

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sixmo 74,2 mg implant

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare implant conține clorhidrat de buprenorfină echivalent cu buprenorfină 74,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Implant

Implant în formă de tijă, de culoare albă/aproape albă până la galben pal, cu lungimea de 26,5 mm și diametrul de 2,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sixmo este indicat pentru tratamentul de substituție în dependența de opioide la pacienți adulți stabili clinic care necesită o doză maximă de 8 mg/zi de buprenorfină administrată sublingual, în cadrul tratamentului medical, social și psihologic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a dependenței de opioide. Introducerea și îndepărtarea implanturilor trebuie efectuate de către un medic cu competență în intervențiile chirurgicale minore, atestat și instruit în efectuarea procedurii de introducere și îndepărtare. În timpul tratamentului trebuie luate măsuri de precauție adecvate, cum ar fi efectuarea de vizite de urmărire a pacientului în funcție de nevoile pacientului și opinia clinică a medicului curant.

Pacienții tratați anterior cu buprenorfină administrată sublingual sau cu buprenorfină administrată sublingual + naloxonă trebuie să utilizeze doze stabile între 2 și 8 mg/zi de cel puțin 30 zile și să fie considerați stabili clinic de către profesionistul din domeniul sănătății care administrează tratamentul.

În momentul determinării stabilității clinice și caracterului adecvat pentru tratamentul cu Sixmo trebuie luați în considerare următorii factori:

- perioada fără abuz de substanțe opioide
- stabilitatea mediului de viață
- participarea la o activitate structurată/un loc de muncă
- consecvență în ceea ce privește participarea la terapia comportamentală/grupul de suport recomandat
- consecvență în ceea ce privește respectarea cerințelor legate de vizitele la clinică
- dorință sau necesitate minimă sau absentă de a face abuz de opioide

- perioade fără episoade de spitalizări (dependență sau probleme de sănătate psihică), vizite la camera de gardă sau intervenții de criză
- sistemul de asistență socială

Doze

Sixmo trebuie utilizat numai la pacienți care tolerează opioidele. Fiecare doză constă din patru implanturi pentru introducerea subcutanată în partea interioară a porțiunii superioare a brațului. Implanturile sunt concepute pentru a fi menținute în locul respectiv timp de 6 luni de tratament și pentru a furniza un aport susținut de buprenorfină. Acestea se îndepărtează până la finalul celei de-a șasea luni.

Tratamentul

Administrarea sublinguală de buprenorfină trebuie oprită cu 12-24 ore înainte de introducerea subcutanată a implanturilor.

Criterii de utilizare suplimentară a buprenorfinei administrate sublingual

Este posibil ca la o subgrupă de pacienți să fie necesară administrarea suplimentară ocazională sublinguală de buprenorfină de susținere, în scopul atingerii controlului deplin asupra simptomelor de sevraj și a dorinței de opioide, de ex. în momente de stres personal sau criză.

Administrarea suplimentară sublinguală a dozelor de buprenorfină trebuie avută în vedere de către medicul curant dacă:

- pacientul manifestă simptome de sevraj, de ex. transpirație, lacrimare, căscat, greață, vărsături, tahicardie, hipertensiune arterială, piloerecție, pupile dilatate;
- în cazul utilizării de heroină raportate de pacientul însuși, al utilizării sau dorinței de alte opioide și/sau dacă testul de screening pentru opioide din probe de urină prezintă rezultat pozitiv

Cu toate că este posibil ca unii pacienți să necesite ocazional administrare suplimentară de buprenorfină, pacienților nu trebuie să li se furnizeze rețete pentru medicamente cu administrare sublinguală care conțin buprenorfină pentru utilizare la nevoie. În schimb, pacienții care simt nevoia de administrări suplimentare trebuie consultați și evaluați cu promptitudine.

Criterii de oprire a tratamentului

Medicul curant trebuie să aibă în vedere îndepărtarea implantului dacă:

- pacientul manifestă reacții adverse severe sau intolerabile (incluzând sevraj precipitat sever);
- apar semne de intoxicație sau supradozaj (mioză, cianoza buzelor, sedare, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie);
- pacientul prezintă lipsa eficacității, evidențiată prin simptome de sevraj de durată care necesită administrare sublinguală repetată de buprenorfină

Oprirea tratamentului

Pacienții care opresc tratamentul cu Sixmo trebuie să efectueze reconversia la doza anterioară de buprenorfină administrată sublingual, în interval de 12-24 ore de la îndepărtarea implanturilor (adică doza de la care au fost transferați anterior inițierii tratamentului cu Sixmo). Se anticipează că disocierea buprenorfinei de receptorii μ -opioizi durează câteva zile după oprirea tratamentului cu Sixmo, ceea ce va preveni apariția simptomelor de sevraj imediat după îndepărtarea implanturilor.

Reefectuarea tratamentului

Dacă se dorește continuarea tratamentului la finalul primului ciclu de tratament cu durata de șase luni, se poate administra un nou set de 4 implanturi după îndepărtarea implanturilor vechi pentru un ciclu suplimentar de tratament cu durata de șase luni. Experiența legată de un al doilea ciclu de tratament este limitată. Nu există experiență legată de implantare după 12 luni. Implanturile trebuie introduse în partea interioară a porțiunii superioare a celui alt braț, urmând pașii de introducere de mai jos pentru identificarea locului de introducere adecvat.

Implanturile pentru repetarea tratamentului trebuie introduse subcutanat cât mai curând posibil după îndepărtarea implanturilor anterioare, de preferat în aceeași zi. Dacă implanturile pentru repetarea

tratamentului nu sunt introduse în aceeași zi în care au fost îndepărtate implanturile anterioare, persoanele trebuie menținute pe o doză fixă de 2-8 mg/zi de buprenorfină administrată sublingual, conform indicațiilor clinice, până când are loc reînceperea tratamentului. Administrarea sublinguală de buprenorfină trebuie oprită cu 12-24 ore înainte de introducerea celor patru implanturi Sixmo.

După o introducere subcutanată în fiecare braț (în total pentru două cicluri de tratament), majoritatea pacienților vor efectua tranziția înapoi la doza de buprenorfină anterioară administrată sublingual (adică doza de la care au fost transferați la tratamentul cu Sixmo) pentru continuarea tratamentului. Nu există date prospective legate de depășirea a două cicluri de tratament cu Sixmo și nu există experiență privind introducerea implanturilor în alte zone ale brațului decât porțiunea superioară, nici reintroducerea în zone utilizate anterior.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Sixmo nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani și, prin urmare, utilizarea medicamentului la această grupă de pacienți nu este recomandată. Eficacitatea și siguranța buprenorfinei la pacienți vârstnici cu vârsta >65 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență hepatică

Având în vedere faptul că concentrațiile de buprenorfină nu pot fi ajustate în timpul tratamentului, Sixmo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) (pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasele A și B Child-Pugh) trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor semne și simptome de toxicitate sau supradozaj cauzat de concentrații crescute de buprenorfină (mioză, cianoza buzelor, sedare, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie). Pacienții la care apare insuficiența hepatică în timpul tratamentului cu Sixmo trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor semne și simptome de toxicitate sau supradozaj. În cazul în care apar simptome de toxicitate sau supradozaj, este necesară îndepărtarea implanturilor și tranziția la un medicament care permite ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Eliminarea pe cale renală are un rol relativ minor (aproximativ 30%) în clearance-ul total al buprenorfinei, iar concentrațiile plasmatice de buprenorfină nu au fost crescute la pacienții cu insuficiență renală.

Nu este necesară modificarea dozei de Sixmo la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sixmo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Sixmo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani, deoarece nu constituie un beneficiu terapeutic semnificativ în raport cu tratamentele existente. Sixmo nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de sub 12 ani în indicația de tratament de substituție în dependența de opioide, întrucât aceasta nu se înregistrează la populația de copii și adolescenți specificată.

Mod de administrare

Administrare subcutanată

Pregătire pentru manipularea sau administrarea medicamentului

- Introducerea și îndepărtarea implanturilor trebuie să aibă loc în condiții aseptice.
- Pacientul trebuie să poată sta întins pe spate.
- Se recomandă ca profesionistul din domeniul sănătății să stea așezat pe parcursul întregii proceduri de introducere, astfel încât locul de introducere și deplasarea acului sub piele să poată fi observate clar din lateral. Procedura trebuie efectuată doar de un profesionist din domeniul

sănătății cu competență în intervenții chirurgicale minore, instruit în introducerea Sixmo, utilizând doar aplicatorul implantului și anestezicul local recomandat disponibil.

- Se utilizează un singur aplicator pentru introducerea tuturor celor patru implanturi.
- Vă rugăm să rețineți că la centrul clinic la care se efectuează introducerea și îndepărtarea Sixmo trebuie să fie disponibile echipamente ecografice și de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).
- Pacienților care prezintă contraindicații pentru RMN nu trebuie să li se permită utilizarea implantului.

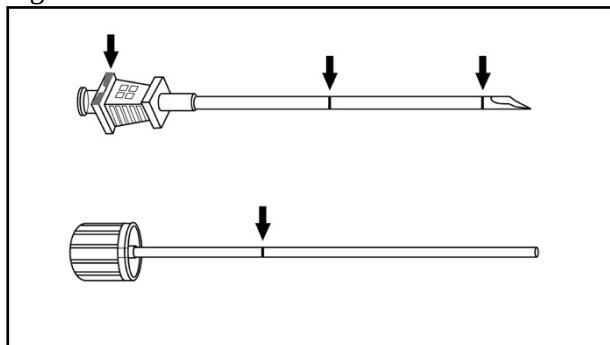
Echipamente necesare pentru introducerea subcutanată a Sixmo

Pentru introducerea implantului în condiții aseptice sunt necesare următoarele echipamente:

- o masă de examinare pe care se va întinde pacientul
- un stativ pentru instrumente acoperit cu câmp steril
- iluminare adecvată, de exemplu o lampă frontală
- câmp steril cu orificiu
- mănuși sterile din latex, fără talc
- tampon cu alcool medicinal
- marker chirurgical
- soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină
- anestezic local, de exemplu lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000
- seringă de 5 ml cu ac de calibrul 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pensă anatomică Adson cu un dinte
- bisturiu cu lamă nr. 15
- bandă adezivă subțire, cu lățimea de aproximativ 6 mm (bandă de tip fluture)
- compresă sterilă 100×100 mm
- bandaje adezive
- bandaj compresiv cu lățimea de aproximativ 8 cm
- adeziv lichid
- 4 implanturi Sixmo
- 1 aplicator al implantului

Aplicatorul implantului (de unică folosință) și componentele acestuia sunt prezentate în Figura 1.

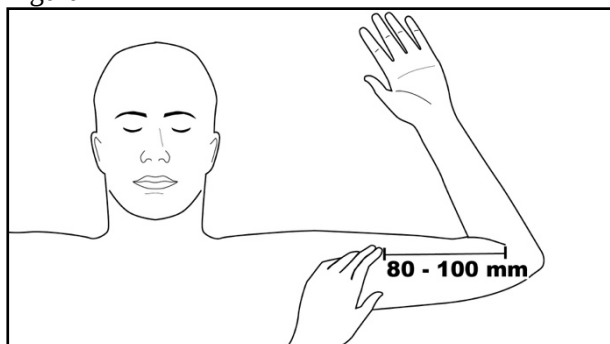
Figura 1



Instrucțiuni pentru introducerea subcutanată a Sixmo

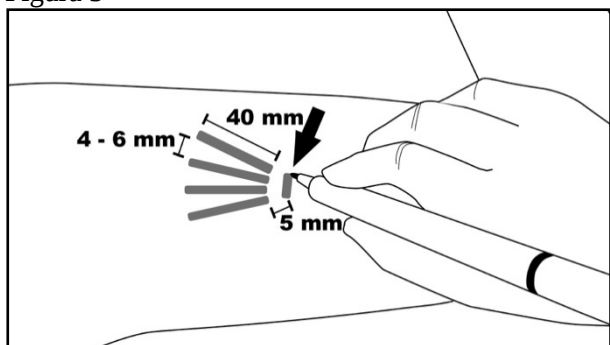
Pasul 1: Pacientul trebuie să stea întins pe spate, cu brațul ales flexat din cot și în rotație externă, astfel încât mâna să fie poziționată în dreptul capului. Identificați locul de introducere, care se află pe partea interioară a porțiunii superioare a brațului, cu aproximativ 80-100 mm (8-10 cm) deasupra epicondilului medial, în șanțul dintre mușchiul biceps și triceps. Dacă pacientul încordează mușchiul biceps, acest lucru poate facilita identificarea locului de introducere (Figura 2).

Figura 2



Pasul 2: Curățați locul de introducere cu un tampon cu alcool medicinal. Marcați locul de introducere cu un marker chirurgical. Implanturile vor fi introduse printr-o mică incizie subcutanată de 2,5-3 mm. Marcați semnele canalelor unde va fi introdus fiecare implant, trasând 4 linii, fiecare cu lungimea de 40 mm. Implanturile vor fi poziționate în formă de evantai strâns, la o distanță de 4-6 mm unul de altul, cu deschiderea evantaiului orientată spre umăr (Figura 3).

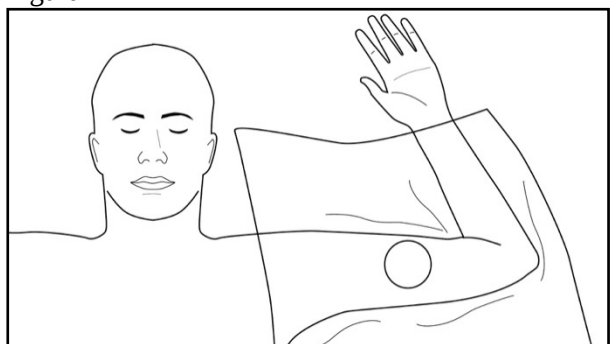
Figura 3



Pasul 3: Puneți-vă mănuși sterile și verificați funcționarea aplicatorului implantului, îndepărtând obturatorul de pe canulă și blocând-o la loc. Curățați locul de introducere cu o soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină. Nu tamponați și nu ștergeți.

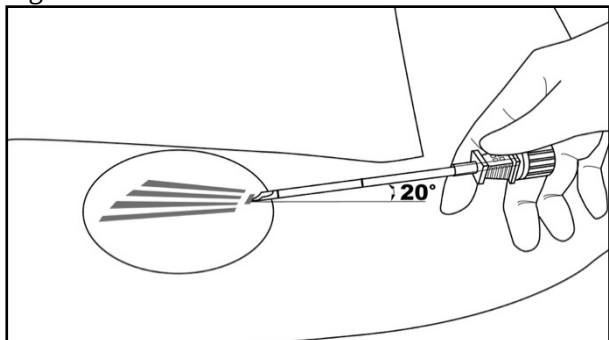
Aplicați un câmp steril cu orificiu pe brațul pacientului (Figura 4). Anesteziați zona de introducere la locul inciziei, imediat sub piele, de-a lungul canalelor de introducere trasate, injectând 5 ml de lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000. După ce ați stabilit că anestezia este adecvată și eficientă, efectuați o incizie superficială cu lungimea de 2,5-3 mm la locul marcat pentru efectuarea inciziei.

Figura 4



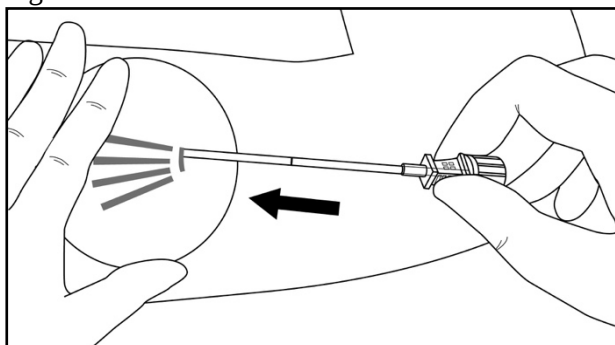
Pasul 4: Ridicați marginea deschiderii inciziei utilizând pensa cu dinte. Exercițând o mișcare de contratracțiune asupra pielii, introduceți, în unghi ascuțit (nu mai mult de 20 grade), numai vârful aplicatorului în spațiul subcutanat (la o adâncime de 3-4 mm sub piele), cu marcajul de oprire cu bizoul în sus de pe canulă orientat în sus și vizibil, obturatorul fiind complet blocat în canulă (Figura 5).

Figura 5



Pasul 5: Coborâți aplicatorul în poziție orizontală; ridicați pielea cu vârful aplicatorului, menținând însă canula în țesutul conjunctiv subcutanat (Figura 6).

Figura 6



Pasul 6: În timp ce ridicați, deplasați ușor înainte subcutanat aplicatorul, de-a lungul canalului marcat pe piele. Opritiți imediat în momentul în care marcajul proximal de pe canulă a dispărut în incizie (Figurile 7 și 8).

