Studie PRO-805		Studie PRO-806		
	Sixmo N = 108	Placebo N = 55	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	sublingval buprenorfin N = 119
<b>Median alder (område), år</b>	33 (19–62)	39 (20–61)	36 (19–60)	33 (19–59)	32 (18–60)
<b>Primær misbrukt opioid, n (%)</b>					
Heroin	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Reseptbelagte opioider	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

\*For 1 pasient (0,8 %) var primær misbrukt opioid «annet».

Det primære effektendepunktet i begge studiene var den kumulative distribusjonsfunksjonen (CDF) for prosentandelen av urinprøver som var negative for ulovlige opioider (som evaluert via urintoksikologi tre ganger i uken og pasientens selvrapporterte opioidbruk).

I studie PRO-805 var det primære endepunktet CDF av prosentandelen av urinprøver som var negative for ulovlige opioider over uke 1 til 16, mens CDF over ukene 17 til 24 ble evaluert som sekundært endepunkt.

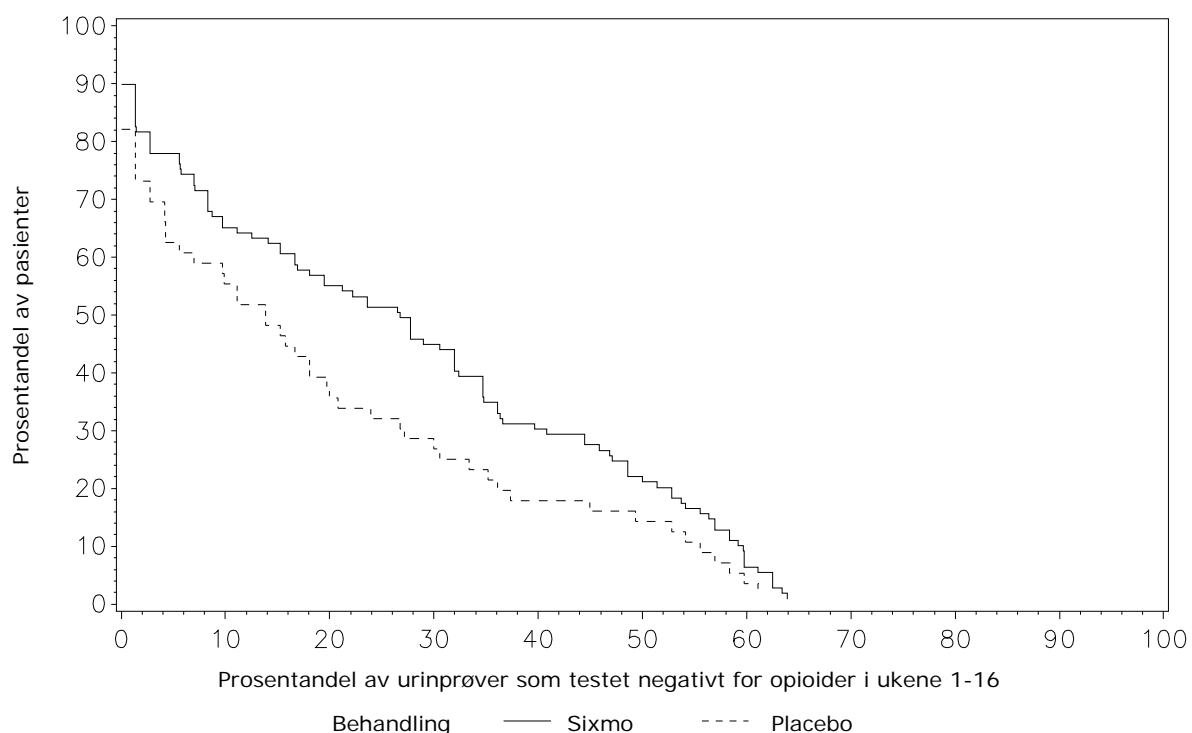
**Tabell 3: Prosentandel av opioid-negative urinprøver for ukene 1 til 16 og ukene 17 til 24, studie PRO-805 (ITT)**

Prosentandel av negative resultater	Sixmo N = 108	Placebo N = 55
<b>Ukene 1 til 16</b>		
Gjennomsnitt (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
KI av gjennomsnitt	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Median (område)	40,7 (0, 98)	20,8 (0, 92)
<b>Ukene 17 til 24</b>		
Gjennomsnitt (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
KI av gjennomsnitt	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Median (område)	4,4 (0, 100)	0,0 (0, 92)

KI = konfidensintervall, ITT = intent-to-treat, N = antall forsøkspersoner, SE = standard error (standardfeil)

I analysen av CDF (ukene 1 til 16) var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlinger ( $p=0,0361$ ) sett, som var til fordel for Sixmo.

**Figur 1: Kumulativ distribusjonsfunksjon for prosentandel av urinprøver som testet negativt for opioider i ukene 1–16, studie PRO-805 (ITT)**



ITT = intent-to-treat

Buprenorfin ble ikke inkludert i urintoksikologivurderingene.

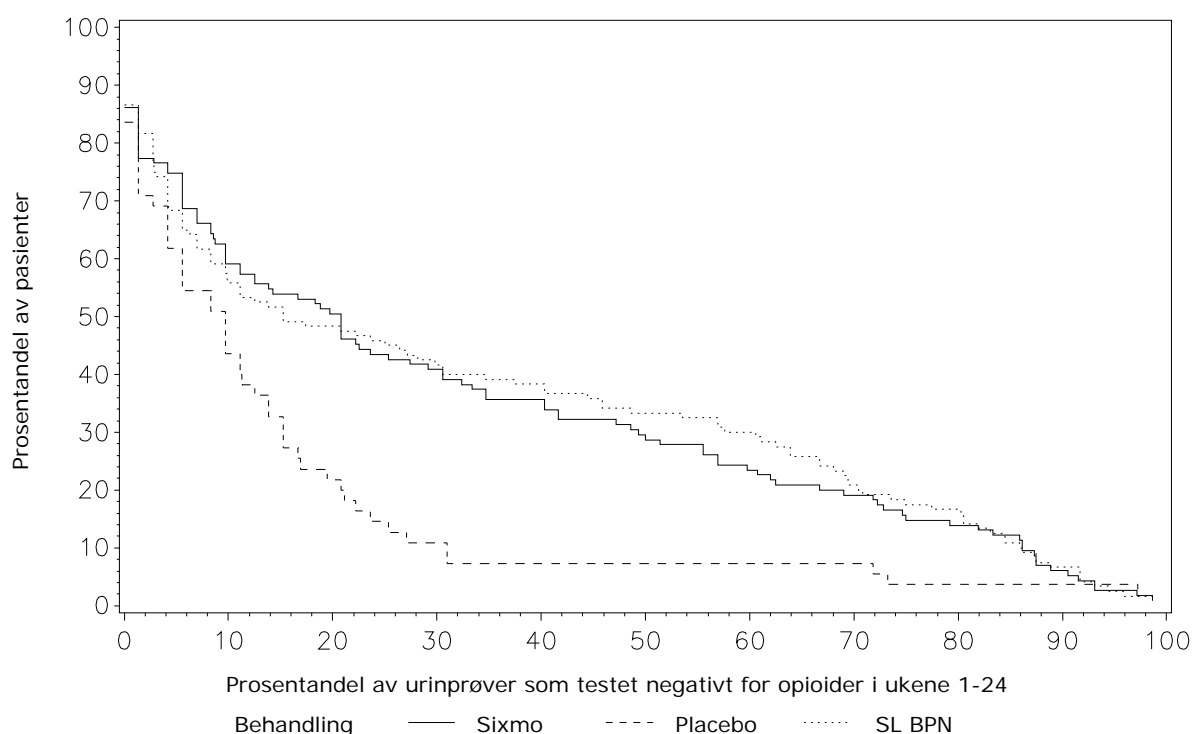
Studie PRO-806 hadde to koprime endepunkter som var CDF av prosentandelen av urinprøver som var negative for ulovlige opioider for uke 1 til 24 i Sixmo- og placebo-gruppene (koprime 1) og CDF av prosentandelen av urinprøver som var negative for ulovlige opioider for ukene 1 til 24 i Sixmo- og placebo-gruppene med tilskrivelse basert på selvrapporing av ulovlige rusmidler (koprime 2).

**Tabell 4: Prosentandel av opioid-negative urinprøver for ukene 1 til 24, studie PRO-806 (ITT)**

Prosentandel av negative resultater	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Sublingval buprenorfin N = 119
Gjennomsnitt (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
KI av gjennomsnitt	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Median (område)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

KI = konfidensintervall, ITT = intent-to-treat, N = antall forsøkspersoner, SE = standard error (standardfeil)

I analysen av CDF (koprimeært endepunkt 1) var en statistisk signifikant forskjell mellom behandlinger ( $p < 0,0001$ ) sett, som var til fordel for Sixmo.