Figura 7

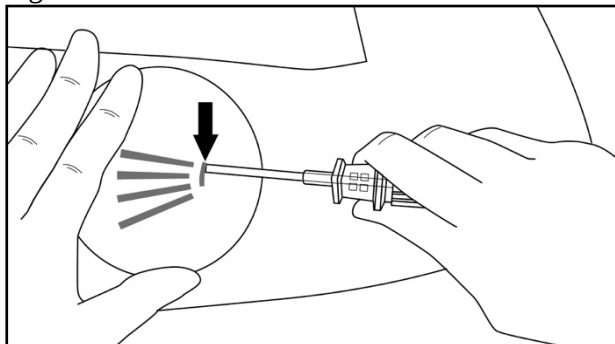
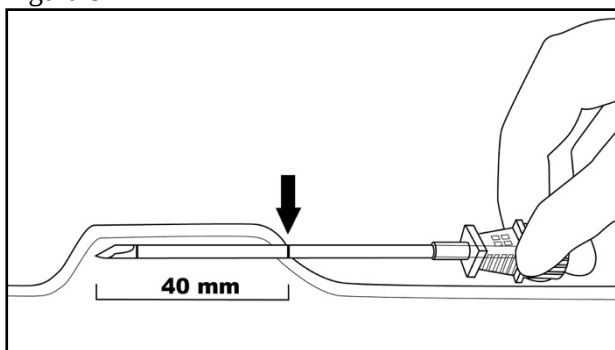


Figura 8



Pasul 7: Ținând canula în locul respectiv, deblocați obturatorul și scoateți-l. Introduceți un implant în

canulă (Figura 9), reintroduceți obturatorul și împingeți ușor obturatorul înainte (trebuie să întâmpinați o ușoară rezistență), până când linia de oprire a obturatorului este aliniată cu marcajul de oprire cu bizoul în sus, ceea ce arată că implantul este poziționat la vârful canulei (Figura 10). **Nu forțați implantul după capătul canulei cu obturator.** Dacă implantul este poziționat corect, trebuie să existe un spațiu de cel puțin 5 mm între incizie și implant.

Figura 9

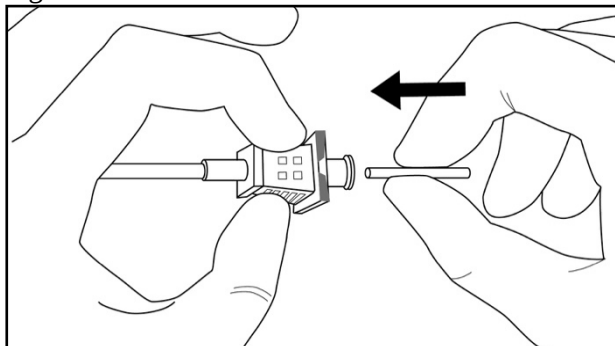
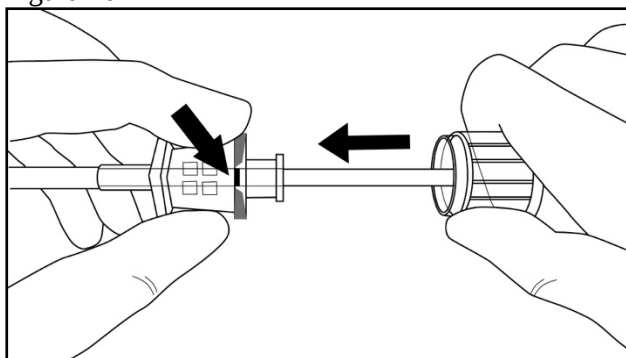


Figura 10



Pasul 8: Ținând obturatorul pe loc pe braț, retrageți canula de-a lungul obturatorului, lăsând implantul la locul respectiv (Figura 11). **Notă: Nu împingeți obturatorul.** Retrageți canula până când conectorul se află la același nivel cu obturatorul, apoi rotiți obturatorul în sens orar pentru a se bloca pe canulă (Figura 12). Retrageți aplicatorul, cu bizoul în sus, până când marcajul distal al canulei este vizibil în deschiderea inciziei (vârful ascuțit rămânând în spațiul subcutanat).

Figura 11

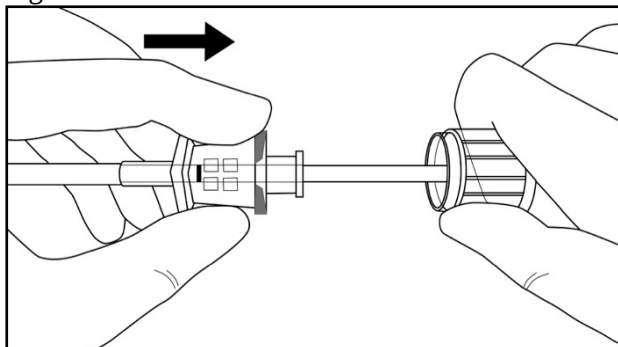
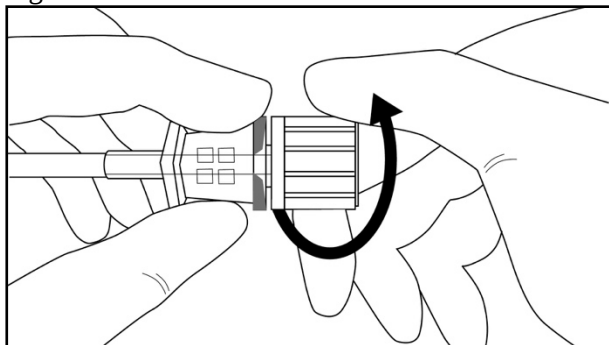
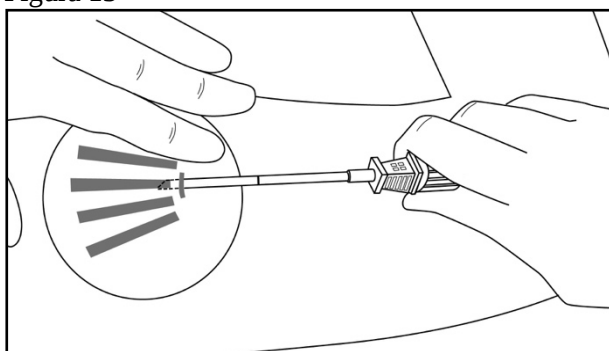


Figura 12



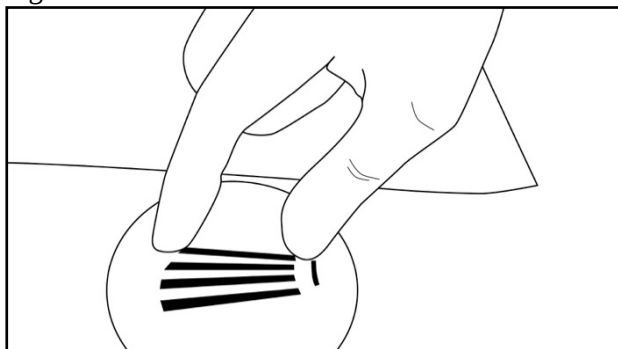
Pasul 9: Reorientați aplicatorul către marcajul următorului canal, stabilizând în același timp implantul introdus anterior cu degetul arătător, la distanță de vârful ascuțit (Figura 13). Urmăți pașii 6-9 pentru introducerea celorlalte trei implanturi prin aceeași incizie.

Figura 13



Pasul 10: Verificați prezența fiecărui implant (26,5 mm în lungime) palpând brațul pacientului imediat după introducere, după cum se arată în Figura 14. Dacă nu puteți simți fiecare dintre cele patru implanturi sau dacă nu sunteți sigur în privința prezenței acestora, utilizați alte metode pentru a confirma prezența implantului.

Figura 14



Pasul 11: Aplicați presiune la locul inciziei timp de aproximativ cinci minute, dacă este necesar. Curățați locul inciziei. Aplicați un adeziv lichid pe marginile pielii și lăsați-l să se usuce înainte de a închide incizia cu bandă adezivă subțire cu lățimea de aproximativ 6 mm (bandă de tip fluture). Aplicați un mic bandaj adeziv pe locul de introducere. Aplicați un bandaj compresiv cu compresă sterilă pentru a reduce la minim riscul de echimoză. Instruiți pacientul în privința faptului că bandajul compresiv poate fi îndepărtat după 24 ore, iar bandajul adeziv poate fi îndepărtat în 3-5 zile și instruiți-l să aplice gheață pe braț timp de 40 minute o dată la două ore în primele 24 ore, apoi la nevoie.

Pasul 12: Completați Cardul de avertizare al pacientului și înmânați-l pacientului spre păstrare. De asemenea, scanați sau introduceți în fișa medicală a pacientului detaliile procedurii de implantare. Oferiți pacientului recomandări privind îngrijirea adecvată a locului de introducere.

Instrucțiuni de localizare a implanturilor înainte de îndepărtare

Verificați localizarea implanturilor prin palpare. **Implanturile care nu pot fi palpate trebuie localizate înainte de a încerca îndepărtarea acestora.** În cazul implanturilor care nu pot fi palpate, îndepărtarea acestora trebuie efectuată sub ghidaj ecografic (după localizare). Metodele de localizare adecvate includ ecografie cu sondă liniară de înaltă frecvență (10 MHz sau mai mult) sau, în cazul în care ecografia nu oferă rezultatul scontat, imagistică prin rezonanță magnetică (RMN). Implanturile Sixmo nu sunt radioopace și nu pot fi detectate radiografic sau prin scanare CT. Intervenția chirurgicală exploratorie fără cunoașterea amplasării exacte a tuturor implanturilor este total nerecomandată (vezi pct. 4.4).

Echipamente necesare pentru îndepărtarea Sixmo

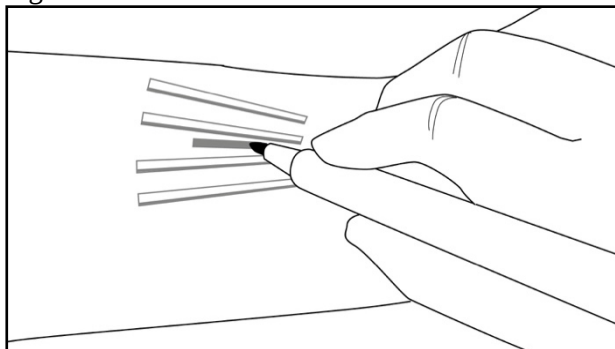
Implanturile trebuie îndepărtate în condiții aseptice pentru care sunt necesare următoarele echipamente:

- o masă de examinare pe care se va întinde pacientul
- un stativ pentru instrumente acoperit cu câmp steril
- iluminare adecvată, de exemplu o lampă frontală
- câmpuri sterile cu orificiu
- mănuși sterile din latex, fără talc
- tampon cu alcool medicinal
- marker chirurgical
- soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină
- anestezic local, de exemplu lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000
- seringă de 5 ml cu ac de calibrul 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pensă anatomică Adson cu un dinte
- pensă Mosquito
- două pense X-plant (pensă de vasectomie cu diametrul inelului 2,5 mm)
- foarfecă Iris
- port ac
- bisturiu cu lamă nr. 15
- riglă sterilă
- compresă sterilă 100×100 mm
- bandaj adeziv
- bandaj compresiv cu lățimea de aproximativ 8 cm
- fire de sutură, de exemplu Prolene™ 4-0 cu ac tăietor FS-2 (poate fi resorbabil)

Instrucțiuni pentru îndepărtarea Sixmo

Pasul 13: Pacientul trebuie să stea întins pe spate, cu brațul cu implant flexat din cot și în rotație externă, astfel încât mâna să fie poziționată în dreptul capului. Reconfirmați localizarea implanturilor prin palpare. Curățați locul de îndepărtare cu un tampon cu alcool medicinal înainte de a marca pielea. Utilizând markerul chirurgical, marcați locul implanturilor și locul inciziei. Incizia trebuie efectuată paralel cu axa brațului, între al doilea și al treilea implant, pentru a accesa spațiul subcutanat (Figura 15).

Figura 15



Pasul 14: Puneți-vă mănuși sterile. Utilizând o tehnică aseptică, puneți echipamentele sterile pe câmpul steril al stativului pentru instrumente. Curățați locul de îndepărtare cu o soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină. Nu tamponați și nu ștergeți. Aplicați câmpul steril pe brațul pacientului. Anesteziați locul inciziei și spațiul subcutanat în care se află implanturile (de exemplu injectând 5-7 ml de lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000).

NOTĂ: Asigurați-vă că injectați anestezicul local profund, în centrul implanturilor; acest lucru va ridica efectiv implanturile spre piele, facilitând îndepărtarea acestora. După ce ați stabilit că anestezia este adecvată și eficientă, efectuați o incizie de 7-10 mm cu un bisturiu, paralel cu axa brațului, între al doilea și al treilea implant.

Pasul 15: Prindeți marginea pielii cu pensa anatomică Adson cu un dinte și separați țesuturile deasupra și dedesubtul implantului vizibil, utilizând o foarfecă Iris sau o pensă Mosquito curbată (Figura 16).

Prindeți partea centrală a implantului cu pensa (pensele) X-plant (Figura 17) și aplicați o tracțiune ușoară. Dacă implantul este încapsulat sau dacă observați adâncituri, utilizați bisturiul pentru a chiureta țesutul aderent, astfel încât să eliberați implantul.

Figura 16

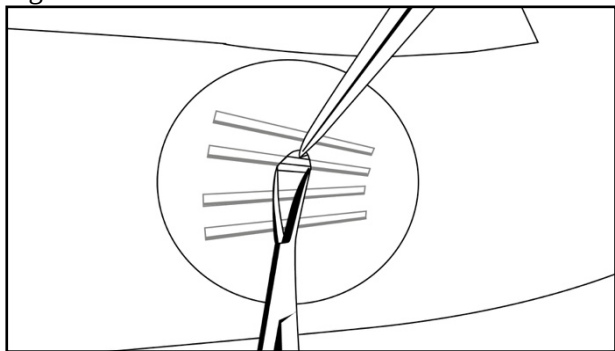
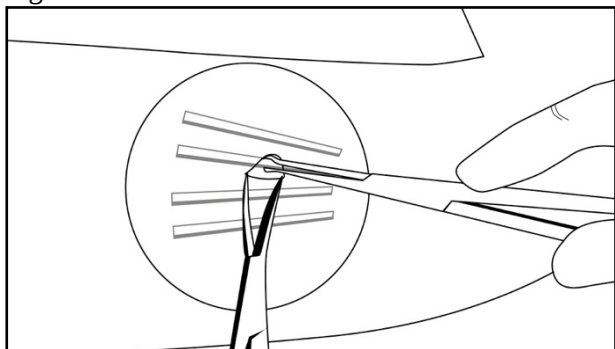


Figura 17



Pasul 16: După îndepărtarea fiecărui implant, măsurați lungimea acestuia, pentru a confirma că implantul a fost îndepărtat pe întreaga sa lungime de 26,5 mm. Urmați pașii 15 și 16 pentru îndepărtarea celorlalte implanturi prin aceeași incizie. Pentru îndepărtarea implanturilor prolapse sau

parțial expulzate se utilizează aceeași tehnică. Intervenția chirurgicală exploratorie fără cunoașterea amplasării exacte a tuturor implanturilor este total nerecomandată (vezi pct. 4.4).

Pasul 17: După îndepărtarea tuturor implanturilor, curățați locul inciziei. Închideți incizia cu fire de sutură. Aplicați un bandaj adeziv pe incizie. Utilizați compresa sterilă și aplicați o ușoară presiune pe locul inciziei, timp de cinci minute, pentru a asigura hemostaza. Aplicați un bandaj compresiv cu compresă sterilă pentru a reduce la minim riscul de echimoză. Instruiți pacientul în privința faptului că bandajul compresiv poate fi îndepărtat după 24 ore, iar bandajul adeziv în 3-5 zile. Consiliați pacientul cu privire la îngrijirea aseptică adecvată a plăgii. Instruiți pacientul să aplice gheață pe braț timp de 40 minute o dată la două ore în primele 24 ore, apoi la nevoie. Programați o vizită pentru îndepărtarea firelor de sutură.

Pasul 18: Eliminarea implanturilor Sixmo trebuie efectuată în conformitate cu cerințele locale, deoarece conține buprenorfină.

Dacă implantul (implanturile) sau fragmente ale implantului nu sunt îndepărtate în timpul unei încercări de îndepărtare, pacientului trebuie să i se efectueze o procedură de imagistică pentru localizare, imediat ce este posibil, următoarea încercare de îndepărtare fiind efectuată în aceeași zi cu localizarea. Dacă localizarea și a doua încercare de îndepărtare nu sunt efectuate în aceeași zi cu prima încercare de îndepărtare, plaga trebuie închisă cu fire de sutură în intervalul de așteptare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență respiratorie severă.

Insuficiență hepatică severă.

Alcoolism acut sau delirium tremens (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de antagoniști de opioide (naltrexonă, nalmefen) pentru tratamentul dependenței de alcool etilic sau de opioide (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de formare de cicatrice cheloide sau hipertrofice nu trebuie supuși procedurii de introducere subcutanată (vezi pct. 4.4).

Pacienții care prezintă contraindicații pentru RMN.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea tratamentului

Pacienții pot prezenta somnolență, mai ales în prima săptămână după introducerea implanturilor, și trebuie atenționați în această privință (vezi pct. 4.7).

Locul de introducere trebuie examinat la o săptămână după introducerea implantului și ulterior periodic, pentru depistarea eventualelor semne de infecție sau a oricăror probleme de vindecare a plăgii, incluzând dovezi de expulzare a implantului din piele, precum și utilizare incorectă sau abuz. Programul de vizite recomandat pentru majoritatea pacienților are o frecvență minimă de o dată pe lună pentru continuarea consilierii și a asistenței psihosociale.

Complicații grave ale introducerii și îndepărtării implanturilor

În urma introducerii inadecvate a implanturilor în porțiunea superioară a brațului pot apărea complicații rare, dar grave, incluzând afectarea nervilor și migrare, ducând la embolie și deces (vezi pct. 4.8). Complicațiile suplimentare pot include migrare locală, prolabare, expulzare și rupere a implantului după introducere sau în timpul îndepărtării. Pentru îndepărtarea unui implant care a migrat este necesară intervenția chirurgicală.

Introducerea subcutanată este esențială pentru a confirma amplasarea corectă prin palpare. Dacă implanturile sunt amplasate prea profund (intramuscular sau în fascie), acest lucru poate duce la leziuni neurale sau vasculare la introducere sau îndepărtare.

Poate apărea o infecție la locul de introducere sau îndepărtare. Palparea excesivă la scurt timp după introducerea implanturilor poate crește riscul de infecție. Îndepărtarea inadecvată prezintă risc de infecție la locul implantului și de rupere a implantului.

În cazuri rare, implanturile sau implanturile parțiale nu au putut fi localizate și, prin urmare, nu au fost îndepărtate (vezi pct. 4.2).

Expulzarea implantului

Dacă după introducere are loc expulzarea spontană a implantului, trebuie luate următoarele măsuri:

- Trebuie programată o vizită a pacientului, care trebuie să revină cât mai curând posibil la profesionistul din domeniul sănătății care a efectuat introducerea.
- Pacientul trebuie instruit să introducă implantul într-un borcan din sticlă cu capac, pe care să îl păstreze într-un loc sigur, ferit de accesul altor persoane, în special al copiilor, și să îl aducă la profesionistul din domeniul sănătății care va stabili dacă a fost expulzat întregul implant. Buprenorfina poate cauza deprimare respiratorie severă, posibil cu rezultat letal, la copiii expuși accidental la aceasta.
- Dacă pacientul returnează implantul expulzat, acesta trebuie măsurat, pentru a exista siguranța că a fost expulzat întregul implant (cu lungimea de 26,5 mm).
- Locul inciziei trebuie inspectat pentru depistarea unei eventuale infecții. Dacă este prezentă o infecție, aceasta trebuie tratată în mod adecvat și trebuie să se stabilească dacă este necesară îndepărtarea implanturilor rămase.
- Dacă implantul expulzat nu este intact, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să palpeze locul de introducere pentru a localiza orice implant parțial rămas. Implantul parțial rămas trebuie îndepărtat utilizând tehnicile descrise la pct. 4.2.
- Dacă nu este posibilă palparea implantului rămas, trebuie efectuată o ecografie sau o procedură RMN, conform tehnicilor descrise la pct. 4.2.
- Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul până când implantul este introdus la loc, pentru a evalua dacă nu există sevrăj sau alți indicatori clinici care sugerează că poate fi necesară o cantitate suplimentară de buprenorfină administrată sublingual.
- Implantul (implanturile) de substituie trebuie introdus(e) în același braț, median sau lateral față de implanturile *in situ*. Alternativ, implantul (implanturile) de substituie poate (pot) fi introdus(e) în celălalt braț.

Utilizare incorectă și ilicită

Buprenorfina prezintă potențial de abuz și utilizare ilicită. Formula Sixmo este concepută pentru descurajarea utilizării ilicite și a abuzului. Cu toate acestea, extragerea buprenorfinei din implant este posibilă. Aceste riscuri, precum și stabilitatea pacientului în tratamentul dependenței de opioide, trebuie avute în vedere când se stabilește dacă Sixmo este adecvat pentru pacientul respectiv.

Abuzul de buprenorfină prezintă un risc de supradoză și deces. Acest risc este crescut în cazul abuzului concomitent de buprenorfină și alcool etilic și de alte substanțe, mai ales benzodiazepine. Toți pacienții cărora li se administrează Sixmo trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor afecțiuni care indică utilizare ilicită sau evoluție a dependenței de opioide și comportamente adictive ce sugerează necesitatea unui tratament mai intensiv și mai structurat pentru uzul de substanțe.

Dependență

Buprenorfina este un agonist parțial al receptorului de μ (mu)-opioide, iar administrarea pe termen lung produce dependență de tip opioid. Studiile efectuate la animale, precum și experiența clinică, au demonstrat că buprenorfina poate produce dependență, însă la un nivel mai redus decât produce un agonist deplin, de ex. morfina.

Dacă implanturile nu sunt înlocuite imediat după îndepărtare, pacienților trebuie să li se administreze în continuare buprenorfină sublingual (2-8 mg/zi), conform indicațiilor clinice, până la reluarea

tratamentului cu Sixmo. Pacienții care aleg să înceteze tratamentul cu Sixmo trebuie monitorizați pentru identificarea sindromului de sevraj, avându-se în vedere utilizarea unei doze reduse treptat de buprenorfină administrată sublingual.

Precipitarea sindromului de sevraj la opioide

Proprietățile de agonist parțial de opioide ale buprenorfinei pot precipita semnele și simptomele de sevraj la opioide la persoanele care sunt în prezent dependente fizic de agoniști deplin ai opioidelor - de exemplu heroină, morfină sau metadonă - înainte ca efectele agonistului deplin de opioide să se fi remis. Înainte de introducerea implanturilor, verificați dacă pacienții au finalizat o perioadă de inducere adecvată cu buprenorfină sau buprenorfină/naloxonă administrată sublingual sau dacă sunt stabili deja clinic cu buprenorfină sau buprenorfină/naloxonă (vezi pct. 4.2).

Deprimare respiratorie și a sistemului nervos central (SNC)

A fost raportat un număr de cazuri de deces cauzat de deprimare respiratorie în timpul tratamentului cu buprenorfină, mai ales atunci când buprenorfina a fost utilizată în asociere cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5) sau când nu a fost utilizată conform informațiilor prescrise. De asemenea, au fost raportate decese în asociere cu administrarea concomitentă de buprenorfină și alte substanțe deprimante, de exemplu alcool etilic, gabapentinoizi (cum sunt gabapentina și pregabalina) (vezi pct. 4.5) sau alte opioide. Dacă buprenorfina este administrată la unele persoane care nu sunt dependente de opioide și care nu tolerează efectele opioidelor, poate surveni deprimarea respiratorie cu rezultat potențial letal. Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu astm bronșic sau insuficiență respiratorie (de ex. boală pulmonară obstructivă cronică, cord pulmonar, rezervă respiratorie scăzută, hipoxie, hipercapnie, deprimare respiratorie preexistentă sau cifoscolioză [curbarea coloanei vertebrale, ceea ce duce la posibile dificultăți de respirație]).

Buprenorfina poate cauza somnolență, mai ales dacă este utilizată în asociere cu alcool etilic sau substanțe deprimante ale SNC (de ex. tranchilizante, sedative sau hipnotice) (vezi pct. 4.5).

Înainte de inițierea tratamentului cu Sixmo este necesară analiza istoricului medical și al tratamentelor pacientului, incluzând utilizarea de substanțe psihoactive non-opioide, pentru a exista siguranța că tratamentul cu Sixmo poate fi inițiat în condiții de siguranță.

Hepatită și evenimente hepatice

Au fost raportate cazuri de leziune hepatică acută (incluzând cazuri cu rezultat letal) la utilizarea substanței active buprenorfină la persoane dependente de opioide atât în studiile clinice, cât și în rapoartele cu reacții adverse ulterioare punerii medicamentului pe piață, vezi pct. 4.8. Spectrul manifestărilor anormale variază de la creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor transaminazelor hepatice la cazuri raportate de insuficiență hepatică, necroză hepatică, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și deces. În multe cazuri, prezența afectării hepatice preexistente (boală genetică, valori anormale ale enzimelor hepatice, infecție cu virusul hepatitei B sau al hepatitei C, abuz de alcool etilic, anorexie, utilizare concomitentă a altor medicamente cu potențial hepatotoxic) și continuarea utilizării substanței pe cale injectabilă pot avea un rol cauzator sau contributiv. Acești factori subiacenți, inclusiv confirmarea statusului hepatitei virale, trebuie luați în considerare înainte de prescrierea Sixmo și în timpul tratamentului. Dacă se suspectează un eveniment hepatic, este necesară evaluarea funcției hepatice, luându-se în considerare inclusiv posibilitatea opririi tratamentului cu Sixmo. Dacă tratamentul este continuat, funcția hepatică trebuie monitorizată îndeaproape.

Insuficiență hepatică

Buprenorfina este metabolizată în mare proporție la nivelul ficatului. În cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat cu buprenorfină administrată sublingual, s-a constatat că concentrațiile plasmatiche de buprenorfină sunt mai mari, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, dar nu și la pacienții cu insuficiență

hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor semne și simptome de toxicitate sau supradozaj cauzat de concentrații crescute de buprenorfină (vezi pct. 4.2). Sixmo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Tratamentul durerii acute în timpul tratamentului

În timpul tratamentului cu Sixmo pot apărea situații în care pacienții au nevoie de tratament pentru durere acută sau anestezie. Ori de câte ori este posibil, acești pacienți trebuie tratați cu un analgezic non-opioid. Pacienții care necesită tratament cu opioide pentru analgezie pot fi tratați cu un analgezic opioid deplin cu înaltă afinitate, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, acordând o atenție specială funcției respiratorii. Pot fi necesare doze mai mari pentru efectul analgezic. Prin urmare, la administrarea opioidelor există un potențial mai mare de toxicitate. Dacă tratamentul cu opioide este necesar ca parte a anesteziei, pacienții trebuie monitorizați continuu într-o secție ATI de către persoane neimplicate în efectuarea procedurii chirurgicale sau de diagnostic. Tratamentul cu opioide trebuie administrat de profesioniști din domeniul sănătății care au beneficiat de instruire în utilizarea medicamentelor anestezice și în abordarea terapeutică a efectelor respiratorii ale opioidelor puternice, în mod specific eliberarea și menținerea căilor respiratorii ale pacientului deschise și ventilație mecanică.

Insuficiență renală

Eliminarea renală poate fi prelungită, deoarece 30% din doza administrată se elimină pe cale renală. Metaboliții buprenorfinei se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Inhibitori ai CYP3A

Medicamentele care inhibă enzima CYP3A pot determina concentrații crescute de buprenorfină. Pacienții cărora li se administrează Sixmo trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualelor semne de toxicitate dacă medicamentul este administrat în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A (de ex. inhibitori de protează precum ritonavir, nelfinavir sau indinavir sau antifungice azolice precum ketoconazol și itraconazol sau antibiotice macrolide). Înainte de inițierea tratamentului cu Sixmo, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să analizeze istoricul tratamentelor pacientului pentru a identifica utilizări concomitente de inhibitori ai CYP3A, în scopul stabilirii caracterului adecvat (vezi pct. 4.5).

Măsuri generale de precauție relevante pentru administrarea opioidelor

Opioidelor pot produce hipotensiune arterială ortostatică la pacienții ambulatorii.

Opioidelor pot determina creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, ceea ce poate cauza convulsii; prin urmare, opioidelor trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu leziuni la nivelul capului, leziuni intracraniene, alte situații în care presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută sau cu antecedente de convulsii.

Opioidelor trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu hipotensiune arterială, hipertrofie de prostată sau stenoză uretrală.

Mioza indusă de opioide, modificările nivelului de conștiință sau modificările percepției durerii ca simptom al bolii pot interfera cu evaluarea pacientului sau pot masca diagnosticul sau evoluția clinică a unei comorbidități.

Opioidelor trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu mixedem, hipotiroidie sau insuficiență corticosuprarenală (de ex. boala Addison).

S-a demonstrat că opioidelor determină creșterea presiunii în interiorul canalului coledoc și trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu disfuncție a tractului biliar.

Opioidelor trebuie administrate cu prudență la pacienții vârstnici sau debilitați.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de monoaminoxidază (IMAO) poate produce o exacerbare a efectelor opioidelor, pe baza experienței cu morfina (vezi pct. 4.5).

Sindrom serotoninergic

Administrarea concomitentă a Sixmo cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).

Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Printre simptomele sindromului serotoninergic se pot număra modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

Piele

De asemenea, Sixmo trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente de boală la nivelul țesutului conjunctiv (de ex. sclerodermie) sau de infecții recurente cu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent. Sixmo este contraindicat la pacienții cu antecedente de formare de cicatrice cheloide sau hipetrofice la locul unde urmează a fi implantat Sixmo, întrucât este posibil să apară dificultăți la extragerea implantului (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Sixmo.

Buprenorfina nu trebuie administrată în asociere cu:

- Antagoniști de opioide: naltrexona și nalmefenul pot bloca efectele farmacologice ale buprenorfinei. Administrarea concomitentă în timpul tratamentului cu buprenorfină este contraindicată, din cauza posibilei interacțiuni periculoase care poate precipita debutul brusc al simptomelor prelungite și intense de sevraj la opioide (vezi pct. 4.3).
- Băuturi alcoolice sau medicamente care conțin alcool etilic, întrucât alcoolul etilic determină creșterea efectului sedativ al buprenorfinei. Sixmo este contraindicat în caz de alcoolism acut (vezi pct. 4.3).

Buprenorfina trebuie utilizată cu prudență în cazul în care este administrată în asociere cu:

- Benzodiazepine: această asociere poate duce la deces cauzat de deprimare respiratorie de origine centrală. Prin urmare, dozele trebuie limitate, iar această asociere trebuie evitată în cazurile în care există un risc de utilizare incorectă. Pacienții trebuie atenționați în privința faptului că este extrem de periculos să își autoadministreze benzodiazepine fără prescripție medicală în timp ce utilizează acest medicament și de asemenea trebuie atenționați să utilizeze benzodiazepine concomitent cu acest medicament numai conform instrucțiunilor profesionistului din domeniul sănătății (vezi pct. 4.4).
- Gabapentinoizi: această asociere poate duce la deces cauzat de deprimare respiratorie. Prin urmare, dozarea trebuie monitorizată îndeaproape, iar această asociere trebuie evitată în cazul în care există un risc de utilizare incorectă. Pacienții trebuie atenționați să utilizeze gabapentinoizi (cum sunt pregabalina și gabapentina) concomitent cu acest medicament numai conform instrucțiunilor profesionistului din domeniul sănătății (vezi pct. 4.4).
- Alte substanțe deprimante ale SNC: alte derivate din opioide (de ex. metadonă, analgezice și antitusive), anumite antidepressive, antagoniști ai receptorilor H1 cu acțiune sedativă, barbiturice, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, neuroleptice, clonidină și substanțe înrudite: aceste asocieri cresc efectul de deprimare a SNC. Din cauza reducerii nivelului de vigilență, conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor pot deveni periculoase (vezi pct. 4.7).
- Analgezice opioide: analgezia adecvată poate fi dificil de obținut atunci când se administrează un agonist deplin de opioide la pacienți cărora li se administrează buprenorfină. Prin urmare, există potențial de supradozaj cu un agonist deplin, mai ales dacă se încearcă combaterea efectelor agonistului parțial de buprenorfină sau atunci când concentrațiile plasmatice de buprenorfină scad (vezi pct. 4.4).
- Inhibitori și inductori ai CYP3A4: buprenorfina este metabolizată în norbuprenorfină în principal prin intermediul CYP3A4; prin urmare, pot surveni interacțiuni atunci când buprenorfina este administrată concomitent cu medicamente care afectează activitatea CYP3A4. Inhibitorii CYP3A4 pot inhiba metabolizarea buprenorfinei, ceea ce determină creșterea C_{max} și a ASC ale buprenorfinei și norbuprenorfinei. Pacienții tratați cu inhibitori ai CYP (de ex. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicină, claritromicină, nelfinavir, nefazodonă, verapamil, diltiazem, amiodaronă, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fluconazol, eritromicină și suc de grepfrut) trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor semne și simptome de toxicitate sau supradozaj (mioză, cianoza buzelor, sedare, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie). În cazul în care se observă simptome de toxicitate sau supradozaj, este necesară îndepărtarea implanturilor și tranziția la un medicament care permite ajustarea dozei.
- În mod similar, inductorii CYP3A4 (de ex. fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, rifampină) pot determina reducerea concentrațiilor plasmatice de buprenorfină din cauza metabolizării crescute a buprenorfinei în norbuprenorfină.
- Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO): este posibilă exacerbarea efectelor opioidelor, pe baza experienței cu morfina.
- Medicamente serotonergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, întrucât riscul de sindrom serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol este crescut (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea buprenorfinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Dacă este utilizată spre sfârșitul sarcinii, buprenorfina poate induce deprimare respiratorie la nou-născut, chiar și după o perioadă scurtă de administrare. Administrarea buprenorfinei pe termen lung în ultimele trei luni de sarcină poate cauza sindrom de sevraj la nou-născut (de ex. hipertonie, tremor neonatal, agitație neonatală, mioclonie sau convulsii). Sindromul poate fi de intensitate mai

mică și mai prelungit decât cel cauzat de agoniști de μ -opioide deplini, cu acțiune scurtă. În general, sindromul survine cu întârziere, la câteva ore până la câteva zile după naștere. Natura sindromului poate varia în funcție de istoricul mamei privind consumul de droguri.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al buprenorfinei, la sfârșitul sarcinii trebuie avută în vedere monitorizarea neonatală timp de câteva zile, pentru a preveni riscul de deprimare respiratorie sau de sindrom de sevraj la nou-născut.