**Figur 2: Kumulativ distribusjonsfunksjon for prosentandel av urinprøver som testet negativt for opioider i ukene 1–24 (koprimeært endepunkt 1), studie PRO-806 (ITT-populasjon)**

ITT = intent-to-treat, SL BPN = sublingval buprenorfin  
Buprenorfin ble ikke inkludert i urintoksikologivurderingene.

CDF-resultatene for koprimeært endepunkt 2 var prinsipielt det samme som for endepunkt 1 ( $p < 0,0001$ ).

Et viktig sekundært endepunkt i studie PRO-806 var forskjellen i andelene av urinprøver som var negative for opioider over 24 uker for Sixmo kontra sublingval buprenorfin. Til tross for bruken av en åpen komparatorarm anses dette endepunktet som robust fordi det er basert på urintoksikologi. I denne analysen var prosentandelen av negative urinprøver i sublingval buprenorfin-gruppen svært lik resultatene i Sixmo-gruppen (33 % kontra 31 %), og non-inferioritet av Sixmo i forhold til sublingval buprenorfin ble vist.

I studiene PRO-805 og PRO-806 trengte 62,0% og 39,5% av Sixmo-behandlede forsøkspersoner supplerende sublingval buprenorfin. Gjennomsnittsdoser per uke hos Sixmo-forsøkspersoner i PRO-805- og PRO-806-studiene var 5,16 mg og 3,16 mg med relativt lavt gjennomsnitt av dager med bruk per uke på henholdsvis 0,45 og 0,31. I hver av de to studiene var andelen av forsøkspersoner som trengte supplerende sublingval buprenorfin signifikant høyere enn i placebogruppen enn i Sixmo-



gruppen (90,9 % og 66,7 % v forsøkspersoner med gjennomsnittlige dager med bruk per uke på 2,17 og 1,27 i henholdsvis PRO-805 og PRO-806).

Retensjon i behandlingen var høy i Sixmo-gruppene med 65,7 % og 64,0 % av pasienter fullførte henholdsvis studiene PRO-805 og PRO-806.

De fleste pasientene (rundt 80 %) i begge studiene ble tilstrekkelig behandlet med 4 implantater, rundt 20 % av pasientene trengte en doseøkning med et femte implantat.

I en undergruppe av pasientene brakk Sixmo-implantater under fjerning av implantatene. Bruddrater ble lavere i studier som brukte gjeldende teknikk og opplæring. Utprøveren anså generelt ikke brudd som et sikkerhetshensyn.

**Tabell 5: Ødelagte implantater i dobbeltblinde fase 3-studier med Sixmo**

	Gjeldende teknikk og opplæring		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N = 99	Sixmo N = 78	Sixmo N = 82
<b>Antall (%) ødelagte implantater</b>	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7%)
<b>Antall (%) pasienter med ødelagt(e) implantat(er)</b>	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8%)

N = antall pasienter med tilgjengelige data.

#### Populasjon av annen etnisitet enn kaukasisk

Den kliniske erfaringen med Sixmo hos ikke-kaukasiske pasienter er begrenset på gjeldende tidspunkt.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sixmo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved vedlikeholdsbehandling for opioidavhengighet (se pkt. 4.2).

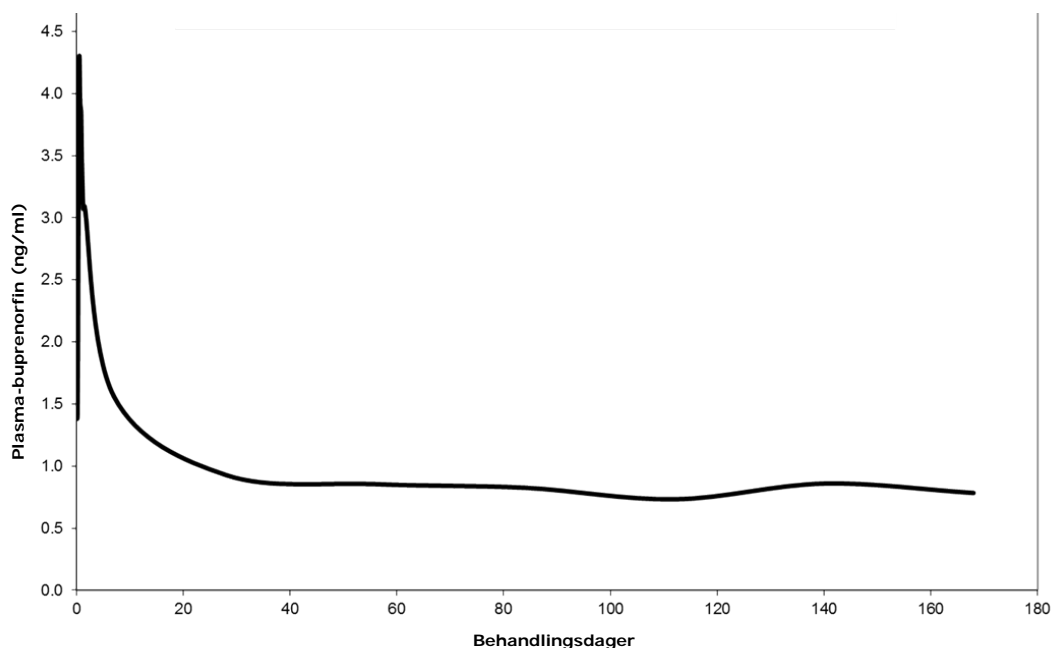
## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Sixmo PK ble vurdert hos opioidavhengige pasienter behandlet med Sixmo i studiene TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 og PRO-811. Før innmelding i de akutte studiene PRO-805, PRO-806, PRO-810 og TTP-400-02-01, var pasienter behandlingsnaive voksne med moderat til alvorlig opioidavhengighet. Hos de fleste pasientene var heroin det primære opioidet de brukte. Etter innsetting av Sixmo-implantatet ble det observert en innledende buprenorfintopp, og median  $T_{max}$  forekom 12 timer etter innsetting. Etter den innledende toppen sank buprenorfinplasmakonsentrasjonene langsomt, og steady-state buprenorfinplasmakonsentrasjoner ble nådd rundt uke 4. Gjennomsnittlig steady-state for buprenorfinplasmakonsentrasjoner var konsistent på tvers av alle kliniske studier med ca. 0,5 til 1 ng/ml (med 4-implantat-dosen), og ble opprettholdt i ca. 20 uker (uke 4 til ut uke 24) og i en 24-ukers behandlingsperiode. Ved steady-state ble det også registrert en liten reduksjon i buprenorfin-konsentrasjoner mellom uke 4 og uke 24. Generelt sett var konsentrasjonene tilsvarende den gjennomgående buprenorfin-konsentrasjonen med 8 mg sublingval buprenorfin per dag.

Buprenorfinplasmakonsentrasjonene etter Sixmo er illustrert i figur 3. Gjennomsnittlig buprenorfinplasmakonsentrasjoner opptil dag 28 er basert på data fra den relative biotilgjengeligheten i studie PRO-810 (som hadde intensiv PK-prøvetaking), mens konsentrasjoner etter dag 28 er basert på samlede data fra studiene PRO-805, PRO-806, PRO-807 og PRO-811.

**Figur 3: Buprenorfin-plasmakonsentrasjoner etter innsetting av Sixmo (konsentrasjoner opptil dag 28 er basert på studie PRO-810, mens konsentrasjoner etter dag 28 er basert på studiene PRO-805, PRO-806, PRO-807 og PRO-811)**



### Distribusjon

Buprenorfin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

### Biotransformasjon

Buprenorfin gjennomgår N-dealkylasjon til sin viktigste farmakologisk aktive metabolitt, norbuprenorfin, og etterfølgende glukuronidasjon. Dannelsen av norbuprenorfin ble først funnet å utføres av CYP3A4; etterfølgende studier demonstrerte også at CYP2C8 var involvert. Både buprenorfin og norbuprenorfin kan gjennomgå ytterligere glukuronidasjon ved UDP-glukuronosyltransferaser.

### Eliminasjon

En massebalansestudie av buprenorfin viste fullstendig gjenvinning av røntgenmerking i urin (30 %) og avføring (69 %) innhentet opptil 11 dager etter dosering. Nesten hele dosen ble gjort greie for med tanke på buprenorfin, norbuprenorfin og to uidentifiserte buprenorfinmetabolitter. I urin ble det meste av buprenorfin og norbuprenorfin konjugert (buprenorfin: 1 % fri og 9,4 % konjugert; norbuprenorfin: 2,7 % fri og 11 % konjugert). I avføring var nesten all buprenorfin og norbuprenorfin fri (buprenorfin: 33 % fri og 5 % konjugert; norbuprenorfin: 21 % fri og 2 % konjugert).