Având în vedere inflexibilitatea în ceea ce privește creșterea dozei și cerințele de creștere a dozei în timpul sarcinii, Sixmo nu este considerat o alegere optimă de tratament pentru femeile gravide; prin urmare, tratamentul cu Sixmo nu trebuie inițiat la femeile gravide. Sixmo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Dacă în timpul tratamentului cu Sixmo apare o sarcină, beneficiul pentru pacientă trebuie evaluat în raport cu riscul pentru făt. În general, în această situație sunt considerate mai adecvate alte tratamente/formule cu buprenorfină.

Alăptarea

Buprenorfina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Sixmo.

Fertilitatea

Datele privind efectele buprenorfinei asupra fertilității la om sunt inexistente sau limitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Buprenorfina poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje și poate afecta capacitățile psihice sau fizice necesare pentru îndeplinirea unor sarcini posibil periculoase, de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea utilajelor. Acest medicament poate provoca amețelă, somnolență sau sedare, mai ales la începutul tratamentului.

Concentrațiile plasmatice de buprenorfină după introducerea Sixmo sunt maxime în primele 24-48 ore. În special, pacienții pot manifesta somnolență timp de până la o săptămână după introducerea subcutanată; prin urmare, trebuie atenționați în privința conducerii vehiculelor sau a folosirii utilajelor periculoase mai ales în această perioadă. Înainte de a se angaja în activități de conducere a vehiculelor sau de folosire a utilajelor periculoase, pacienții trebuie să aibă siguranța rezonabilă că Sixmo nu le afectează negativ capacitatea de a efectua astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament au fost clasificate în reacții adverse asociate sau neasociate cu implantul. Reacțiile adverse cele mai frecvente neasociate cu implantul, observate în studiile clinice efectuate cu Sixmo, au fost cefalee (5,8%), constipație (5,5%) și insomnie (3,9%). Acestea sunt reacții adverse frecvente la buprenorfină.

În studiile în regim dublu-orb și de extensie au fost raportate reacții adverse frecvente asociate locului implantului, cum sunt durere la locul implantului, prurit la locul implantului, hematom la locul implantului, hemoragie la locul implantului, eritem la locul implantului și formarea de cicatrice la locul implantului, la 25,9%, respectiv 14,1% dintre pacienți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse (asociate și neasociate implantului) raportate în studiile clinice și în datele ulterioare punerii pe piață referitoare la buprenorfină, inclusiv Sixmo, sunt prezentate în Tabelul 1 următor.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, termen preferat și în funcție de frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacțiile adverse enumerate în funcție de clasificarea pe aparate și sisteme

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	frecvente	infecție virală, bronșită**, infecție**, gripă**, faringită**, rinită**
	mai puțin frecvente	celulită, infecție cutanată, abces periamigdalian, erupție cutanată pustuloasă, infecție la nivelul tractului urinar, infecție micotică vulvo-vaginală, infecție la locul implantului*, abces la locul implantului*
Tulburări hematologice și limfatice	mai puțin frecvente	limfadenopatie, neutropenie
Tulburări metabolice și de nutriție	frecvente	scăderea apetitului alimentar
	mai puțin frecvente	creștere ponderală anormală, deshidratare, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice	frecvente	insomnie, anxietate, ostilitate**, nervozitate**, paranoia**
	mai puțin frecvente	depresie, scăderea libidoului, tulburări ale somnului, apatie, dispoziție euforică, diminuarea senzațiilor orgasmice, neliniște, iritabilitate, dependență de medicament***, agitație***, gândire anormală***
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	cefalee, amețelă, somnolență, hipertonie**, sincopă**
	mai puțin frecvente	hipoestezie, migrenă, deprimarea nivelului de conștiință, hipersomnie, parestezie, tremor
Tulburări oculare	frecvente	midriază**
	mai puțin frecvente	secreții oculare, tulburare lacrimală, vedere încetoșată
Tulburări cardiace	frecvente	palpitații**
	mai puțin frecvente	flutter atrial, bradicardie
Tulburări vasculare	frecvente	bufeuri, vasodilatație**, hipertensiune arterială**
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	frecvente	tuse**, dispnee**
	mai puțin frecvente	deprimare respiratorie, căscat
Tulburări gastro-intestinale	frecvente	constipație, greață, vărsături, diaree, durere abdominală, tulburări gastro-intestinale**, afecțiuni dentare**
	mai puțin frecvente	xerostomie, dispepsie, flatulență, hematochezie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente	hiperhidroză
	mai puțin frecvente	transpirație rece, xerodermie, erupție cutanată tranzitorie, leziuni cutanate, echimoze*
Tulburări musculo-	frecvente	ostealgie**, mialgie**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
scheletice și ale țesutului conjunctiv	mai puțin frecvente	spasme musculare, disconfort la nivelul membrelor, durere musculo-scheletică, cervicalgie, durere la nivelul extremităților, sindromul articulației temporomandibulare, artralgie***
Tulburări renale și ale căilor urinare	mai puțin frecvente	ezitare la inițierea urinării, nevoie imperioasă de a urina, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	mai puțin frecvente	dismenoree, disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	oboseală, frisoane, astenie, durere, hematom la locul implantului*, durere la locul implantului*, prurit la locul implantului*, hemoragie la locul implantului*, eritem la locul implantului*, cicatrice la locul implantului*, durere toracică**, stare generală de rău***, sindrom de sevraj***
	mai puțin frecvente	edem periferic, disconfort, edem facial, senzație de frig, pirexie, umflare, edem la locul implantului*, reacție la locul implantului*, expulzarea implantului*, afectarea procesului de vindecare*, parestezie la locul implantului*, erupție cutanată tranzitorie la locul implantului*, formarea de cicatrice*
Investigații diagnostice	frecvente	creșterea valorilor alaninaminotransferazei
	mai puțin frecvente	creșterea valorilor aspartataminotransferazei, scădere ponderală, creșterea valorilor serice ale lactat-dehidrogenazei, creșterea valorilor gamma-glutamilttransferazei, creștere ponderală, scăderea valorilor serice ale fosfatazei alcaline, creșterea valorilor amilazei, creșterea valorilor serice ale bicarbonatului, creșterea valorilor serice ale bilirubinei, scăderea valorilor serice ale colesterolului, creșterea valorilor serice ale glicemiei, scăderea valorilor hematocritului, scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor lipazei, scăderea numărului de limfocite, creșterea valorilor hemoglobinei celulare medii, volum mediu anormal al celulelor, creșterea numărului de monocite, creșterea numărului de neutrofile, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de eritrocite
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	frecvente	durere în timpul procedurii*, reacție la locul procedurii*
	mai puțin frecvente	complicație post-procedură (*), contuzie (*), dehiscenta plăgii*, migrarea implantului***, ruperea implantului***

* Reacție adversă la medicament la locul implantului

(*) Observată ca reacție adversă la medicament asociată și neasociată cu locul implantului

** Raportată la alt medicament aprobat care conține numai buprenorfină

*** Exclusiv date obținute ulterior punerii medicamentului pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Risc de complicații grave ale introducerii și îndepărtării implanturilor

În urma introducerii inadecvate a implanturilor pot apărea complicații rare, dar grave, incluzând afectarea nervilor și migrare, ducând la embolie și deces (vezi pct. 4.4). În contextul ulterior punerii medicamentului pe piață au fost raportate 2 cazuri în care implanturile au migrat de la locul de introducere. La 3 pacienți tratați în studiile clinice și la 1 pacient tratat ulterior punerii medicamentului pe piață, implanturile sau fragmente ale acestora nu au putut fi localizate și, prin urmare, nu au fost îndepărtate la finalul tratamentului. În studiile clinice și în datele ulterioare punerii medicamentului pe piață au fost observate 7 cazuri de rupere a implantului relevantă din punct de vedere clinic (adică rupere asociată cu o reacție adversă).

Risc de expulzare

Introducerile inadecvate sau infecțiile pot duce la prolabare sau expulzare. În studiile clinice efectuate cu Sixmo au fost raportate puține cazuri de prolabare sau expulzare a implanturilor, atribuite în principal unei tehnici inadecvate de introducere (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Manifestările de supradozaj acut cu buprenorfină includ pupile punctiforme, sedare, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și deces.

Abordare terapeutică

Prioritățile sunt reprezentate de restabilizarea pacientului și eliberarea căilor respiratorii și instituirea ventilației mecanice, dacă este cazul. Trebuie instituite măsuri de susținere (incluzând oxigen, vasopresoare) în abordarea terapeutică a șocului respirator și a edemului pulmonar, conform indicațiilor. Stopul cardiac sau aritmiile necesită tehnici avansate de susținere a funcțiilor vitale.

Antagonistul de opioide naloxonă este un antidot specific pentru deprimarea respiratorie determinată de supradozajul cu opioide. Naloxona poate fi utilă în abordarea terapeutică a supradozajului cu buprenorfină. Poate fi necesară administrarea repetată unor doze mai mari decât cele normale. Când se stabilește dacă implanturile trebuie îndepărtate, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere rolul potențial și contribuția buprenorfinei atunci când este administrată în asociere cu alte medicamente deprimante ale SNC, inhibitori ai CYP3A4, alte opioide și în cazurile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.5).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate cu acțiune asupra sistemului nervos, medicamente utilizate în dependența de opioide, codul ATC: N07BC01

Mecanism de acțiune

Buprenorfina este un agonist parțial/antagonist de opioide care se leagă de receptorii μ (μ) și κ (κ) la nivel cerebral. Activitatea sa în tratamentul de întreținere cu opioide este atribuită proprietăților sale lent reversibile la receptorii μ care, de-a lungul unei perioade prelungite, reduc la minim necesitatea utilizării altor opioide.

În timpul studiilor clinice farmacologice efectuate la pacienți dependenți de opioide, buprenorfina manifestă efecte de plafon la un număr de parametri farmacodinamici și de siguranță. Are un interval terapeutic relativ larg, ca urmare a proprietăților sale parțial agoniste/antagoniste care atenuează supresia funcției cardiovasculare și respiratorii.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea implanturilor cu buprenorfină au fost investigate în 3 studii clinice de fază 3, în regim dublu-orb, în care 309 pacienți în total au fost tratați cu Sixmo timp de până la 6 luni (1 ciclu de implantare). Dintre acești 309 pacienți, 107 pacienți au fost tratați timp de încă 6 luni în studii de extensie (adică timp de 2 cicluri de implantare).

Demonstrarea eficacității se bazează în principal pe studiul PRO-814, un studiu de fază 3 randomizat, în regim dublu-orb și controlat activ, efectuat la pacienți adulți care au îndeplinit criteriile DSM-IV-TR pentru dependența de opioide și care au fost stabiliți clinic cu buprenorfină administrată sublingual. În acest studiu, aproximativ 75% dintre pacienți au raportat opioidele eliberate pe bază de prescripție medicală ca fiind principalul opioid de abuz, iar 21% dintre pacienți au raportat heroina ca fiind principalul opioid de abuz. Timpul de menținere a implantului a fost 24 săptămâni. În acest studiu au fost înrolați 84 pacienți în grupul tratat cu Sixmo și 89 pacienți în grupul tratat cu buprenorfină administrată sublingual, cu o vârstă medie (interval) de 36 (21-63) ani în grupul cu Sixmo, respectiv 37 (22-64) ani în grupul cu buprenorfină administrată sublingual. În acest studiu dublu-orb, cu dublă mascare a formei terapeutice, pacienții cărora li s-au menținut dozele de buprenorfină administrată sublingual de 8 mg/zi sau mai puțin au fost transferați la 4 implanturi Sixmo (și placebo administrat sublingual zilnic) sau buprenorfină administrată sublingual 8 mg/zi sau mai puțin (și 4 implanturi placebo). Principalul criteriu final de evaluare l-a constituit proporția de respondenți, definiți ca pacienți cu cel mult 2 luni din 6 cu dovezi de utilizare ilicită de opioide, pe baza rezultatelor compuse din urină și autoraportate. Acest criteriu final de evaluare a fost considerat ca având relevanță clinică în indicația vizată. S-a demonstrat că Sixmo nu este inferior buprenorfinei administrate sublingual, proporția de respondenți fiind de 87,6% în grupul cu buprenorfină administrată sublingual și de 96,4% în grupul cu Sixmo. Mai mult, după stabilirea non-inferiorității, a fost testată și stabilită superioritatea Sixmo față de buprenorfină administrată sublingual ($p=0,034$). Procentul de rămânere în tratament a fost ridicat, 96,4% dintre pacienții tratați cu Sixmo și 94,4% dintre pacienții tratați cu buprenorfină administrată sublingual finalizând studiul.

Două studii suplimentare de fază 3, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, au furnizat date de susținere privind eficacitatea și farmacocinetica (Studiile PRO-805 și PRO-806). În ambele studii, pacienții adulți cu dependență de opioide care urmau pentru prima dată tratament cu buprenorfină au fost tratați timp de 24 săptămâni cu 4 implanturi Sixmo sau 4 implanturi placebo. Pacienții netratați în mod adecvat cu 4 doze de implant au avut posibilitatea de a li se administra al cincilea implant. Studiul PRO-806 a inclus un grup cu comparator, în regim deschis, cu buprenorfină administrată sublingual (12-16 mg/zi). Pacienților din toate grupurile li s-a permis să utilizeze suplimentar buprenorfină administrată sublingual pentru a ține sub control posibilele simptome de sevraj/dorințe puternice, conform criteriilor prespecificate.

Caracteristicile pacienților din aceste studii sunt prezentate mai jos.

Tabelul 2: Caracteristicile pacienților din studiile PRO-805 și PRO-806

	Studiul PRO-805		Studiul PRO-806		
	Sixmo N=108	Placebo N=55	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfină administrată sublingual N=119
Vârsta medie (interval), ani	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Principalul opioid de abuz, n (%)					
Heroină	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Opioide eliberate pe bază de prescripție medicală	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* Pentru 1 pacient (0,8%), principalul opioid de abuz a fost „altul”.

Principalul criteriu final de evaluare a eficacității în ambele studii l-a constituit funcția de distribuție cumulativă (FDC) a procentului de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide ilicite (evaluate prin analize toxicologice din urină de trei ori pe săptămână și prin utilizarea de opioide autoraportată de pacient).

În studiul PRO-805, principalul criteriu final de evaluare l-a constituit FDC a procentului de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide ilicite în intervalul săptămânilor 1-16, iar FDC pentru săptămânile 17-24 a fost evaluată ca un criteriu final secundar de evaluare.

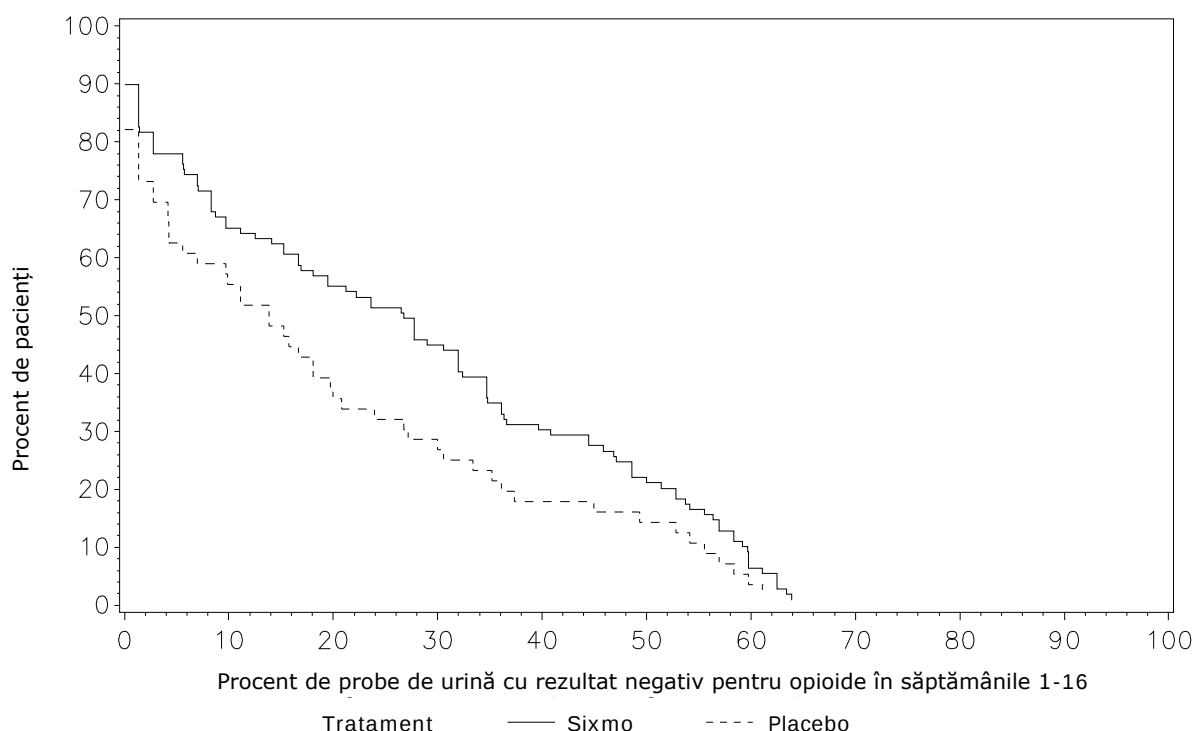
Tabelul 3: Procentul probelor de urină cu rezultat negativ pentru opioide pentru săptămânile 1-16 și 17-24, studiul PRO-805 (IT)

Procent de rezultate negative	Sixmo N=108	Placebo N=55
Săptămânile 1-16		
Medie (ES)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
ÎÎ al mediei	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Medie (interval)	40,7 (0, 98)	20,8 (0, 92)
Săptămânile 17-24		
Medie (ES)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
ÎÎ al mediei	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Medie (interval)	4,4 (0, 100)	0,0 (0, 92)

ÎÎ=interval de încredere, IT=intenție de tratament, N=număr de subiecți, ES=eroare standard

În analiza FDC (săptămânile 1-16) a fost observată o diferență semnificativă statistic între tratamente (p=0,0361), care a fost în favoarea Sixmo.

Figura 1: Funcția de distribuție cumulativă a procentului de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide în săptămânile 1-16, studiul PRO-805 (IT)



IT=intenție de tratament

Buprenorfina nu a fost inclusă în evaluările toxicologice pe bază de urină.

Studiul PRO-806 a avut două criterii co-principale de evaluare, care au fost FDC a procentului de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide ilicite pentru săptămânile 1-24 în grupurile cu Sixmo și cu placebo (criteriul co-principal 1) și FDC a procentului de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide ilicite pentru săptămânile 1-24 în grupurile cu Sixmo și cu placebo, imputarea efectuându-se pe baza datelor autoraportate privind substanțele ilicite (criteriul co-principal 2).

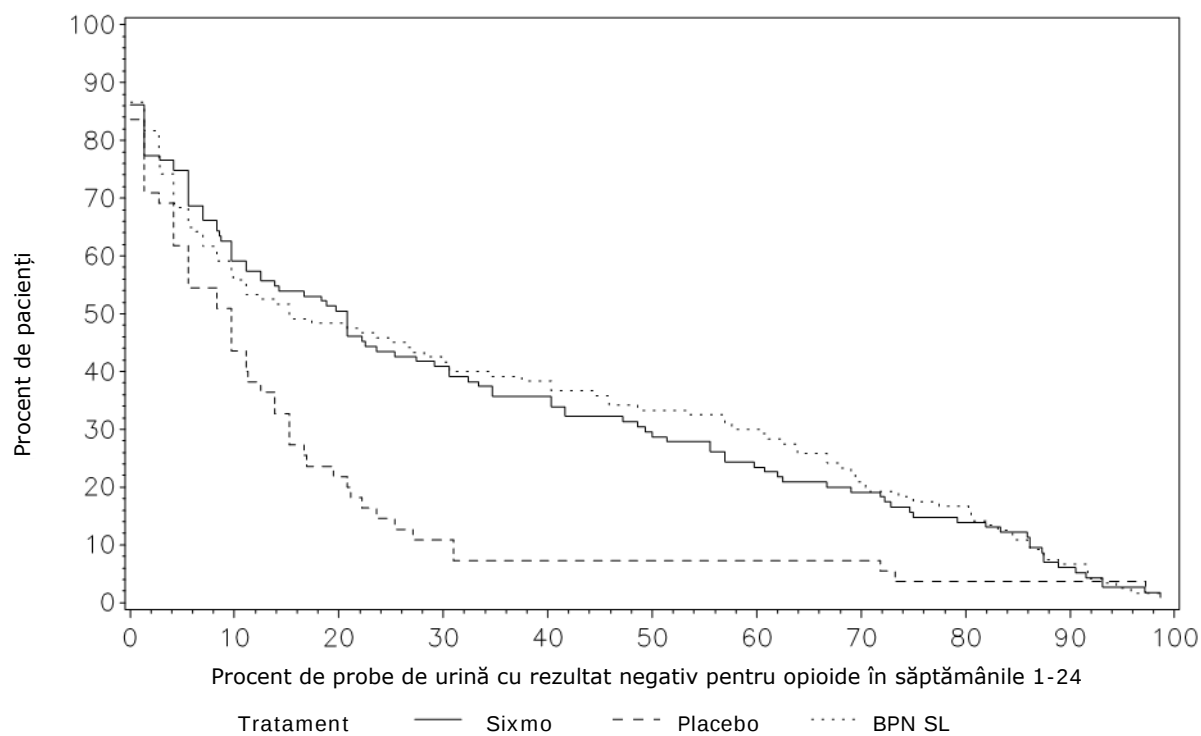
Tabelul 4: Procentul probelor de urină cu rezultat negativ pentru opioide pentru săptămânile 1-24, studiul PRO-806 (IT)

Procent de rezultate negative	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfină administrată sublingual N=119
Medie (ES)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
Î al mediei	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Medie (interval)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

Î=interval de încredere, IT=intenție de tratament, N=număr de subiecți, ES=eroare standard

În analiza FDC (criteriul co-principal de evaluare 1) a fost observată o diferență semnificativă statistic între tratamente ($p < 0,0001$), care a fost în favoarea Sixmo.

Figura 2: Funcția de distribuție cumulativă a procentului de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide în săptămânile 1-24 (criteriul co-principal de evaluare 1), studiul PRO-806 (populația IT)



IT=intenție de tratament, BPN SL=buprenorfină administrată sublingual
Buprenorfină nu a fost inclusă în evaluările toxicologice pe bază de urină.

Rezultatele FDC pentru criteriul co-principal final de evaluare 2 au fost în esență aceleași ca cele pentru criteriul final de evaluare 1 ($p < 0,0001$).

Un criteriu final secundar de evaluare cu rol esențial în studiul PRO-806 l-a constituit diferența dintre proporțiile probelor de urină cu rezultat negativ pentru opioide în decurs de 24 săptămâni pentru Sixmo față de buprenorfină administrată sublingual. În pofida utilizării unui grup cu comparator în regim deschis, acest criteriu final de evaluare a fost considerat robust, întrucât se bazează pe analize toxicologice pe bază de urină. În această analiză, procentul de probe de urină cu rezultat negativ pentru opioide în grupul cu buprenorfină administrată sublingual a fost foarte similar cu rezultatele din grupul cu Sixmo (33% față de 31%) și a fost demonstrată non-inferioritatea Sixmo față de buprenorfină administrată sublingual.

În studiile PRO-805 și PRO-806, 62,0%, respectiv 39,5% dintre subiecții tratați cu Sixmo au necesitat buprenorfină SL administrată suplimentar. Dozele medii pe săptămână la subiecții tratați cu Sixmo în studiile PRO-805 și PRO-806 au fost de 5,16 mg, respectiv 3,16 mg, cu un număr mediu de zile de utilizare pe săptămână relativ mic, de 0,45, respectiv 0,31. În fiecare dintre cele două studii, proporția de subiecți care au necesitat BPN SL administrată suplimentar a fost semnificativ mai mare în grupul cu placebo decât în grupul cu Sixmo (90,9%, respectiv 66,7% dintre subiecți, cu un număr mediu de zile de utilizare pe săptămână de 2,17, respectiv 1,27 în studiul PRO-805, respectiv PRO-806).

Procentul de rămânere în tratament a fost ridicat în grupurile cu Sixmo, 65,7%, respectiv 64,0% dintre pacienți finalizând studiul PRO-805, respectiv PRO-806.

Majoritatea pacienților (aproximativ 80%) din ambele studii au fost tratați în mod adecvat cu 4 implanturi; aproximativ 20% dintre pacienți au necesitat o creștere a dozei cu al cincilea implant.

La un subset de pacienți, implanturile Sixmo s-au rupt în timpul îndepărtării implantului. Ratele de rupere au scăzut în studiile care au utilizat tehnica actuală și instruire. În general, ruperea nu a fost percepută de către investigator ca o problemă de siguranță pentru pacient.

Tabelul 5: Ruperea implantului în studiile de fază 3 în regim dublu-orb cu Sixmo

	Tehnica actuală și instruire		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Număr (%) de implanturi rupte	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Număr (%) de pacienți cu implant(uri) rupt(e)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N=număr de pacienți cu date disponibile.

Pacienți non-caucazieni

Experiența clinică cu Sixmo la pacienți non-caucazieni este limitată în prezent.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sixmo la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul de întreținere al dependenței de opioide (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

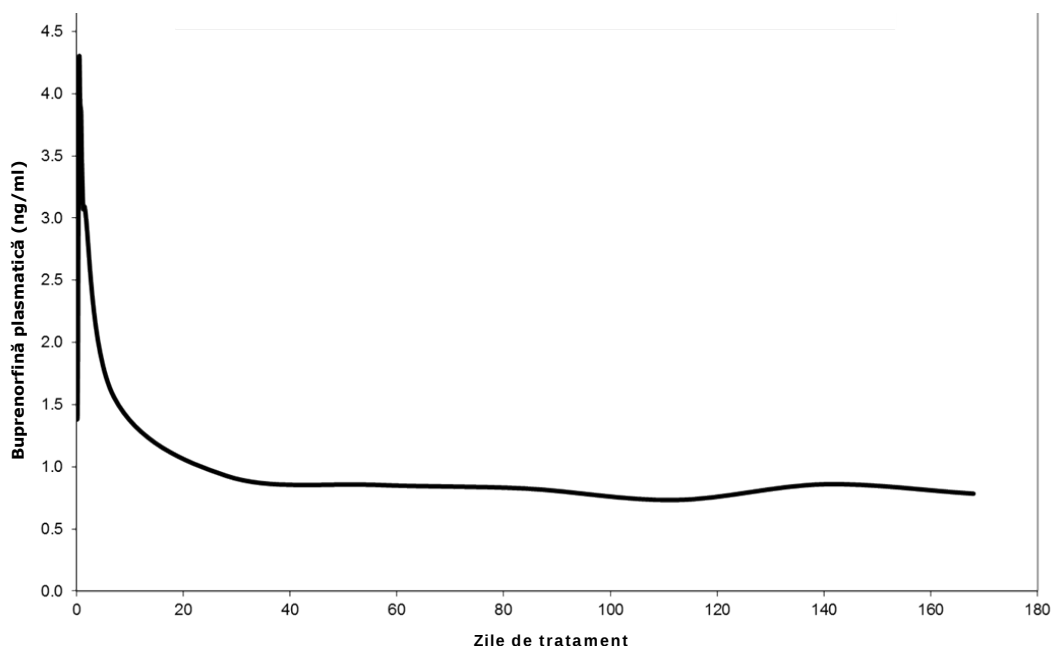
Absorbție

Parametrii farmacocinetici ai Sixmo au fost evaluați la pacienți dependenți de opioide tratați cu Sixmo în studiile TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 și PRO-811. Înainte de intrarea în studiile de scurtă durată PRO-805, PRO-806, PRO-810 și TTP-400-02-01, pacienții nu urmaseră tratament anterior, prezentând dependență de opioide moderată până la severă. Heroina a fost principalul opioid utilizat de majoritatea pacienților. După introducerea implantului Sixmo s-a observat o concentrație maximă inițială de buprenorfină, iar T_{max} median a survenit la 12 ore după introducere. După concentrația maximă inițială de buprenorfină, concentrațiile plasmatice de buprenorfină au scăzut lent, iar concentrațiile plasmatice de buprenorfină la starea de echilibru au fost atinse aproximativ până în săptămâna 4. Concentrațiile plasmatice medii de buprenorfină la starea de echilibru au fost similare în toate studiile clinice, de aproximativ 0,5-1 ng/ml (cu doza de 4 implanturi), și s-au menținut timp de aproximativ 20 săptămâni (de la săptămâna 4 până la săptămâna 24) în decursul unei perioade de tratament de 24 săptămâni. De asemenea, la starea de echilibru s-a înregistrat o ușoară scădere a concentrațiilor de buprenorfină între săptămâna 4 și săptămâna 24. În general, concentrațiile au fost comparabile cu concentrația minimă de buprenorfină de 8 mg pe zi buprenorfină administrată sublingual.

Concentrațiile plasmatice de buprenorfină după introducerea Sixmo sunt ilustrate în Figura 3.

Concentrațiile plasmatice medii de buprenorfină până în ziua 28 se bazează pe datele provenite din studiul de biodisponibilitate relativă PRO-810 (care a avut o eșantionare farmacocinetică masivă), iar concentrațiile după ziua 28 se bazează pe datele cumulate din studiile PRO-805, PRO-806, PRO-807 și PRO-811.

Figura 3: Concentrațiile plasmatice de buprenorfină după introducerea Sixmo (concentrațiile până în ziua 28 se bazează pe studiul PRO-810, iar concentrațiile după ziua 28 se bazează pe studiile PRO-805, PRO-806, PRO-807 și PRO-811)



Distributie

Buprenorfină se leagă de proteine în proporție de aproximativ 96%, în principal de alfa și beta globulină.

Metabolizare

Buprenorfină suportă o N-dezalchilare în principalul său metabolit activ farmacologic norbuprenorfină și ulterior o glucuronizare. Inițial s-a constatat că formarea norbuprenorfinei are loc prin intermediul CYP3A4; studiile ulterioare au demonstrat și implicarea CYP2C8. Atât buprenorfină, cât și norbuprenorfină pot suporta în continuare glucuronoconjugare prin UDP-glucuronil-transferaze.

Eliminare

Un studiu de echilibru al masei efectuat cu buprenorfină a arătat recuperarea completă a medicamentului marcat radioactiv în urină (30%) și în materiile fecale (69%), fiind colectat până la 11 zile de la administrare. Aproape întreaga doză a fost identificată în buprenorfină, norbuprenorfină și doi metaboliți neidentificați ai buprenorfinei. În urină, cea mai mare parte a buprenorfinei și a norbuprenorfinei a fost conjugată (buprenorfină: 1% liberă și 9,4% conjugată; norbuprenorfină: 2,7% liberă și 11% conjugată). În materiile fecale, cea mai mare parte a buprenorfinei și a norbuprenorfinei a fost liberă (buprenorfină: 33% liberă și 5% conjugată; norbuprenorfină: 21% liberă și 2% conjugată).

Buprenorfină are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare variind de la 24 la 48 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra parametrilor farmacocinetici ai Sixmo nu a fost studiat. Buprenorfină este metabolizată masiv la nivel hepatic, iar la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă s-au constatat concentrații plasmatice crescute. Sixmo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Eliminarea pe cale renală are un rol relativ minor (aproximativ 30%) în clearance-ul total al buprenorfinei, iar concentrațiile plasmatice de buprenorfină nu au fost crescute la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, nu este considerată necesară ajustarea dozei de Sixmo la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Sixmo nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; prin urmare, utilizarea medicamentului la această grupă de pacienți nu este recomandată. Eficacitatea și siguranța buprenorfinei la pacienți vârstnici cu vârsta >65 ani nu au fost stabilite.

5.3 Date preclinice de siguranță

O baterie standard de teste de genotoxicitate efectuate asupra unor extracte din implanturi de Sixmo și placebo cu etilen vinil acetat (EVA) a avut rezultat negativ. Datele din literatura de specialitate nu au indicat proprietăți genotoxice ale buprenorfinei.

Nu există suspiciune de carcinogenitate pe baza utilizării clinice a buprenorfinei.

Nu sunt disponibile informații publicate privind efectul potențial al buprenorfinei asupra fertilității la bărbați și femei. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere.

Atunci când femelele de șobolan gestante au fost expuse la buprenorfină prin minipompe osmotice începând din ziua 7 de gestație, consumul matern de alimente și apă a scăzut în zilele de gestație 7-20. Indicele de mortalitate a fost semnificativ mai crescut în grupurile cu buprenorfină. A existat o incidență mai crescută a resorbțiilor și o creștere a numărului de pui născuți morți. Pui născuți au prezentat o tendință de greutate corporală mai redusă în ziua postnatală 1 comparativ cu grupurile de control. Pui expuși la buprenorfină exclusiv în perioada prenatală au avut o greutate corporală similară cu cea din grupurile de control în primele 3 săptămâni postnatale. Cu toate acestea, pui expuși la opioide postnatal au prezentat reduceri semnificative ale greutății corporale. Expunerea maternă la buprenorfină a determinat creșterea mortalității perinatale și o întârziere a unor repere de dezvoltare la puii de șobolan nou-născuți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Copolimer de etilen vinil acetat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare implant este ambalat individual într-un plic laminat cu folie detașabilă din PET/PEJD/Al/PEJD.

Kitul implantului: 4 implanturi cu 1 aplicator

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Implantul îndepărtat conține o cantitate semnificativă de buprenorfină reziduală.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1369/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Sixmo în fiecare stat membru (SM), Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să cadă de acord cu Autoritatea Națională Competentă (ANC) asupra conținutului și formatului materialelor educaționale, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că în fiecare stat în care este pus pe piață Sixmo, tuturor medicilor legat de care este de așteptat să introducă / îndepărteze implantul subcutanat (s.c.) Sixmo li se furnizează un program educațional care are scopul prevenirii / reducerii la minim a riscului identificat important de prolaps / expulzare (spontană) a implantului, riscurile potențiale importante de afectare a nervilor sau vaselor de sânge în timpul procedurii de introducere / îndepărtare, (dislocare și) migrare / absență (parțială) a implantului.