Buprenorfin har en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra plasma som strekker seg fra 24 til 48 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Virkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til Sixmo har ikke blitt studert.

Buprenorfin metaboliseres i stor utstrekning i leveren, og økte plasmanivåer viste seg å være økt hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Sixmo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Eliminasjon via nyrene spiller en relativt liten rolle (ca. 30 %) i den totale clearance av buprenorfin, og buprenorfinplasmakonsentrasjoner økte ikke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anses derfor ikke som nødvendig å justere Sixmo-dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### *Eldre*

Kliniske studier av Sixmo inkluderte ikke pasienter over 65 år. Bruken av dette legemidlet er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen. Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos eldre pasienter >65 år har ikke ennå blitt fastslått.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

En standard rekke gentoksisitetstester som ble utført på utdrag av Sixmo-implantatene og placebo-implantat av etylenvinylacetat (EVA), var negative. Data fra litteraturen indikerer ikke at buprenorfin hadde noen gentoksiske egenskaper.

Det mistenkes derfor ingen karsinogenitet basert på den kliniske bruken av buprenorfin.

Det er ingen publisert informasjon tilgjengelig vedrørende en potensiell virkning av buprenorfin på mannlig og kvinnelig fertilitet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter.

Når drektige rotter ble eksponert for buprenorfin gjennom osmotiske minipumper fra og med gestasjonsdag 7, ble mat- og vanninntak hos moren redusert på gestasjonsdagene 7 til 20. Mortalitetsindeksen øktesignifikant i buprenorfin-gruppene. Det var en større forekomst av resorpsjoner og økning i antallet dødfødsler. Unger som ble født, hadde en tendens til å veie mindre på dag 1 etter fødsel sammenlignet med kontroller. Unger som ble eksponert for buprenorfin kun før fødselen, hadde en tilsvarende kroppsvekt sammenlignet med kontroller i de første 3 ukene etter fødselen. Unger som ble eksponert for opioider etter fødselen, utviste signifikante reduksjoner i kroppsvekt. Maternal eksponering for buprenorfin økte perinatal mortalitet og forårsaket forsinkelser i enkelte utviklingsmilepæler hos neonatale rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Etylenvinylacetatkopolymer

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

5 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hvert implantat er individuelt pakket i en dosepose laminert med folie av PET/LDPE/Al/LDPE, som kan trekkes av.

Implantatsett: 4 implantater med 1 applikator

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Implantatet som har blitt fjernet, inneholder en vesentlig mengde gjenværende buprenorfin. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1369/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 juni 2019

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Sixmo i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringstillatelsen avtale innholdet og formatet til opplæringsmateriell, inkludert kommunikasjonsmedium, distribusjonsmodaliteter og eventuelle andre aspekter av programmet med det relevante nasjonale tilsynsorganet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alle leger i hvert medlemsland hvor Sixmo markedsføres, som det forventes at kommer til å sette inn / fjerne Sixmo subkutane implantater, får et opplæringsprogram som tar sikte på å forhindre/minimere den viktige identifiserte risikoen for at implantatet stikker ut / blir (spontant) utstøtt, de viktige potensielle risikoene for skade på nerver eller blodkar under innsetnings-/fjerningsprosedyren, (løsning og) forflytning / manglende (delvis) implantat.

Opplæringsprogrammet for leger skal, i tillegg til at leger får preparatomtalen, inkludere lysbilder for forelesningen og en økt hvor trinnene i det kirurgiske inngrepet for innsetting og fjerning av Sixmo

demonstreres og beskrives. Leger skal også informeres om risikoene og komplikasjonene rundt dette inngrepet (dvs. at implantatet kan forflytte seg, stikke ut, utstøtes og føre til nerveskade).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal også sikre at hver pasient hvert medlemsland hvor Sixmo markedsføres, som får foreskrevet dette subkutane implantatet, får pakningsvedlegget av den behandlende legen samt et pasientkort (i lommebokstørrelse) som pasienten må ha med seg til enhver tid mens de blir behandlet med Sixmo, og som skal vises til annet helsepersonell før enhver medisinsk behandling/intervensjon utføres. Pasientkortet skal opplyse om:

- at kortholderen bruker Sixmo (buprenorfinbehandling utelukkende mot opioidavhengighet via subkutan implantat som er innsatt på innersiden av overarmen)
  - datoen(e) for innsetting av implantatet og dato for fjerning etter seks måneder
  - navnet på og kontaktinformasjonen til behandlende lege
  - sikkerhetshensyn knyttet til Sixmo-behandling (dvs. potensielt livstruende interaksjoner med andre samtidige behandlinger)
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
MOLTeNI-2019-01 – En retrospektiv og prospektiv, empirisk (ikke-intervensjonell) sikkerhetskohortstudie etter markedsføring for å evaluere forekomsten av ødelagte implantater og komplikasjoner ved innsetting/fjerning av buprenorfinimplantater (Sixmo) ved rutinemessig klinisk pleie.	4.kvartal 2026

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

Yttereske (sett)

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert implantat inneholder buprenorfinhydroklorid tilsvarende 74,2 mg buprenorfin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også etylenvinylacetatkopolymer

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Implantat

4 implantater  
1 applikator til engangsbruk

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kasseres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1369/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

Dosepose

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert implantat inneholder buprenorfinhydroklorid tilsvarende 74,2 mg buprenorfin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også etylenvinylacetatkopolymer

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 implantat

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kasseres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1369/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## PASIENTKORT

### Pasientkort

- Innehaveren av dette kortet går på en behandling mot opioidavhengighet med kun buprenorfin som heter Sixmo.
- Det er satt inn implantater under huden på innsiden av overarmen.
- Ha alltid dette kortet med deg mens du får behandling.
- Gi dette kortet til leger, tannleger eller kirurger før enhver medisinsk behandling eller kirurgi.
- Kontakt legen din hvis du opplever noen uvanlige symptomer, for eksempel pusteproblemer, hodeskade, økt trykk i hodet.

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

### 2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti  
Lokal kontaktperson

### 3. UTLØPSDATO

### 4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

### 5. ANNET

Behandler lege (navn/kontaktinformasjon):

Pasientens navn:

#### INFORMASJON OM INNGREP

Dato for innsetting:

Dato for fjerning etter 6-måneder:

Implantatenes plassering: (overarm: venstre/høyre)

#### VIKTIG INFORMASJON

Hvert implantat inneholder buprenorfinhydroklorid tilsvarende 74,2 mg buprenorfin.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Sixmo 74,2 mg implantat buprenorfin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sixmo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sixmo
3. Hvordan du bruker Sixmo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sixmo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Sixmo er og hva det brukes mot**

Sixmo inneholder virkestoffet buprenorfin, som er et opioid. Det brukes til behandling av opioidavhengighet hos voksne, som i tillegg får medisinsk, sosial og psykologisk støtte.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Sixmo**

**Bruk ikke Sixmo dersom du:**

- er allergisk overfor buprenorfin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har alvorlige pusteproblemer
- har alvorlig nedsatt leverfunksjon
- opplever akutt alkoholisme eller delirium forårsaket av avholdenhet fra alkohol
- bruker naltrexon eller nalmefen for behandling av alkohol- eller opioidavhengighet
- en historikk med overproduksjon av vev når sår gror

Pasienter som ikke kan undersøkes ved hjelp av MR (magnetisk resonanstomografi), må ikke bruke Sixmo.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Sixmo dersom du har:

- astma eller andre pusteproblemer
- lette eller moderate leverproblemer
- nedsatt nyrefunksjon
- hodeskade eller andre omstendigheter som kan øke trykket i hodet ettersom opioider kan gjøre at trykket i cerebros spinalvæsken øker (væsken som omgir hjernen og ryggraden)
- en historikk med anfall



- lavt blodtrykk
- forstørret prostata eller avsmalnet urinrør
- underaktiv skjoldbruskkjertel
- nedsatt binyrefunksjon, f.eks. Addisons sykdom
- unormal funksjon av gallegangen
- generell svakhet og dårlig helse, eller dersom du er eldre
- en historikk av bindevevssykdom, f.eks. skleroderma, fordi dette kan gjøre det vanskelig å fjerne implantatene
- hatt tilbakevendende meticillinresistente Staphylococcus aureus-infeksjoner (MRSA)
- depresjon eller andre tilstander som behandles med antidepressiva.  
Bruken av disse legemidlene sammen med Sixmo kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se “Andre legemidler og Sixmo”).