Programul educațional pentru medic, furnizat împreună cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) trebuie să includă diapozitive, precum și o descriere, pas cu pas, față în față și o demonstrație în

timp real a procedurii chirurgicale pentru introducerea și îndepărtarea Sixmo. Medicii trebuie informați, de asemenea, despre riscurile și complicațiile acestei proceduri (adică migrarea, prolabarea, expulzarea implantului și afectarea nervilor).

DAPP se va asigura, de asemenea, că în fiecare SM în care este pus pe piață Sixmo, fiecare pacient căruia i se prescrie acest implant s.c. primește de la medicul curant Prospectul cu informații pentru pacient (PIP) și un card de avertizare al pacientului (de mărimea portofelului), care va fi purtat în permanență în timpul tratamentului cu Sixmo și prezentat altor profesioniști din domeniul sănătății (PDS) înainte de efectuarea oricărui tratament /a oricărei intervenții medicale. Cardul de avertizare al pacientului trebuie să menționeze:

- Că deținătorul cardului utilizează Sixmo (tratament al dependenței de opiacee bazat numai pe buprenorfină, prin intermediul implantului s.c. aflat în partea interioară a porțiunii superioare a brațului)
 - Data(ele) de introducere a implantului și îndepărtare la șase luni
 - Numele și datele de contact ale medicului curant
 - Preocupările legate de siguranță asociate cu tratamentul cu Sixmo (adică interacțiunile cu risc letal potențiale cu alte tratamente concomitente)
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
MOLTeNI-2019-01 – Un studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare retrospectiv și prospectiv, observațional, de cohortă, de evaluare a incidenței ruperilor și complicațiilor de introducere/îndepărtare a implanturilor cu buprenorfină (Sixmo) în îngrijirea clinică de rutină	T4 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie (kit)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sixmo 74,2 mg implant
buprenorfină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare implant conține clorhidrat de buprenorfină echivalent cu buprenorfină 74,2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și copolimer de etilen vinil acetat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Implant

4 implanturi
1 aplicator pentru o singură utilizare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1369/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Plic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sixmo 74,2 mg implant
buprenorfină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare implant conține clorhidrat de buprenorfină echivalent cu buprenorfină 74,2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și copolimer de etilen vinil acetat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 implant

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1369/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

CARD DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI

Card de avertizare al pacientului

- Deținătorul acestui card utilizează un tratament pentru dependența de opiacee bazat numai pe buprenorfină, numit Sixmo.
- Implanturile se află sub piele, în partea interioară a porțiunii superioare a brațului.
- Păstrați în permanență acest card asupra dumneavoastră cât timp urmați tratamentul.
- Prezentați acest card medicului, stomatologului sau chirurgului înainte de orice tratament sau intervenție chirurgicală.
- Adresați-vă medicului dacă manifestați orice simptome neobișnuite, cum ar fi probleme de respirație, leziune la nivelul capului, tensiune crescută la nivelul capului.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sixmo 74,2 mg implant
buprenorfină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Date de contact ale reprezentanței locale

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicul curant (nume/date de contact):

Numele pacientului:

INFORMAȚII DESPRE PROCEDURĂ

Data introducerii:

Data îndepărtării la 6 luni:

Localizarea implantului: (porțiunea superioară a brațului: stâng/drept)

INFORMAȚII IMPORTANTE

Fiecare implant conține clorhidrat de buprenorfină echivalent cu 74,2 mg de buprenorfină.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Sixmo 74,2 mg implant buprenorfină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sixmo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sixmo
3. Cum să utilizați Sixmo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sixmo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sixmo și pentru ce se utilizează

Sixmo conține substanța activă buprenorfină, care este un tip de medicament opioid. Aceasta se utilizează pentru tratarea dependenței de opioide la adulții care beneficiază și de asistență medicală, socială și psihologică.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sixmo

Nu utilizați Sixmo:

- dacă sunteți alergic la buprenorfină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți probleme severe de respirație
- dacă aveți funcția hepatică redusă sever
- dacă aveți alcoolism acut sau delir alcoolic cauzat de abținerea alcoolică
- dacă utilizați naltrexonă sau nalmefen pentru tratarea dependenței de alcool etilic sau de opioide
- dacă aveți istoric de producere excesivă de țesut în timpul vindecării rănilor

Pacienților care nu pot efectua investigații de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) nu trebuie să li se permită să li se administreze Sixmo.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Sixmo, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

- astm bronșic sau alte probleme de respirație
- probleme ușoare sau moderate la ficat
- funcție renală redusă

- leziuni la nivelul capului sau alte situații în care presiunea din interiorul capului poate fi crescută, deoarece opioidele pot cauza creșterea presiunii lichidului cefalorahidian (lichidul care înconjoară creierul și măduva spinării)
 - istoric de convulsii
 - tensiune arterială mică
 - prostata mărită sau uretră îngustată
 - glanda tiroidă hipoactivă
 - funcție redusă a glandelor suprarenale, de exemplu boala Addison
 - funcționare anormală a ductului biliar
 - slăbiciune generală și o stare precară de sănătate sau dacă sunteți vârstnic
 - istoric de boală a țesutului conjunctiv, de exemplu sclerodermie, deoarece acest lucru poate cauza dificultăți la îndepărtarea implanturilor
 - istoric de infecții recurente cu *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent (SAMR)
 - aveți depresie sau alte afecțiuni care sunt tratate cu antidepresive.
- Utilizarea acestor medicamente împreună cu Sixmo poate duce la sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi „Sixmo împreună cu alte medicamente”).

Aspecte importante care trebuie avute în vedere în timpul tratamentului:

- **Somnolența** poate apărea în special în prima săptămână după introducerea implantului. Vezi „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”.
 - Medicul dumneavoastră trebuie să examineze **locul de introducere** a implantului pentru a depista eventualele infecții și probleme la nivelul plăgii:
 - la o săptămână după introducerea implantului și
 - ulterior cel puțin o dată pe lună
 - Poate apărea o **infecție la locul de introducere sau îndepărtare** a implantului. Atingerea excesivă a implanturilor sau a locului de introducere la scurt timp după introducere poate crește riscul de infecție. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice semn de infecție (de exemplu înroșire sau inflamație) la locul de introducere sau îndepărtare.
 - Dacă este introdus incorect sau ca urmare a unei infecții, **implantul poate să iasă** din braț după ce a fost introdus. Dacă se întâmplă acest lucru, nu încercați să-l scoateți singur(ă), deoarece poate fi foarte periculos și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
 - Dacă **un implant iese** după ce a fost introdus, luați următoarele măsuri:
 - Programați cât mai curând posibil o vizită la medicul care a introdus implantul.
 - Introduceți implantul într-un borcan din sticlă cu capac. Păstrați-l într-un loc sigur, ferit de accesul altor persoane, în special al copiilor. Aduceți-l la medicul care a introdus implantul pentru a stabili dacă implantul a fost expulzat în întregime.

Vă rugăm să rețineți: buprenorfina poate cauza deprimare respiratorie severă, posibil cu rezultat letal (dificultăți de respirație sau oprirea respirației), la copiii expuși accidental la aceasta.

 - Medicul vă va monitoriza până când implantul este introdus la loc, pentru a evalua dacă există simptome de sevraj.
 - **Evitați să mișcați implanturile** sub piele sau să vă îngrășați prea mult după introducerea Sixmo, deoarece localizarea implanturilor poate deveni dificilă.
 - **Utilizare necorespunzătoare sau abuzivă:** dacă buprenorfina este utilizată pentru abuz, acest lucru poate duce la supradozaj și deces. Acest risc crește în cazul utilizării suplimentare a alcoolului etilic sau a altor substanțe.
 - Acest medicament poate provoca **dependență**, însă la un nivel mai scăzut decât alte substanțe, cum este morfina. Dacă opriți tratamentul cu Sixmo, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista eventualele **simptome de sevraj** (de exemplu transpirație, senzație de cald și de rece).
 - A fost raportat un număr de cazuri de deces cauzat de **deprimare respiratorie** în timpul tratamentului cu buprenofină. În mod special, acest lucru se întâmplă atunci când se utilizează suplimentar alcool etilic, alte opioide sau anumite medicamente care calmează, induc somnul sau relaxează mușchii. Buprenorfina poate cauza probleme respiratorii cu rezultat letal la persoane non-dependente sau la copii și adolescenți.
- Sixmo trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu astm bronșic sau alte probleme respiratorii.

- În timpul utilizării buprenorfinei a fost raportată **afectarea hepatică**, incluzând insuficiență hepatică. Aceasta poate fi asociată cu o diminuare existentă a funcției hepatice și cu continuarea utilizării drogurilor injectabile. Dacă se suspectează probleme hepatice, medicul dumneavoastră vă va efectua analize pentru a decide dacă tratamentul trebuie oprit.
- În timpul utilizării Sixmo pot apărea situații în care aveți nevoie de **tratament pentru durere acută sau anestezie**. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări în astfel de situații.
- Substanțele precum buprenorfina pot cauza **pupile punctiforme, modificări ale stării de conștiență** sau modificări ale modului în care **percepeți durerea**.
- Substanțele precum buprenorfina pot cauza scăderea bruscă a **tensiunii arteriale**, ceea ce determină amețeală la ridicarea rapidă în picioare.

Copii și adolescenți

Sixmo nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți cu vârsta peste 65 ani

Sixmo nu este recomandat la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Sixmo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu utilizați acest medicament și spuneți-i medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente pentru tratarea dependenței, de exemplu:

- naltrexonă
- nalmefen

Acestea pot bloca efectele buprenorfinei și pot provoca instalarea bruscă a unor simptome de sevraj prelungite și intense (vezi și pct. 2, „Nu utilizați Sixmo”).

Informați medicul în timpul tratamentului cu Sixmo înainte de a utiliza:

- benzodiazepine (medicamente utilizate pentru a calma, a induce somnul sau a relaxa mușchii), de exemplu diazepam, temazepam sau alprazolam. Această asociere poate duce la deces cauzat de deprimare respiratorie. Prin urmare, utilizați aceste medicamente în timpul tratamentului cu Sixmo numai la recomandarea medicului și în doza prescrisă.
- gabapentinoizi (utilizați pentru a trata epilepsia sau durerea neuropată): gabapentină sau pregabalină. Dacă luați o doză prea mare dintr-un gabapentinoid, acest lucru poate duce la deces, deoarece ambele medicamente pot cauza o respirație foarte înceată și superficială (deprimare respiratorie). Trebuie să utilizați doza pe care v-a prescris-o medicul dumneavoastră.
- alte medicamente care vă cauzează somnolență, reduc starea de vigilență și fac periculoase condusul vehiculelor și folosirea utilajelor:
 - alte opioide, de exemplu metadonă, anumite analgezice și antitusive
 - antidepresive (utilizate pentru tratamentul depresiei)
 - antihistaminice (utilizate pentru tratamentul reacțiilor alergice, tulburărilor somnului, răcelii sau pentru prevenirea și tratarea grețurilor și vărsăturilor)
 - barbiturice (utilizate pentru tratamentul epilepsiei sau pentru sedare), de exemplu fenobarbital sau secobarbital
 - anumite anxiolitice (utilizate pentru tratamentul anxietății), altele decât benzodiazepinele
 - neuroleptice (utilizate pentru tratamentul tulburărilor psihice sau anxioase, cu efecte sedative)
 - clonidină (un medicament utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și al tensiunii intraoculare mari).
- Analgezice opioide, cum este morfina. Este posibil ca aceste medicamente să nu aibă efectul corespunzător atunci când sunt luate împreună cu Sixmo și pot crește riscul de supradozaj.

- medicamente care pot intensifica efectele acestui medicament:
 - antiretrovirale (utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV), de exemplu ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir
 - anumite medicamente antimicotice (utilizate pentru tratamentul infecțiilor micotice, cum este afta), de exemplu ketoconazol, itraconazol, fluconazol
 - antibiotice macrolide (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene), de exemplu claritromicină, eritromicină, troleandomicină
 - nefazodonă: un medicament utilizat pentru tratamentul depresiei
 - medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și al problemelor la inimă, de exemplu verapamil, diltiazem, amiodaronă
 - aprepitant (un medicament utilizat pentru prevenirea grețurilor și a vărsăturilor)
 - inhibitori de monoaminoxidază (utilizați pentru tratamentul depresiei sau al bolii Parkinson), de exemplu fenelzină, isocarboxazidă, iproniazidă și tranilcipromină
- medicamente care pot scădea efectele acestui medicament:
 - medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei și al altor boli, de exemplu fenobarbital, carbamazepină, fenitoină
 - rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei sau al anumitor altor infecții)
- antidepresive, de exemplu moclobemidă, tranilcipromină, citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, doxepină sau trimipramină. Aceste medicamente pot interacționa cu Sixmo și puteți avea simptome cum sunt contracții musculare involuntare, ritmice, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcările ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație excesivă, tremurături, exagerare a reflexelor, creștere a tensiunii musculare, temperatură corporală peste 38 °C. Adresați-vă medicului dumneavoastră când aveți astfel de simptome.

Sixmo împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Nu beți alcool în timpul tratamentului cu Sixmo, deoarece acesta îi intensifică efectul sedativ (vezi și pct. 2, „Aspecte importante care trebuie avute în vedere în timpul tratamentului”).
- Evitați sucul de grepfrut, pentru a preveni posibilele reacții adverse.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

- **sarcina**
Sixmo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
Dacă este utilizată în timpul sarcinii, mai ales în ultimul trimestru, buprenorfina poate provoca simptome de sevraj la nou-născut, incluzând probleme de respirație. Acestea pot apărea la câteva zile după naștere.
- **alăptarea**
Nu alăptați în timpul tratamentului cu Sixmo, deoarece buprenorfina trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Buprenorfina poate reduce capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, mai ales în primele 24-48 ore până la o săptămână de la introducerea implantului. Este posibil să vă simțiți amețit, somnolent și mai puțin vigilent.

Nu conduceți vehicule și nu desfășurați activități periculoase înainte de a fi sigur că Sixmo nu vă reduce capacitatea de a desfășura astfel de activități.

3. Cum să utilizați Sixmo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Implanturile Sixmo trebuie introduse, îndepărtate, iar pacienții trebuie monitorizați de către un profesionist din domeniul sănătății familiarizat cu procedura, cu experiență în abordarea terapeutică a dependenței de opioide.

Înainte de administrarea implanturilor Sixmo

Trebuie să urmați tratament cu o doză stabilă de buprenorfină de 2-8 mg pe zi, administrată sub limbă. Trebuie să urmați acest tratament timp de cel puțin 30 zile și trebuie să fi fost prescris de medicul dumneavoastră.

Administrarea buprenorfinei sub limbă va fi oprită cu 12-24 ore înainte de introducerea implanturilor Sixmo.

Tratamentul cu implanturi Sixmo

Fiecare doză constă din **4 implanturi**.

Înainte de a introduce implanturile Sixmo, medicul dumneavoastră vă va administra un anestezic local, pentru a amorți zona respectivă. Implanturile vor fi introduse apoi sub piele, pe partea interioară a porțiunii superioare a brațului.

După introducerea implanturilor, medicul va aplica o compresă sterilă cu un bandaj compresiv, pentru a reduce la minim riscul de învinetire. Puteți scoate bandajul compresiv după 24 ore, iar bandajul adeziv după 5 zile. Aplicați gheață pe braț timp de 40 minute o dată la două ore în primele 24 ore, apoi la nevoie.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă va înmâna un Card de avertizare al pacientului în care se menționează

- locul unde este introdus implantul și data introducerii
- ultima dată la care trebuie îndepărtat implantul

Păstrați acest card într-un loc sigur, întrucât informațiile din el pot ușura îndepărtarea implantului.

Medicul dumneavoastră va examina locul unde a fost introdus implantul la o săptămână după introducere și ulterior cel puțin o dată pe lună, pentru a depista orice semne de:

- infecție sau orice probleme de vindecare a plăgii
- dovezi că implantul ar ieși din piele

Vă rugăm să participați la toate aceste vizite necesare. Informați imediat medicul în cazul în care credeți că aveți o infecție la locul implantului sau dacă implantul începe să iasă.

Dacă simțiți nevoia unor doze suplimentare de buprenorfină, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Îndepărtarea implanturilor Sixmo

Implanturile Sixmo sunt concepute pentru a fi menținute în locul respectiv timp de **6 luni** și pentru a furniza un aport continuu de buprenorfină. Acestea se îndepărtează de către medic până la finalul celei de-a șasea luni.

Implanturile trebuie îndepărtate numai de către un medic familiarizat cu procedura. Dacă implanturile nu pot fi localizate, medicul poate utiliza o ecografie sau un tip de scanare numit imagistică prin rezonanță magnetică (RMN).

După îndepărtarea implantului, medicul va aplica o compresă sterilă cu un bandaj compresiv, pentru a reduce la minim riscul de învinetire. Puteți scoate bandajul compresiv după 24 ore, iar bandajul adeziv după 5 zile. Aplicați gheață pe braț timp de 40 minute o dată la două ore în primele 24 ore, apoi la nevoie.