### Viktige sider å vurdere under behandling:

- **Døsighet** kan oppstå, spesielt i den første uken etter innsetting. Se «Kjøring og bruk av medisiner».
- Legen skal undersøke **innsettingsstedet** og se etter infeksjoner og sårproblemer:
  - én uke etter innsetting av implantatet og
  - deretter minst én gang i måneden
- **Infeksjon** kan oppstå **på stedet for innsetting eller fjerning** av implantatet. Overdreven berøring av implantatene eller innsettingsstedet kort tid etter innsetting kan øke risikoen for infeksjon. Kontakt lege umiddelbart dersom du har noen tegn til infeksjon (som rødhet eller betennelse) på stedet for innsetting eller fjerning.
- Hvis det settes inn feil eller som en konsekvens av en infeksjon, **kan et implantat stikke ut** av armen etter innføring. Hvis dette skjer, må du ikke prøve å fjerne det selv, fordi det kan være veldig farlig, men kontakt legen din umiddelbart.
- **Dersom et implantat støtes ut** etter innsetting, må du følge disse trinnene:
  - Bestille en time hos legen som satte det inn, så fort som mulig.
  - Legge implantatet i en glasskrukke med lokk. Oppbevar den utilgjengelig for andre, spesielt barn. Ta det med til legen for å finne ut om hele implantatet har blitt støtt ut. Merk: Buprenorfin kan forårsake alvorlig, muligens dødelig, nedsatt pust (kortpustethet eller å slutte å puste) hos barn som utsettes for det ved et uhell.
  - Legen kommer til å overvåke deg til implantatet er byttet ut, for å se etter abstinenssymptomer.
- **Unngå å flytte på implantatene** under huden eller gå mye opp i vekt etter innsetting av Sixmo da dette kan gjøre det vanskelig å finne implantatene.
- **Feilbruk og misbruk:** Dersom buprenorfin misbrukes, kan det føre til overdose og død. Denne risikoen øker ved samtidig inntak av alkohol eller andre stoffer.
- Dette legemidlet kan forårsake **avhengighet**, men på et lavere nivå enn andre stoffer som morfin. Dersom du avbryter Sixmo-behandlingen, kommer legen til å se etter **abstinenssymptomer** (som svette og en følelse av å være varm og kald).
- Det har blitt rapportert om en rekke tilfeller av dødsfall på grunn av **nedsatt pust** ved bruk av buprenorfin. Dette oppstår spesielt ved inntak av alkohol, andre opioider eller visse legemidler som er beroligende, søvnfremkallende eller muskelavslappende. Buprenorfin kan forårsake dødelige pusteproblemer hos barn eller personer som ikke er avhengige. Sixmo skal brukes med forsiktighet av pasienter som har astma eller andre pusteproblemer.
- **Leverskade**, blant annet leversvikt, har blitt rapportert ved bruk av buprenorfin. Dette kan være relatert til eksisterende nedsatt leverfunksjon og pågående injisering av narkotika. Dersom leverproblemer er forventet, kommer legen til å foreta tester for å avgjøre om behandlingen skal avbrytes.
- Ved bruk av Sixmo kan det oppstå situasjoner der du har behov for akutt **smertebehandling** eller **bedøvelse**. Be legen din eller apotek om råd i slike tilfeller.
- Stoffet som buprenorfin kan forårsake **sammentrukne pupiller, endre bevisstheten** eller endre hvordan du **føler smerte**.
- Stoffet som buprenorfin kan forårsake plutselig **blodtrykksfall**, som igjen fører til svimmelhet når du reiser deg fort opp.

## Barn og ungdom

Sixmo anbefales ikke for barn under 18 år.

## Pasienter over 65 år

Sixmo anbefales ikke for pasienter over 65 år.

## Andre legemidler og Sixmo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

**Ikke bruk dette legemidlet** og snakk med legen din hvis du bruker legemidler for å behandle avhengighet, for eksempel:

- naltrekson
  - nalmefen
- De kan blokkere virkningene av buprenorfin og kan forårsake en plutselig inntreden av langvarige, intense abstinenssymptomer (se også avsnitt 2 «Bruk ikke Sixmo dersom du»).

**Informér legen** under Sixmo-behandling spesielt før bruk av:

- benzodiazepiner (som er beroligende, søvnfremkallende eller muskelavslappende) for eksempel diazepam, temazepam eller alprazolam. Denne kombinasjonen kan resultere i dødsfall som følge av nedsatt pust. Bruken av disse legemidlene mens du bruker Sixmo, skal derfor kun være etter råd fra legen og etter forskrevet dose.
- Gabapentinoider (som brukes til å behandle epilepsi eller nevropatisk smerte): gabapentin eller pregabalin. Å ta for mye gabapentinoid kan føre til død fordi begge medisinene kan føre til svært langsam og grunn pusting (respirasjonsdepresjon). Du må bruke dosen som legen din har forskrevet.
- andre legemidler som kan få deg til å føle deg søvnnig, reduserer oppmerksomheten og gjør kjøring og bruk av maskiner risikofylt
  - andre opioider, som metadon, enkelte smertestillende medisiner og hostemedisiner
  - antidepressiva (som brukes til å behandle depresjon)
  - antihistaminer (som behandler allergiske reaksjoner, søvnproblemer, forkjølelse eller forebygger og behandler kvalme og oppkast)
  - barbiturater (som brukes til å behandle epilepsi eller er beroligende midler) for eksempel fenobarbital eller sekobarbital
  - enkelte andre anxiolytika enn benzodiazepiner (som brukes mot angst)
  - nevroleptika (som brukes mot psykiske lidelser eller angstlidelser, med beroligende effekt)
  - klonidin (et legemiddel mot høyt blodtrykk og høyt øyetrykk)
- smertestillende legemidler som inneholder opioider, som morfin. Disse legemidlene virker kanskje ikke som de skal når de tas sammen med Sixmo, og de kan øke risikoen for overdosering.
- legemidler som kan øke virkningene av dette legemidlet:
  - antiretrovirale legemidler (som brukes mot HIV-infeksjon), som ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir
  - enkelte soppdrependelegemidler (som brukes mot soppinfeksjon, som candidiasis), som ketokonazol, itrakonazol, flukonazol
  - makrolid antibiotika (som brukes mot bakterieinfeksjoner), som claritromycin, erytromycin, troleandomycin
  - nefazodon (et legemiddel mot depresjon)
  - legemidler mot høyt blodtrykk og hjertesykdommer, som verapamil, diltiazem, amiodaron
  - aprepitant (et legemiddel som forebygger kvalme og oppkast)

- monoaminoksidasehemmere (som brukes mot depresjon eller Parkinsons sykdom), som fenelzin, isokarboksazid, iproniazid og tranlylcypromin
- legemidler som kan redusere virkningene av dette legemidlet:
  - legemidler mot epilepsi og andre sykdommer, som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
  - rifampicin (et legemiddel mot tuberkulose eller visse andre infeksjoner)
- antidepressiva slik som moklobemid, tranlylcypromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptylin, doksepin, eller trimipramin. Disse legemidlene kan interagere med Sixmo. Du kan oppleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrekninger, inkludert muskler som kontrollerer øyebevegelser, uro/rastløshet, hallusinasjoner, koma, overdreven svetting, skjelving, overdrevne reflekser, økt muskelspenning, kroppstemperatur over 38 °C. Kontakt lege hvis du opplever slike symptomer.

### **Inntak av Sixmo sammen med mat, drikke og alkohol**

- Ikke drikk alkohol mens du bruker Sixmo, da det øker den beroligende effekten (se også avsnitt 2 «Viktige sider å vurdere under behandling»).
- Unngå inntak av grapefruktjuice for å forhindre mulige bivirkninger.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **graviditet**  
Sixmo anbefales ikke under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.  
Ved bruk under graviditet, spesielt mot slutten av graviditeten, kan buprenorfin forårsake abstinenssymptomer, inkludert pusteproblemer hos den nyfødte. Dette kan forekomme flere dager etter fødsel.
- **amming**  
Du skal ikke amme mens du bruker Sixmo, da buprenorfin går over i morsmelk.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Buprenorfin kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner, spesielt i løpet av de første 24 til 48 timene og opp til én uke etter innsetting av implantat. Du kan føle deg svimmel, søvnløse og mindre oppmerksom.

Ikke kjør bil eller utfør risikofylte aktiviteter før du er sikker på at Sixmo ikke påvirker deg i slike aktiviteter.

## **3. Hvordan du bruker Sixmo**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Sixmo-implantater må settes inn, fjernes og pasienten må overvåkes av helsepersonell som er kjent med inngrepet, og som har erfaring innen håndtering av opioidavhengighet.

### **Før administrasjon av Sixmo-implantater**

Du må bruke en stabil buprenorfin-dose på mellom 2 til 8 mg per dag, gitt under tungen. Dette må foregå i minst 30 dager og avgjøres av legen din.

Buprenorfin gitt under tungen, avbrytes 12 til 24 timer før innsetting av Sixmo-implantater.

### **Behandling med Sixmo-implantater**

Hver dose består av **4 implantater**.

Før innsetting av Sixmo gir legen deg en lokalbedøvelse for å bedøve området. Implantatene settes deretter inn under huden på innsiden av overarmen.

Etter at implantatene er satt inn, legger legen på et sterilt gasbind med en trykkbandasje for å minimere blåmerker. Du kan fjerne trykkbandasjen etter 24 timer og heftplasteret etter fem dager. Legg en ispose på armen i 40 minutter hver andre time i de første 24 timene, og deretter ved behov.

Legen gir deg også et pasientkort med informasjon om

- innsetningssted og dato
- seneste dato implantatet må fjernes

Oppbevar dette kortet på et sikkert sted da informasjonen på kortet kan gjøre det enklere å gjennomføre fjerning.

Legen kommer til å undersøke innsetningsstedet én uke etter innsetting av implantat, og deretter minst én gang i måneden for å se etter tegn på:

- infeksjon eller andre problemer med sårtilheling
- om implantatet kommer ut gjennom huden

Møt opp til alle disse nødvendige kontrollene. Informer legen din øyeblikkelig dersom du tror du har en infeksjon på implantasjonsstedet eller dersom implantatet begynner å komme ut.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du føler behov for ytterligere buprenorfindoser.

### **Fjerning av Sixmo-implantater**

Sixmo-implantater er beregnet til å være inne i **6 måneder**, og tilføre buprenorfin kontinuerlig. De fjernes av legen på slutten av den sjette måneden.

Implantatene skal kun fjernes av en lege som er kjent med inngrepet. Hvis det ikke er mulig å finne implantatene, kan legen ta i bruk ultralyd eller en skanner kalt MR (magnetisk resonanstomografi).

Etter at implantatet er fjernet, legger legen på et sterilt gasbind med en trykkbandasje for å minimere blåmerker. Du kan fjerne trykkbandasjen etter 24 timer og heftplasteret etter fem dager. Legg en ispose på armen i 40 minutter hver andre time i de første 24 timene, og deretter ved behov.

### **Videre behandling med Sixmo-implantater**

Når den første 6-måneders behandlingen er over, kan et nytt sett med Sixmo-implantater settes inn etter at de gamle implantatene er fjernet, helst på samme dag. Nye implantater settes inn i den andre armen.

Dersom et annet sett med implantater ikke settes inn på samme dag som det forrige settet ble fjernet: En dose på mellom 2 og 8 mg buprenorfin daglig, gitt under tungen, er anbefalt frem til gjentatt dose blir gitt. Dette skal avbrytes 12 til 24 timer før innsetting av neste sett med implantater.

Ikke hopp over noen avtaler med legen din.

Ikke stopp behandlingen uten å ha snakket med legen som behandler deg. Hvis du ønsker å stoppe behandlingen med Sixmo, må du spørre legen din hvordan du skal gjøre det. Hvis du stopper behandlingen, kan det gi abstinenssymptomer.

### **Dersom du tar mer Sixmo enn nødvendig**

I noen tilfeller kan dosen som implantatene tilfører, være høyere enn det du trenger. Symptomer på overdose inkluderer:

- sammentrukne pupiller
- tretthet
- lavt blodtrykk

- pusteproblemer, langsom pust

I verste fall kan det resultere i pustestopp, hjertesvikt og dødsfall.

Informér legen din umiddelbart dersom symptomene beskrevet over oppstår, eller dra til nærmeste sykehus og ta med deg dette pakningsvedlegget og pasientkortet ditt. Ikke fjern implantatene på egenhånd da det kan være veldig farlig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Snakk med legen din umiddelbart eller søk umiddelbar legehjelp** dersom du får bivirkninger som:

- Smerter i armen, som føles som kramper, hevelse i armen, en rødlig eller blålig farge i huden, svakhet eller manglende evne til å bevege armen. Dette kan være tegn på en blodpropp som følge av at implantatet er satt inn feil.
- Pusteproblemer eller svimmelhet, hevelse i øyelokkene, ansiktet, tungen, leppene, halsen eller hendene, utslett eller kløe spesielt over hele kroppen. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger kan oppstå med følgende hyppighet:

**Vanlige**, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- forstoppelse, kvalme, oppkast, diaré
- andre mage- og tarmforstyrrelser, tannproblemer
- smerter som magesmerter, skjelettsmerter, muskelsmerter, brystmerter, hodepine
- svimmelhet, døsighet
- søvnløshet, angst, fiendtlighet, nervøsitet
- psykisk lidelse karakterisert av vrangforestillinger og irrasjonalitet
- høyt blodtrykk, hjertebank
- besvimelse
- utvidete pupiller
- hetetokter, blåmerker, utvidelse av blodkar
- abstinenssyndrom som svetting, føle seg varm og kald
- utmattelse, frysninger, svakhet, økt muskeltonus
- infeksjon som virusinfeksjon (f.eks. influensa)
- hoste, kortpustethet
- betennelse i luftveiene i lungene, halsen eller på innsiden av nesen
- økt svetting, føle seg uvel
- nedsatt appetitt
- økte nivåer av et leverenzyt, alaninaminotransferase, i blodprøver
- reaksjoner på implantatstedet
  - smerter, kløe
  - reaksjon på inngrepsstedet, som smerter under innsettingsinngrepet
  - blåmerker, rødhet i huden, arr
  - blødning

**Mindre vanlige**, kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- munntørrhet, luft i magen, dårlig fordøyelse, blodig avføring
- migrene, skjelving
- unormalt søvngig
- unormal følelse som prikking og stikking, kribling og kløe
- nedsatt bevissthet

- søvnforstyrrelse, mangel på interesse
- depresjon, eufori
- redusert sexlyst, redusert orgasme
- urolighet, oppstemthet, irritabilitet, unormale tanker
- avhengighet
- nedsatt følesans eller følsomhet
- feber, føler seg kald, ubehag
- hevelse, inkludert vevshevelse i armer, bein eller ansikt forårsaket av overflødig væske
- muskelkramper, ubehag i lemmer
- smerter som påvirker muskler og skjelett, hals, lemmer, ledd
- smerter og funksjonsforstyrrelser i tyggemusklene og ledd kalt temporomandibulær dysfunksjon
- nedsatt pust, gjesping
- cellulitt, hudinfeksjon, byll
- komplikasjoner med mandlene
- utslett, pustuløst utslett, hudlesjon
- kaldsvette, tørr hud
- små blødninger under huden
- endringer i blodnivåer
  - økte enzymnivåer: aspartataminotransferase, gammaglutamyltransferase, blodlaktatdehydrogenase, lipase, amylase
  - reduserte enzymnivåer: alkalinfosfatase
  - økt nivå av bikarbonat
  - økt nivå av bilirubin – et gult nedbrytende stoff i blodpigmentet
  - økt glukosenivå
  - redusert kolesterolnivå
  - redusert nivå av hematokrit – prosentandelen av blodceller i blodvolumet
  - redusert nivå av hemoglobin – røde blodceller, økt gjennomsnitt av hemoglobin i blodcelle
  - økning i antallet av visse hvite blodceller: monocytt, nøytrofiler
  - redusert celleantall: blodplater, røde blodceller, lymfocytter
- uvanlig gjennomsnittlig cellevolum
- økt eller redusert vekt, inkludert unormal vektøkning
- dehydrering, økt appetitt
- smertefulle menstruasjoner, erektil dysfunksjon
- øyeutflod, uskarpt syn, lakrimal forstyrrelse
- langsomme hjerteslag, unormal hjerterytme som begynner i hjertets forkamre
- vanskeligheter med å late vann, trang til å late vann, hyppig vannlating med lite som kommer ut
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon i underlivet
- lymfekjertelsykdom
- mangel på en hvit blodcelle kalt nøytrofiler
- komplikasjoner etter inngrepet
- implantat(er) som flytter på seg, brekker eller støtes ut
- gjenåpning av et lukket sår
- reaksjoner på implantasjonsstedet
  - infeksjon, inkludert sårinfeksjon
  - utslett, arrdannelse
  - redusert tilheling
  - hovent område som inneholder puss

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Sixmo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Hvis et implantat kommer ut etter å ha blitt satt inn, skal implantatet plasseres i et glass med lokk og holdes unna andre (se også avsnitt 2).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Sixmo

- Virkestoff er buprenorfin.  
Hvert implantat inneholder buprenorfinhydroklorid tilsvarende 74,2 mg buprenorfin.
- Andre innholdsstoffer er etylenvinylacetatpolymer.

### Hvordan Sixmo ser ut og innholdet i pakningen

Sixmo er et hvitt/off-white til lysegult, stavformet implantat, 26,5 mm lang og 2,4 mm i diameter.

Sixmo leveres i en eske. Den inneholder fire implanter som er pakket individuelt i doseposer laminert med folie, og én individuelt pakket steril engangsapplikator.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.