Reefectuarea tratamentului cu implanturi Sixmo

Când prima perioadă de tratament de 6 luni s-a încheiat, după îndepărtarea implanturilor vechi poate fi introdus un nou set de implanturi Sixmo, de preferat în aceeași zi. Noile implanturi vor fi introduse în celălalt braț.

Dacă nu este introdus alt set de implanturi în aceeași zi în care a fost îndepărtat setul anterior: Se recomandă administrarea sub limbă a unei doze zilnice de buprenorfină între 2 și 8 mg, până când are loc repetarea tratamentului. Această administrare trebuie oprită cu 12-24 ore înainte de introducerea următorului set de implanturi.

Nu lipsiți de la nicio programare la medicul dumneavoastră.

Nu încetați tratamentul fără să îl consultați pe medicul care vă tratează. Dacă vreți să încetați tratamentul cu Sixmo, întrebați-l pe medicul dumneavoastră cum să faceți acest lucru. Încetarea tratamentului poate cauza simptome de sevraj.

Dacă aveți o cantitate mai mare de Sixmo decât aveți nevoie

În unele cazuri, doza eliberată de implanturi poate fi mai mare decât cea de care aveți nevoie.

Simptomele de supradozaj includ:

- pupile punctiforme
- sedare
- tensiune arterială mică
- dificultăți de respirație, respirație lentă

În cel mai rău caz, se poate ajunge la oprirea respirației, insuficiență cardiacă și deces.

Informați imediat medicul dacă survin simptomele de mai sus sau mergeți la cel mai apropiat spital și luați cu dumneavoastră acest prospect și Cardul de avertizare al pacientului. Nu încercați să îndepărtați implanturile singur, deoarece acest lucru poate fi foarte periculos.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală de urgență dacă aveți reacții adverse, cum sunt:

- durere în braț asemănătoare cu crampele, umflarea brațului, o nuanță roșie sau albastră a pielii, slăbiciune sau imposibilitatea de a mișca brațul. Acestea pot fi semne ale unui cheag de sânge cauzat de o introducere incorectă a implantului.
- greutate la respirație sau amețeală, umflarea pleoapelor, feței, limbii, buzelor, gâtului sau mâinilor, erupție trecătoare pe piele sau mâncărime, mai ales pe tot corpul. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice care poate pune viața în pericol.

Alte reacții adverse pot surveni cu următoarele frecvențe:

Frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10

- constipație, greață, vărsături, diaree
- alte tulburări la nivelul stomacului și intestinelor, afecțiuni dentare
- durere, de exemplu durere abdominală, durere osoasă, durere musculară, durere în piept, durere de cap
- amețeală, somnolență
- insomnie, anxietate, ostilitate, nervozitate
- o afecțiune psihică caracterizată prin idei delirante și gândire irațională
- tensiune arterială crescută, perceperea bătailor inimii
- leșin
- pupile dilatate
- bufeuri, vânătași, dilatarea vaselor de sânge
- sindrom de sevraj, caracterizat de exemplu prin transpirație, cald și frig
- oboseală, frisoane, slăbiciune, tonus muscular crescut
- infecție, de exemplu infecție virală (de ex. gripă)
- tuse, lipsă de aer
- inflamarea căilor respiratorii la nivelul plămânilor, gâtului sau mucoasei nazale
- transpirație crescută, stare generală de rău
- scăderea apetitului alimentar
- nivel crescut al unei enzime hepatice, alaninaminotransferază, observat la analizele de sânge
- reacții la locul implantului
 - durere, mâncărimi
 - reacție la locul procedurii, de exemplu durere în timpul procedurii de introducere
 - învinețire, înroșire a pielii, cicatrice
 - sângerare

Mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 100

- gură uscată, gaze, indigestie, scaun cu sânge
- migrenă, tremur
- somnolență excesivă
- senzație anormală, de exemplu senzație de gădilături, furnicături, înțepături și mâncărimi
- reducerea stării de conștiință
- tulburări ale somnului, dezinteres
- depresie, euforie
- scăderea dorinței sexuale, diminuarea senzațiilor orgasmice
- neliniște, surescitare, excitabilitate, gânduri anormale
- dependență
- reducerea simțului gustului sau a senzațiilor
- febră, senzație de frig, disconfort
- umflare, incluzând umflarea țesuturilor la nivelul mâinilor, picioarelor sau feței, cauzată de excesul de lichid
- spasme musculare, disconfort la nivelul membrelor
- durere care afectează mușchii și oasele, ceafa, membrele, articulațiile
- durere și disfuncție la nivelul mușchilor masticatori și articulațiilor, numită sindromul articulației temporomandibulare
- deprimare respiratorie, căscat
- celulită, infecție la nivelul pielii, furuncul
- complicații la nivelul amigdalelor
- erupție trecătoare pe piele, erupție pustuloasă pe piele, leziune pe piele
- transpirație rece, piele uscată
- mici sângerări sub piele
- modificări ale valorilor la analizele de sânge
 - creșterea valorilor enzimelor: aspartataminotransferază, gamma-glutamilttransferază, lactat-dehidrogenază sanguină, lipază, amilază
 - scăderea valorilor enzimelor: fosfatază alcalină

- creșterea valorilor bicarbonatului
- creșterea valorilor bilirubinei - o substanță de descompunere, de culoare galbenă, a pigmentului sanguin
- creșterea valorilor glicemiei
- scăderea valorilor colesterolului
- scăderea valorilor hematocritului - procentul de celule sanguine din volumul sanguin
- scăderea valorilor hemoglobinei - pigmentul globulelor roșii din sânge, creșterea valorilor hemoglobinei celulare medii
- creșterea numărului anumitor globule albe din sânge: monocite, neutrofile
- scăderea numărului celulelor: trombocite, globule roșii, limfocite
- volum mediu anormal al celulelor
- creștere sau scădere în greutate, inclusiv creștere anormală în greutate
- deshidratare, creșterea apetitului alimentar
- menstruație dureroasă, disfuncție erectilă
- secreții oculare, vedere încețoșată, tulburare lacrimală
- bătăi lente ale inimii, ritm cardiac anormal care începe în camerele atriale ale inimii
- ezitare la inițierea urinării, nevoie urgentă de a urina, urinare mai frecventă, cu debit urinar redus
- infecție la nivelul tractului urinar
- infecție vulvo-vaginală micotică
- boală la nivelul ganglionilor
- lipsa unui tip de globule albe din sânge numite neutrofile
- complicație după procedură
- migrarea, ruperea sau expulzarea implantului (implanturilor)
- redeschiderea unei plăgi închise
- reacții la locul implantului
 - infecție, inclusiv infecție la nivelul plăgii
 - erupție trecătoare pe piele, formare de cicatrice
 - întârzierea procesului de vindecare
 - zonă umflată, cu puroi

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sixmo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. În cazul în care un implant iese după ce a fost introdus, puneți implantul într-un borcan din sticlă cu capac și păstrați-l ferit de accesul altor persoane (vezi și pct. 2).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sixmo

- Substanța activă este buprenorfină.
Fiecare implant conține clorhidrat de buprenorfină echivalent cu 74,2 mg de buprenorfină.
- Celălalt component este copolimer de etilen vinil acetat.

Cum arată Sixmo și conținutul ambalajului

Sixmo este un implant în formă de tijă, de culoare albă/aproape albă până la galben pal, cu lungimea de 26,5 mm și diametrul de 2,4 mm.

Sixmo este livrat într-o cutie. Aceasta conține patru implanturi ambalate individual în plicuri din folie laminată și un aplicator steril de unică folosință, ambalat individual.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Introducerea și îndepărtarea Sixmo trebuie să aibă loc într-o unitate care permite introducerea în condiții aseptice, unde pacientul poate sta întins pe spate. Se recomandă ca profesionistul din domeniul sănătății să stea așezat pe parcursul întregii proceduri de introducere, astfel încât locul de introducere și deplasarea acului imediat sub piele să poată fi observate clar din lateral.

Procedura trebuie efectuată doar de un profesionist din domeniul sănătății instruit în introducerea Sixmo, utilizând doar aplicatorul implantului și anestezicul local recomandat disponibil. Se utilizează un singur aplicator pentru introducerea tuturor celor patru implanturi. Este posibil ca implanturile introduse mai profund decât subcutanat (introducere profundă) să nu poată fi palpate, iar localizarea și/sau îndepărtarea acestora poate fi dificilă. Dacă implanturile sunt introduse profund, este posibil să se producă leziuni neurovasculare. Pentru pacienții care revin pentru tratament ulterior cu Sixmo, trebuie făcute pregătiri pentru ca atât îndepărtarea, cât și introducerea implanturilor Sixmo să aibă loc la aceeași vizită. Implantul îndepărtat conține o cantitate semnificativă de buprenorfină reziduală. Acesta trebuie manipulat cu măsuri adecvate de siguranță și cu responsabilitate, pentru o eliminare corectă, în conformitate cu cerințele locale.

Instrucțiuni esențiale pentru o introducere corectă

Baza pentru o utilizare reușită și ulterior o îndepărtare reușită a Sixmo o constituie introducerea subcutanată corectă și atentă a implanturilor, în conformitate cu instrucțiunile. Implanturile sunt amplasate corect dacă sunt introduse imediat sub piele, cu utilizarea aplicatorului implantului, la o distanță de 80-100 mm (8-10 cm) deasupra epicondilului medial, în șanțul dintre mușchiul biceps și triceps de pe partea interioară a porțiunii superioare a brațului. Implanturile trebuie poziționate în formă de evantai, la o distanță de cel puțin 5 mm de incizie, și trebuie să fie palpabile după introducere. Cu cât implanturile sunt poziționate mai aproape unul de altul la momentul introducerii, cu atât pot fi îndepărtate mai ușor.

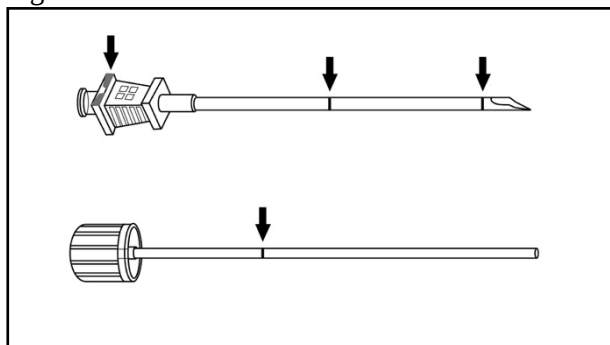
Echipamente necesare pentru introducerea subcutanată a Sixmo

Pentru introducerea implantului în condiții aseptice sunt necesare următoarele echipamente:

- o masă de examinare pe care se va întinde pacientul
- un stativ pentru instrumente acoperit cu câmp steril
- iluminare adecvată, de exemplu o lampă frontală
- câmp steril cu orificiu
- mănuși sterile din latex, fără talc
- tampon cu alcool medicinal
- marker chirurgical
- soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină
- anestezic local, de exemplu lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000
- seringă de 5 ml cu ac de calibrul 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pensă anatomică Adson cu un dinte
- bisturiu cu lamă nr. 15
- bandă adezivă subțire, cu lățimea de aproximativ 6 mm (bandă de tip fluture)
- compresă sterilă 100×100 mm
- bandaje adezive
- bandaj compresiv cu lățimea de aproximativ 8 cm
- adeziv lichid
- 4 implanturi Sixmo
- 1 aplicator al implantului

Aplicatorul implantului (de unică folosință) și componentele acestuia sunt prezentate în Figura 1.

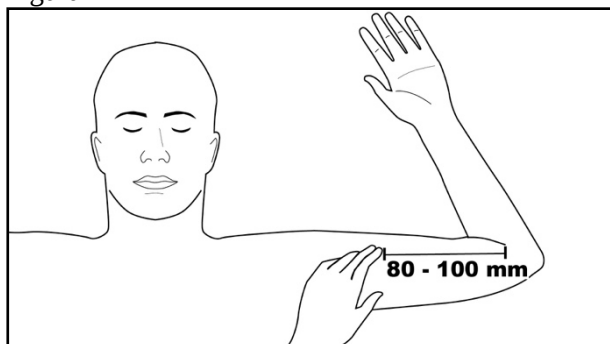
Figura 1



Instrucțiuni pentru introducerea subcutanată a Sixmo

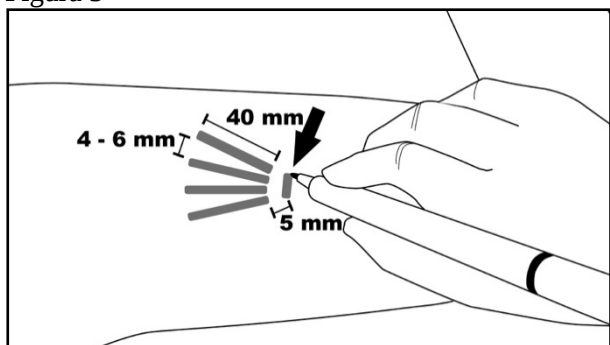
Pasul 1: Pacientul trebuie să stea întins pe spate, cu brațul ales flexat din cot și în rotație externă, astfel încât mâna să fie poziționată în dreptul capului. Identificați locul de introducere, care se află pe partea interioară a porțiunii superioare a brațului, cu aproximativ 80-100 mm (8-10 cm) deasupra epicondilului medial, în șanțul dintre mușchiul biceps și triceps. Dacă pacientul încordează mușchiul biceps, acest lucru poate facilita identificarea locului de introducere (Figura 2).

Figura 2



Pasul 2: Curățați locul de introducere cu un tampon cu alcool medicinal. Marcați locul de introducere cu un marker chirurgical. Implanturile vor fi introduse printr-o mică incizie subcutanată de 2,5-3 mm. Marcați semnele canalelor unde va fi introdus fiecare implant, trasând 4 linii, fiecare cu lungimea de 40 mm. Implanturile vor fi poziționate în formă de evantai strâns, la o distanță de 4-6 mm unul de altul, cu deschiderea evantaiului orientată spre umăr (Figura 3).

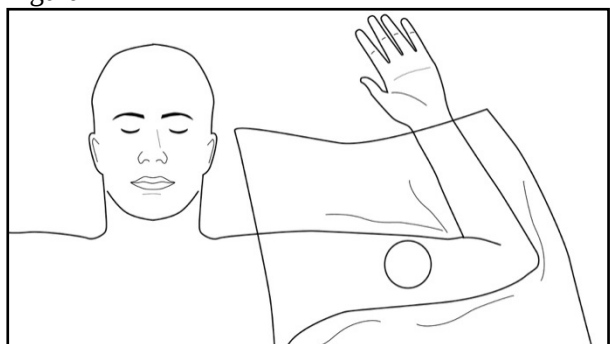
Figura 3



Pasul 3: Puneți-vă mănuși sterile și verificați funcționarea aplicatorului implantului, îndepărtând obturatorul de pe canulă și blocând-o la loc. Curățați locul de introducere cu o soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină. Nu tamponați și nu ștergeți.

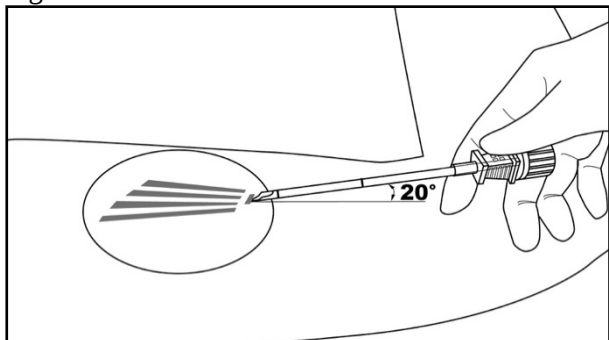
Aplicați un câmp steril cu orificiu pe brațul pacientului (Figura 4). Anesteziați zona de introducere la locul inciziei, imediat sub piele, de-a lungul canalelor de introducere trasate, injectând 5 ml de lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000. După ce ați stabilit că anestezia este adecvată și eficientă, efectuați o incizie superficială cu lungimea de 2,5-3 mm la locul marcat pentru efectuarea inciziei.

Figura 4



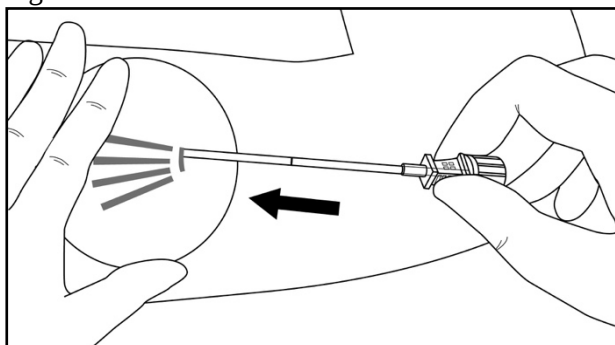
Pasul 4: Ridicați marginea deschiderii inciziei utilizând pensa cu dinte. Exerțând o mișcare de contracțiune asupra pielii, introduceți, în unghi ascuțit (nu mai mult de 20 grade), numai vârful aplicatorului în spațiul subcutanat (la o adâncime de 3-4 mm sub piele), cu marajul de oprire cu bizoul în sus de pe canulă orientat în sus și vizibil, obturatorul fiind complet blocat în canulă (Figura 5).