---

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Innsetting og fjerning av Sixmo skal foregå i omgivelser med aseptiske betingelser der pasienten har mulighet til å ligge på ryggen. Det anbefales at helsepersonell er i sittende stilling under hele innsetningsprosedyren slik at innsetningsstedet og kanylens bevegelse under huden tydelig kan ses fra siden.

Bare helsepersonell som er opplært i innsetting av Sixmo, skal utføre inngrepet, og de skal kun bruke implantatapplikatoren, med det anbefalte, lokale anestesimidlet som er tilgjengelig. Én applikator brukes til å sette inn alle fire implantatene. Implantater som settes dypere enn subkutan (dyp innsetting), kan kanskje ikke palperes og det kan bli vanskelig å finne og/eller fjerne implantatene. Dersom implantatene blir satt inn for dypt, kan dette forårsake nevrovaskulær skade. Når pasienter kommer tilbake for senere behandling med Sixmo, skal det gjøres forberedelser for både fjerning og innsetting av Sixmo på samme kontroll. Implantatet som har blitt fjernet, inneholder en vesentlig mengde gjenværende buprenorfin. Det må håndteres med passende sikkerhet og ansvarlighet for riktig kassering i samsvar med lokale retningslinjer.

### **Anvisninger for riktig innsetting**

Grunnlaget for vellykket bruk og påfølgende fjerning av Sixmo er en riktig og nøyaktig utført subkutan innsetting av implantatene i samsvar med anvisningene. Riktig plasserte implantater er de som plasseres rett under huden, ved bruk av implantatapplikatoren, ca. 80 til 100 mm (8 til 10 cm) over epicondylus medialis i sulcus mellom biceps- og tricepsmuskelen på innsiden av overarmen. Implantatene skal plasseres distribuert i tett vifteform minst 5 mm fra innsnittet, og palperes etter plassering. Jo nærmere implantatene ligger hverandre ved innsetting, desto enklere kan de fjernes.

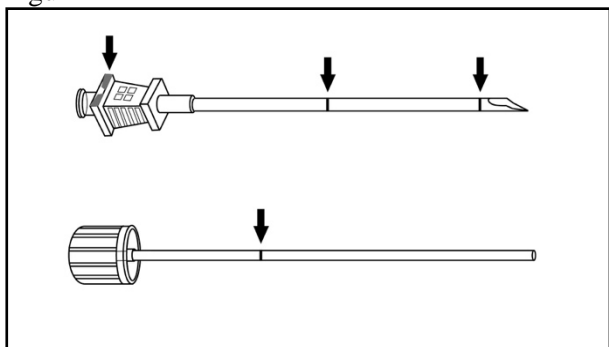
### **Utstyr til subkutan innsetting av Sixmo**

Følgende utstyr er nødvendig for innsetting av implantatet under aseptiske forhold:

- et operasjonsbord som pasienten kan ligge på
- instrumentbord dekket med et sterilt overtrekk
- tilstrekkelig belysning, for eksempel en hodelykt
- steril hullduk
- talkumfrie, sterile latekshansker
- alkoholserviett
- kirurgisk tusj
- antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin
- lokalbedøvelse, for eksempel 1 % lidokain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøyte med 25 G × 1,5" kanyle (0,5 × 38 mm)
- Adson-tang med én tagg
- skalpellblad nr. 15
- tynn heftstrips, rundt 6 mm bred (butterfly-strips)
- 100 × 100 mm sterilt gasbind
- selvklebende bandasjer
- trykkbandasje rundt 8 cm bred
- flytende lim
- 4 Sixmo-implantater
- 1 implantatapplikator

Implantatapplikatoren (til engangsbruk) og tilhørende deler, vises i Figur 1.

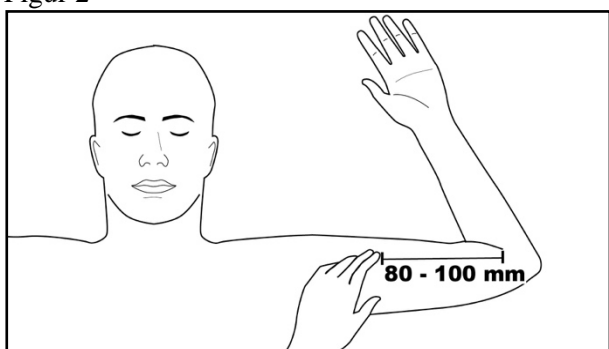
Figur 1



### Instruksjoner for subkutan innsetning av Sixmo

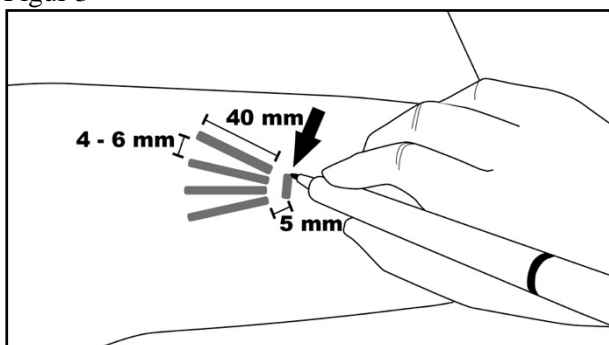
**Trinn 1:** Pasienten bør ligge på ryggen med den aktuelle armen, bøyd ved albuen og ekstern rotert, slik at hånden er posisjonert ved siden av hodet. Finn innsetningsstedet, som er på innsiden av overarmen, ca. 80 til 100 mm (8 til 10 cm) over epicondylus medialis i sulcus mellom biceps- og tricepsmuskelen. Hvis du får pasienten til å stramme bicepsmuskelen, kan det gjøre det lettere å finne innsetningsstedet (figur 2).

Figur 2



**Trinn 2:** Rengjør innsetningsstedet med en alkoholserviett. Marker innsetningsstedet med den kirurgiske tusjen. Implantatene blir satt inn gjennom et lite subkutan snitt på 2,5 til 3 mm. Marker kanalsporene der hvert implantat blir satt inn, ved å tegne 4 linjer – hver linje 40 mm lang. Implantatene blir posisjonert distribuert i tett vifteform 4 til 6 mm fra hverandre der viften åpner seg mot skulderen (figur 3).

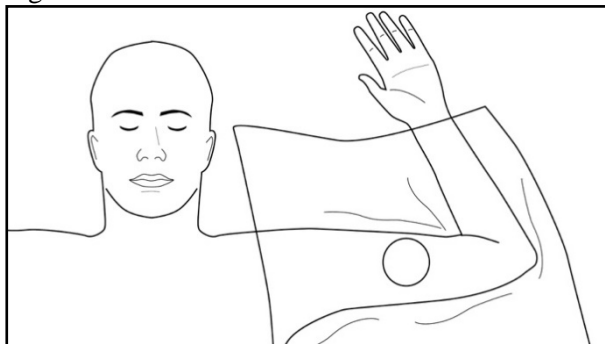
Figur 3



**Trinn 3:** Ta på sterile hansker og kontroller at implantatapplikatoren fungerer ved å fjerne obturatoren fra kanylen og låse den igjen. Rengjør innsetningsstedet med en antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin. Ikke tørk det vekk.

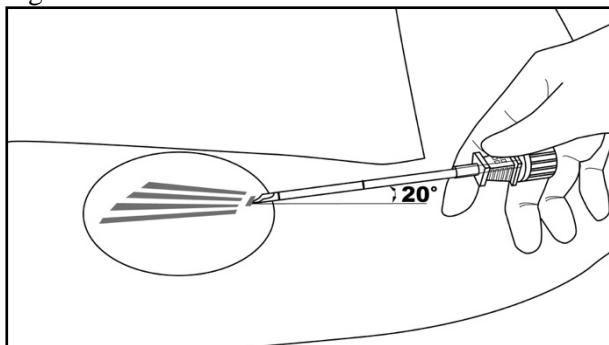
Legg den sterile hullduken på armen til pasienten (figur 4). Bedøv innsetningsområdet ved stedet for innsnittet og rett under huden langs de planlagte innsetningskanalene, ved å injisere 5 ml lidokain 1 % med adrenalin 1:100 000. Etter å ha fastslått at anestesen er tilstrekkelig og effektiv, lages et grunt snitt på 2,5 til 3 mm i lengde ved merket for innsetningsstedet.

Figur 4



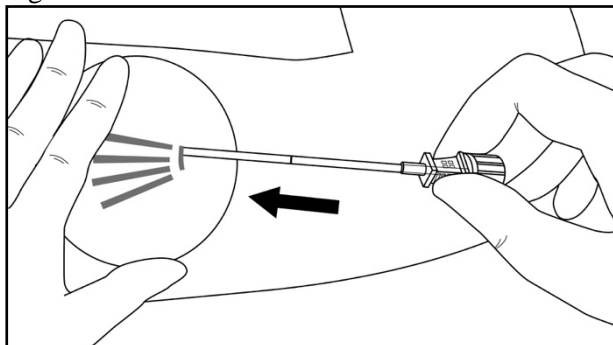
**Trinn 4:** Løft kanten av åpningen på snittet med tangen. Mens huden holdes i spenn skal kun tuppen av applikatoren føres inn i det subkutane rommet (en dybde på 3 til 4 mm under huden) i lett vinkel (ikke mer enn 20 grader) med stoppmerket på skråkant-siden på kanylen vendt opp og synlig med obturatoren låst helt inni kanylen (figur 5).

Figur 5



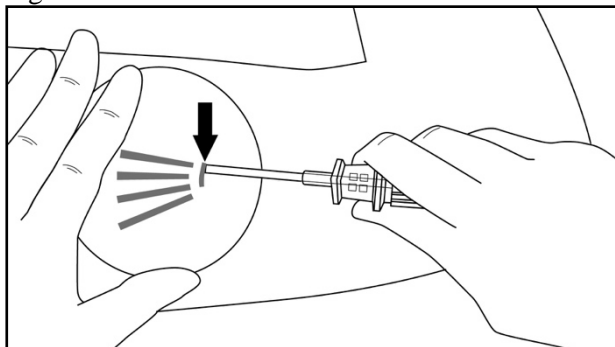
**Trinn 5:** Legg applikatoren horisontal posisjon. Løft huden opp med tuppen av applikatoren, men hold kanylen i det subkutane bindevevet (figur 6).

Figur 6

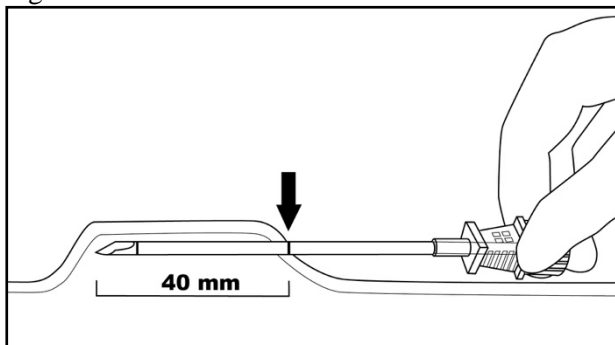


**Trinn 6:** Før applikatoren varsomt subkutant fremover mens du løfter, langs kanalmerkene på huden. Stopp umiddelbart når det proximale merket på kanylen har forsvunnet inn i snittet (figur 7 og 8).

Figur 7

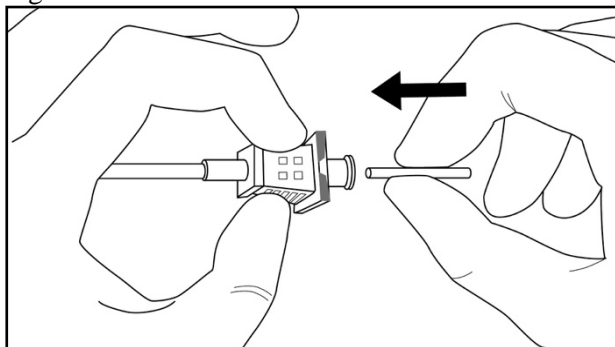


Figur 8

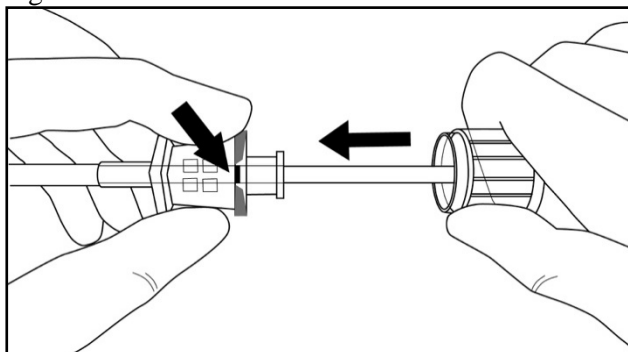


**Trinn 7:** Lås opp obturatoren mens kanylen holdes på plass, og fjern obturatoren. Sett ett implantat inn i kanylen (figur 9), sett obturatoren inn på nytt, og dytt obturatoren varsomt framover (du skal føle en lett motstand) til stopplinjen for obturatoren er på linje med stoppmerket for «skråkant opp», som indikerer at implantatet er plassert ved tuppen av kanylen (figur 10). **Ikke press implantatet forbi enden av kanylen med obturatoren.** Det skal være minst 5 mm mellom snittet og implantatet når implantatet er riktig plassert.

Figur 9

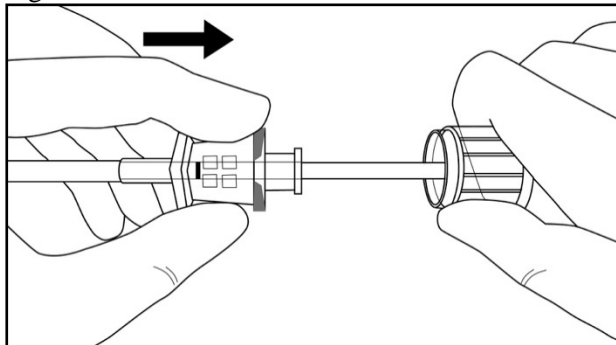


Figur 10

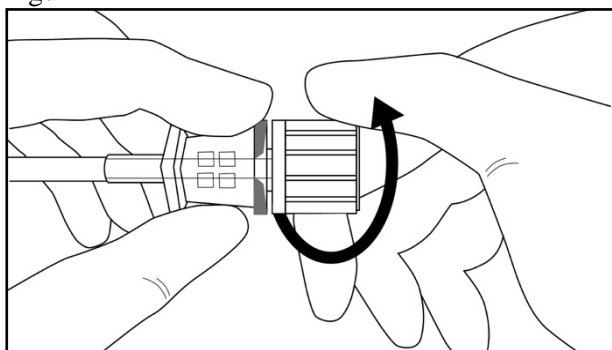


**Trinn 8:** Trekk kanylen tilbake langs obturatoren mens obturatoren holdes på plass i armen, slik at implantatet blir etterlatt på plass (figur 11). **Merk:** Ikke bruk trykk på obturatoren. Trekk kanylen tilbake til koblingspunktet er på linje med obturatoren, og vri deretter obturatoren med klokken for å låse den på kanylen (figur 12). Trekk applikatoren tilbake, med skråkanten vendt opp, til det distale merket på kanylen blir synlig ved åpningen på snittet (den skarpe spissen er fortsatt i det subkutane rommet).

Figur 11

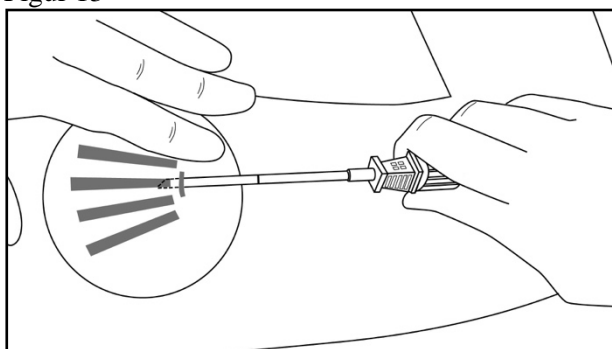


Figur 12



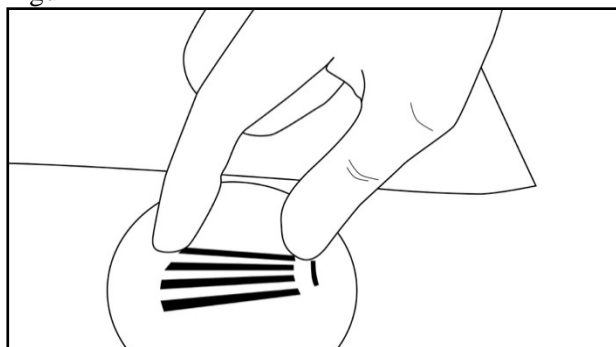
**Trinn 9:** Rett applikatoren mot den neste kanalmerkingen mens du stabiliserer det tidligere innsatte implantatet med pekefingeren unna den skarpe spissen (figur 13). Følg trinn 6 til 9 for innsetting av de tre andre implantatene gjennom samme snitt.

Figur 13



**Trinn 10:** Kontroller at hvert av implantatene (26,5 mm lange) sitter på riktig sted ved å palpere armen til pasienten umiddelbart etter innsetting, som vist i figur 14. Hvis du ikke kan kjenne hvert av de fire implantatene, eller du tviler på at de er der, må du bruke andre metoder til å bekrefte at implantatene er til stede.