Figura 5



Pasul 5: Coborâți aplicatorul în poziție orizontală; ridicați pielea cu vârful aplicatorului, menținând însă canula în țesutul conjunctiv subcutanat (Figura 6).

Figura 6



Pasul 6: În timp ce ridicați, deplasați ușor înainte subcutanat aplicatorul, de-a lungul canalului marcat pe piele. Opriți imediat în momentul în care marcajul proximal de pe canulă a dispărut în incizie (Figurile 7 și 8).

Figura 7

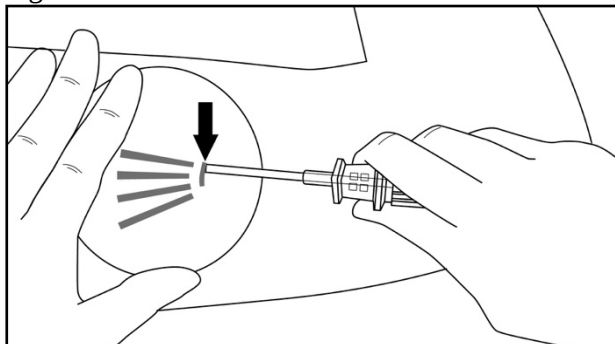
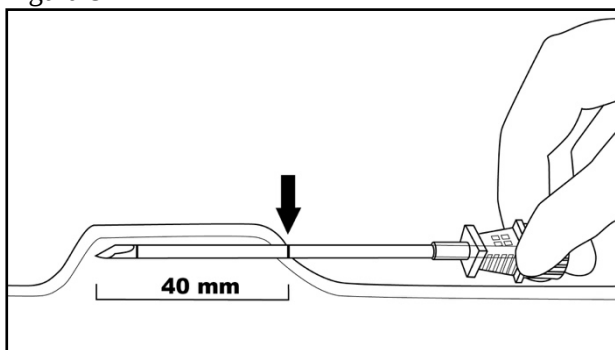


Figura 8



Pasul 7: Ținând canula în locul respectiv, deblocați obturatorul și scoateți-l. Introduceți un implant în

canulă (Figura 9), reintroduceți obturatorul și împingeți ușor obturatorul înainte (trebuie să întâmpinați o ușoară rezistență), până când linia de oprire a obturatorului este aliniată cu marcajul de oprire cu bizoul în sus, ceea ce arată că implantul este poziționat la vârful canulei (Figura 10). **Nu forțați implantul după capătul canulei cu obturator.** Dacă implantul este poziționat corect, trebuie să existe un spațiu de cel puțin 5 mm între incizie și implant.

Figura 9

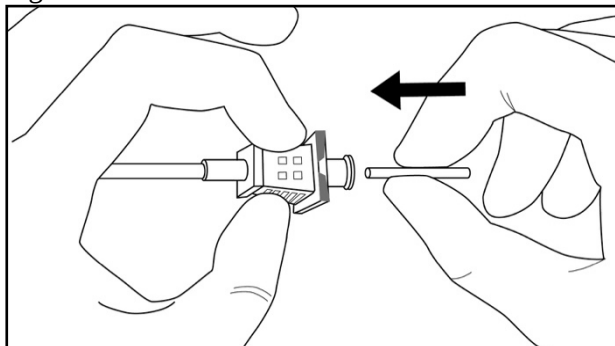
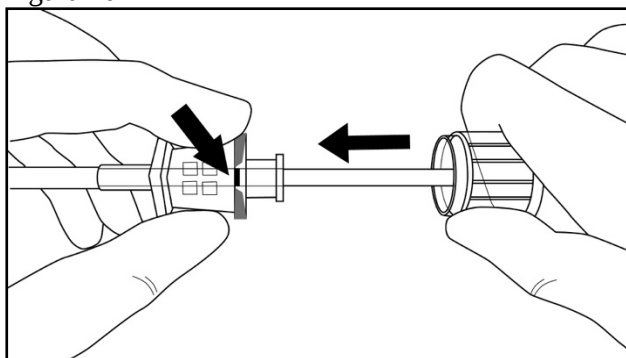


Figura 10



Pasul 8: Ținând obturatorul pe loc pe braț, retrageți canula de-a lungul obturatorului, lăsând implantul la locul respectiv (Figura 11). **Notă: Nu împingeți obturatorul.** Retrageți canula până când conectorul se află la același nivel cu obturatorul, apoi rotiți obturatorul în sens orar pentru a se bloca pe canulă (Figura 12). Retrageți aplicatorul, cu bizoul în sus, până când marcajul distal al canulei este vizibil în deschiderea inciziei (vârful ascuțit rămânând în spațiul subcutanat).

Figura 11

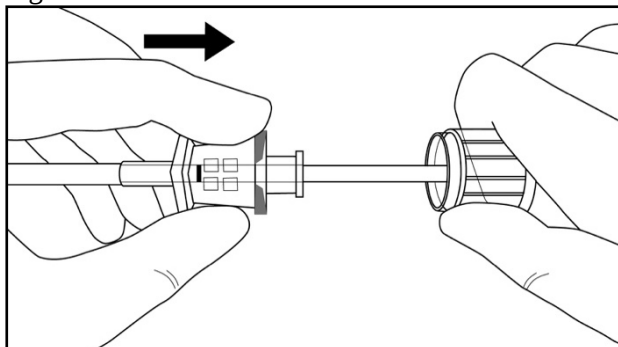
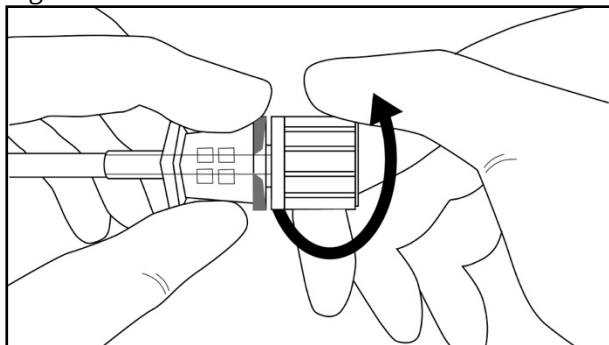
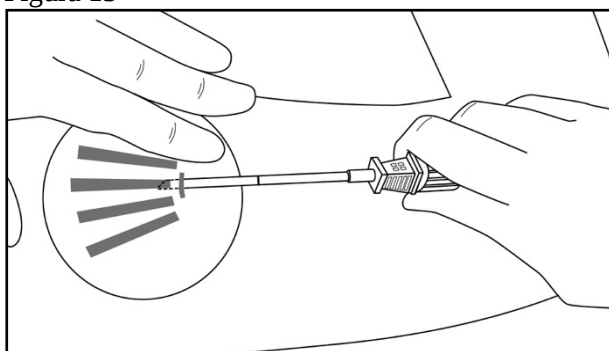


Figura 12



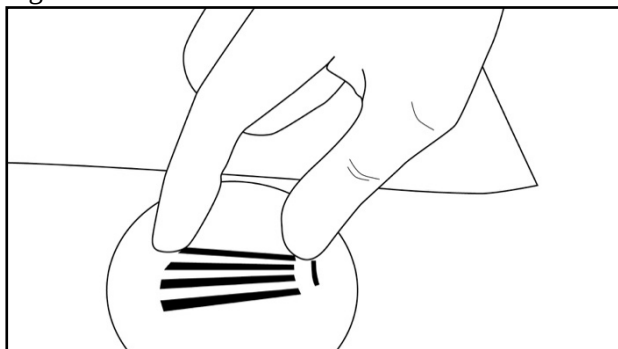
Pasul 9: Reorientați aplicatorul către marcajul următorului canal, stabilizând în același timp implantul introdus anterior cu degetul arătător, la distanță de vârful ascuțit (Figura 13). Urmăți pașii 6-9 pentru introducerea celorlalte trei implanturi prin aceeași incizie.

Figura 13



Pasul 10: Verificați prezența fiecărui implant (26,5 mm în lungime) palpând brațul pacientului imediat după introducere, după cum se arată în Figura 14. Dacă nu puteți simți fiecare dintre cele patru implanturi sau dacă nu sunteți sigur în privința prezenței acestora, utilizați alte metode pentru a confirma prezența implantului.

Figura 14



Pasul 11: Aplicați presiune la locul inciziei timp de aproximativ cinci minute, dacă este necesar. Curățați locul inciziei. Aplicați un adeziv lichid pe marginile pielii și lăsați-l să se usuce înainte de a închide incizia cu bandă adezivă subțire cu lățimea de aproximativ 6 mm (bandă de tip fluture). Aplicați un mic bandaj adeziv pe locul de introducere. Aplicați un bandaj compresiv cu compresă sterilă pentru a reduce la minim riscul de echimoză. Instruiți pacientul în privința faptului că bandajul compresiv poate fi îndepărtat după 24 ore, iar bandajul adeziv poate fi îndepărtat în 3-5 zile și instruiți-l să aplice gheață pe braț timp de 40 minute o dată la două ore în primele 24 ore, apoi la nevoie.

Pasul 12: Completați Cardul de avertizare al pacientului și înmânați-l pacientului spre păstrare. De asemenea, scanați sau introduceți în fișa medicală a pacientului detaliile procedurii de implantare. Oferiți pacientului recomandări privind îngrijirea adecvată a locului de introducere.

Instrucțiuni de localizare a implanturilor înainte de îndepărtare

Verificați localizarea implanturilor prin palpare. **Implanturile care nu pot fi palpate trebuie localizate înainte de a încerca îndepărtarea acestora.** În cazul implanturilor care nu pot fi palpate, îndepărtarea acestora trebuie efectuată sub ghidaj ecografic (după localizare). Metodele de localizare adecvate includ ecografie cu sondă liniară de înaltă frecvență (10 MHz sau mai mult) sau, în cazul în care ecografia nu oferă rezultatul scontat, imagistică prin rezonanță magnetică (RMN). Implanturile Sixmo nu sunt radioopace și nu pot fi detectate radiografic sau prin scanare CT. Intervenția chirurgicală exploratorie fără cunoașterea amplasării exacte a tuturor implanturilor este total nerecomandată.

Echipamente necesare pentru îndepărtarea Sixmo

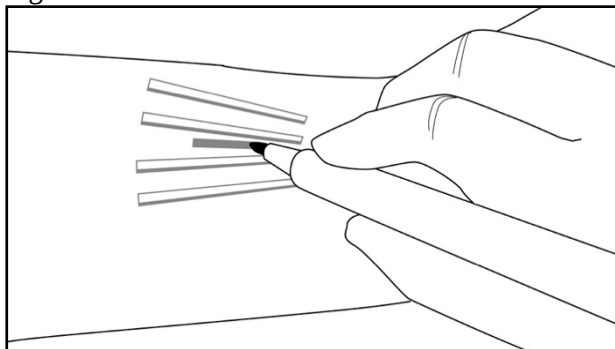
Implanturile trebuie îndepărtate în condiții aseptice pentru care sunt necesare următoarele echipamente:

- o masă de examinare pe care se va întinde pacientul
- un stativ pentru instrumente acoperit cu câmp steril
- iluminare adecvată, de exemplu o lampă frontală
- câmpuri sterile cu orificiu
- mănuși sterile din latex, fără talc
- tampon cu alcool medicinal
- marker chirurgical
- soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină
- anestezic local, de exemplu lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000
- seringă de 5 ml cu ac de calibrul 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pensă anatomică Adson cu un dinte
- pensă Mosquito
- două pense X-plant (pensă de vasectomie cu diametrul inelului 2,5 mm)
- foarfecă Iris
- port ac
- bisturiu cu lamă nr. 15
- riglă sterilă
- compresă sterilă 100×100 mm
- bandaj adeziv
- bandaj compresiv cu lățimea de aproximativ 8 cm
- fire de sutură, de exemplu Prolene™ 4-0 cu ac tăietor FS-2 (poate fi resorbabil)

Instrucțiuni pentru îndepărtarea Sixmo

Pasul 13: Pacientul trebuie să stea întins pe spate, cu brațul cu implant flexat din cot și în rotație externă, astfel încât mâna să fie poziționată în dreptul capului. Reconfirmați localizarea implanturilor prin palpare. Curățați locul de îndepărtare cu un tampon cu alcool medicinal înainte de a marca pielea. Utilizând markerul chirurgical, marcați locul implanturilor și locul inciziei. Incizia trebuie efectuată paralel cu axa brațului, între al doilea și al treilea implant, pentru a accesa spațiul subcutanat (Figura 15).

Figura 15



Pasul 14: Puneți-vă mănuși sterile. Utilizând o tehnică aseptică, puneți echipamentele sterile pe câmpul steril al stativului pentru instrumente. Curățați locul de îndepărtare cu o soluție antiseptică, de exemplu clorhexidină. Nu tamponați și nu ștergeți. Aplicați câmpul steril pe brațul pacientului. Anesteziați locul inciziei și spațiul subcutanat în care se află implanturile (de exemplu injectând 5-7 ml de lidocaină 1% cu adrenalină 1:100 000).

NOTĂ: Asigurați-vă că injectați anestezicul local profund, în centrul implanturilor; acest lucru va ridica efectiv implanturile spre piele, facilitând îndepărtarea acestora. După ce ați stabilit că anestezia este adecvată și eficientă, efectuați o incizie de 7-10 mm cu un bisturiu, paralel cu axa brațului, între al doilea și al treilea implant.

Pasul 15: Prindeți marginea pielii cu pensa anatomică Adson cu un dinte și separați țesuturile deasupra și dedesubtul implantului vizibil, utilizând o foarfecă Iris sau o pensă Mosquito curbată (Figura 16).

Prindeți partea centrală a implantului cu pensa (pensele) X-plant (Figura 17) și aplicați o tracțiune ușoară. Dacă implantul este încapsulat sau dacă observați adâncituri, utilizați bisturiul pentru a chiureta țesutul aderent, astfel încât să eliberați implantul.

Figura 16

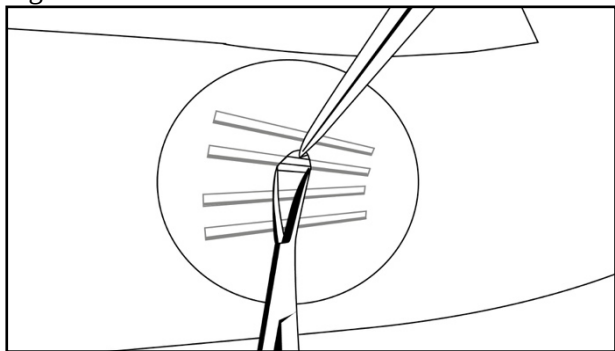
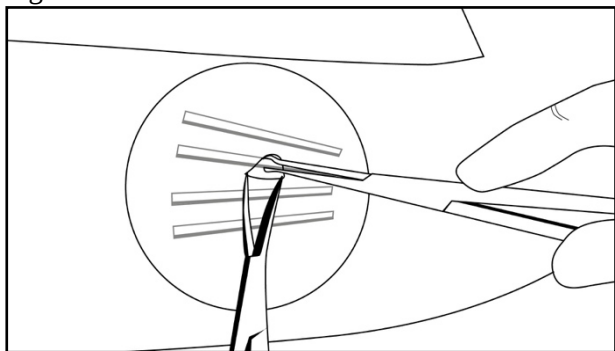


Figura 17



Pasul 16: După îndepărtarea fiecărui implant, măsurați lungimea acestuia, pentru a confirma că implantul a fost îndepărtat pe întreaga sa lungime de 26,5 mm. Urmăriți pașii 15 și 16 pentru îndepărtarea celorlalte implanturi prin aceeași incizie. Pentru îndepărtarea implanturilor prolapse sau

parțial expulzate se utilizează aceeași tehnică. Intervenția chirurgicală exploratorie fără cunoașterea amplasării exacte a tuturor implanturilor este total nerecomandată.

Pasul 17: După îndepărtarea tuturor implanturilor, curățați locul inciziei. Închideți incizia cu fire de sutură. Aplicați un bandaj adeziv pe incizie. Utilizați compresa sterilă și aplicați o ușoară presiune pe locul inciziei, timp de cinci minute, pentru a asigura hemostaza. Aplicați un bandaj compresiv cu compresă sterilă pentru a reduce la minim riscul de echimoză. Instruiți pacientul în privința faptului că bandajul compresiv poate fi îndepărtat după 24 ore, iar bandajul adeziv în 3-5 zile. Consiliați pacientul cu privire la îngrijirea aseptică adecvată a plăgii. Instruiți pacientul să aplice gheață pe braț timp de 40 minute o dată la două ore în primele 24 ore, apoi la nevoie. Programați o vizită pentru îndepărtarea firelor de sutură.

Pasul 18: Eliminarea implanturilor Sixmo trebuie efectuată în conformitate cu cerințele locale, deoarece conțin buprenorfină.

Dacă implantul (implanturile) sau fragmente ale implantului nu sunt îndepărtate în timpul unei încercări de îndepărtare, pacientului trebuie să i se efectueze o procedură de imagistică pentru localizare, imediat ce este posibil, următoarea încercare de îndepărtare fiind efectuată în aceeași zi cu localizarea. Dacă localizarea și a doua încercare de îndepărtare nu sunt efectuate în aceeași zi cu prima încercare de îndepărtare, plaga trebuie închisă cu fire de sutură în intervalul de așteptare.