Figur 14



**Trinn 11:** Legg trykk på snittet i ca. fem minutter om nødvendig. Rengjør snittet og området rundt. Ha flytende lim på hudkantene og la det tørke før du lukker snittet med den tynne sårlukkingsstripsen med ca. 6 mm bredde (av typen steri-strips).

Legg en liten selvklebende bandasje over snittet. Legg trykk på bandasjen med sterilt gasbind for å minimere bloduttredelse. Fortell pasienten at trykkbandasjen kan fjernes etter 24 timer og at den selvklebende bandasjen kan fjernes om tre til fem dager, og om å legge en ispose på armen i 40 minutter hver andre time i de første 24 timene og deretter etter behov.

**Trinn 12:** Fyll ut pasientkortet og gi det til pasienten som selv tar vare på det. Skann eller fyll også ut informasjonen om implantasjonsinngrepet i pasientens journal. Gi pasienten råd om god pleie av innsnittet og området rundt.

### Anvisninger for å finne implantater for fjerning

Bekreft hvor implantatene befinner seg ved å palpere. **Implantater som ikke blir funnet ved palpasjon, må finnes før de forsøkes fjernes.** Hvis du ikke finner implantatene ved å palpere, må fjerning utføres ved hjelp av ultralyd (etter at de er funnet). Egnede måter å finne implantatene på, omfatter ultralyd med høyfrekvent lineær array-transduser (10 MHz eller mer) eller magnetresonanstomografi (MR) hvis ultralyd ikke lykkes. Sixmo-implantater er ikke røntgentette og er ikke synlige på røntgenbilder og CT-skanninger. Undersøkende kirurgi uten kjennskap til alle implantatenes nøyaktige plassering anbefales absolutt ikke.

### Utstyr for fjerning av Sixmo

Implantatene skal fjernes under aseptiske forhold, og følgende utstyr er nødvendig:

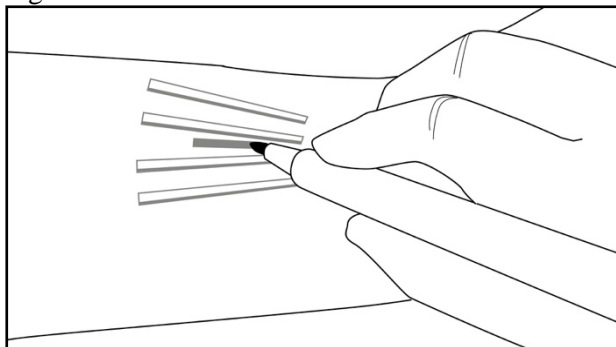
- et operasjonsbord som pasienten kan ligge på
- instrumentbord dekket med et sterilt overtrekk
- tilstrekkelig belysning, for eksempel en hodelykt
- steril hullduk
- talkumfrie, sterile latekshansker
- alkoholserviett
- kirurgisk tusj
- antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin
- lokalbedøvelse, for eksempel 1 % lidokain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøyte med 25 G × 1,5" kanyle (0,5 × 38 mm)
- Adson-tang med én tagg
- mosquito-tang
- to X-plant-klemmer (vasektomifesteklemmer med 2,5 mm ringdiameter)
- irissaks
- kanyledriver
- skalpellblad nr. 15
- steril linjal
- 100 × 100 mm sterilt gasbind
- selvklebende bandasje

- trykkbandasje rundt 8 cm bred
- suturer, for eksempel 4-0 Prolene™ med en FS-2-skjærenål (kan være absorberbar)

### Anvisninger for fjerning av Sixmo

**Trinn 13:** Pasienten bør ligge på ryggen med armen med implantatene bøyd ved albuen og eksternt rotert, slik at hånden er posisjonert ved siden av hodet. Bekreft på nytt hvor implantatene befinner seg ved å palperere. Rengjør stedet fjerningen skal finne sted, med en alkoholserviett før du merker huden. Marker hvor implantatene er plassert med en kirurgisk tusj samt hvor du skal lage innsnittet. Merket for innsnittet skal være parallelt med armens akse, mellom det andre og tredje implantatet, for å få tilgang til det subkutane rommet (figur 15).

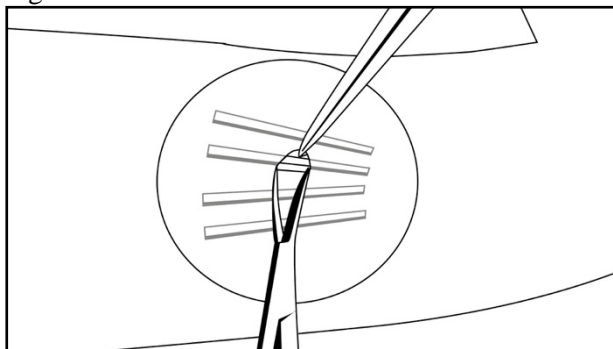
Figur 15



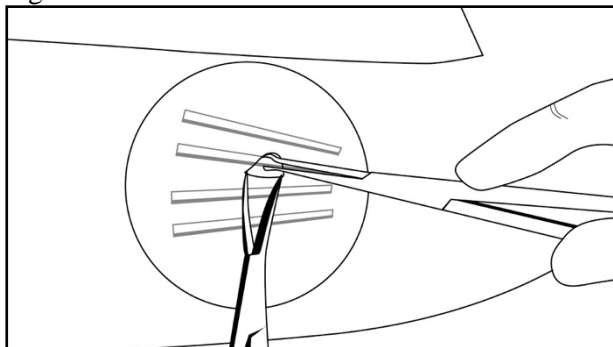
**Trinn 14:** Ta på sterile hansker. Plasser det sterile utstyret på det sterile feltet på instrumentbordet ved bruk av aseptisk teknikk. Rengjør stedet der fjerningen skal finne sted, med en antiseptisk oppløsning, for eksempel klorheksidin. Ikke tørk det vekk. Legg den sterile hullduken på armen til pasienten. Bedøv stedet der du skal lage et innsnitt, samt det subkutane rommet med implantatene (for eksempel ved å injisere 5 til 7 ml lidokain 1 % med adrenalin 1:100 000).  
**MERK:** Sørg for å injisere lokalbedøvelsen dypt midt blant implantatene. Dette vil mer eller mindre løfte implantatene mot huden og gjøre det lettere å fjerne dem. Når du har fastslått at bedøvelsen virker godt nok, skal du gjøre et innsnitt på 7 til 10 mm med en skalpell parallelt med armens akse, mellom det andre og tredje implantatet.

**Trinn 15:** Løft opp kanten av huden med Adson-tangen, og adskill vevet over og under det synlige implantatet ved hjelp av irissaks eller en kurvet mosquito-tang (figur 16). Grip tak i midten av implantatet med X-plant-klemmen(e) (figur 17), og spenn huden forsiktig. Hvis implantatet er innkapslet, eller hvis du ser gropdannelse, skal du bruke skalpellen til å skrape av vevet som sitter fast på implantatet slik at det ikke sitter fast lenger.

Figur 16



Figur 17



**Trinn 16:** Etter at hvert implantat er fjernet, må du bekrefte at hele det 26,5 mm lange implantatet er fjernet ved å måle lengden. Følg trinn 15 og 16 for fjerning av de andre implantatene gjennom samme snitt. Den samme teknikken brukes til å fjerne implantater som stikker ut eller er delvis støtt ut. Undersøkende kirurgi uten kjennskap til alle implantatenes nøyaktige plassering anbefales absolutt ikke.

**Trinn 17:** Etter å ha fjernet alle implantatene skal du rengjøre snittet og området rundt. Lukk innsnittet med suturer. Legg en selvklebende bandasje over snittet. Bruk den sterile gasbindet og legg lett trykk på innsnittet i fem minutter for å sikre hemostase. Legg trykk på bandasjen med sterilt gasbind for å minimere bloduttredelse. Fortell pasienten at trykkbandasjen kan fjernes etter 24 timer og at den selvklebende bandasjen kan fjernes etter tre til fem dager. Gi pasienten råd om riktig aseptisk sårpleie. Be pasienten legge en ispose på armen i 40 minutter hver andre time i de første 24 timene og deretter etter behov. Lag en avtale for fjerning av suturene.

**Trinn 18:** Sixmo-implantatene skal kasseres i henhold til lokale krav da de inneholder buprenorfin.

Hvis implantat(er) eller implantatfragment(er) ikke fjernes under et fjerningsforsøk, skal pasienten få utført avbildning for å finne disse så snart som mulig med etterfølgende forsøk på fjerning samme dag som de ble funnet. Hvis implantater/-fragmenter ikke blir funnet og et nytt forsøk på å fjerne dem ikke utføres den samme dagen som det første forsøket på å fjerne dem, skal såret lukkes med suturer i mellomtiden.