

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Sixmo 74,2 mg implantát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý implantát obsahuje buprenorfín hydrochlorid zodpovedajúci 74,2 mg buprenorfínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Implantát

Biely/sfarbený dobiela až bledo žltý implantát v tvare tyčinky s dĺžkou 26,5 mm a priemerom 2,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sixmo je indikovaný na substitučnú liečbu závislosti na opioidoch u klinicky stabilných dospelých pacientov, ktorí nepotrebujú viac než 8 mg/denne sublingválneho buprenorfínu, v rámci medicínskej, sociálnej a psychologickej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí prebiehať pod dohľadom odborného zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami v liečbe závislosti (adikcie) na opioidoch. Vloženie a vybratie implantátu musí vykonávať lekár, ktorý je kompetentný na poskytovanie menších chirurgických zákrokov a bol vyškolený a získal certifikát na vykonávanie zákroku zavedenia a vybratia implantátu. Počas liečby sú vhodné bezpečnostné opatrenia, ako je sledovanie pacienta pri kontrolných návštevách podľa jeho individuálnych potrieb a klinického posúdenia ošetrojúceho lekára.

Pacienti, ktorí boli predtým liečení sublingválnym buprenorfínom alebo sublingválnym buprenorfínom + naloxónom musia byť na stabilnej dávke v rozsahu 2 až 8 mg/denne počas aspoň 30 dní a odborným zdravotníckym pracovníkom považovaní za klinicky stabilizovaných.

Nasledujúce faktory je potrebné zvážiť pri určovaní klinickej stability a vhodnosti liečby implantátom Sixmo:

- dĺžku obdobia bez zneužívania opioidov
- stabilné životné podmienky
- účasť na štruktúrovanej aktivite/zamestnanie
- konzistentnosť pri účasti na odporúčanej behaviorálnej liečbe/programe skupinovej podpory
- konzistentnosť pri dodržiavaní požadovaných kontrol v klinickom zariadení
- minimálna alebo žiadna túžba alebo potreba zneužívania opioidov
- obdobie bez epizód hospitalizácií (závislosť alebo problémy duševného zdravia), návštev pohotovosti alebo krízových intervencií
- systém sociálnej podpory

Dávkovanie

Sixmo sa má používať iba u pacientov, ktorí tolerujú opioidy. Každá dávka pozostáva zo štyroch implantátov, na subkutánne zavedenie do vnútornej strany hornej časti ramena. Implantáty majú byť zavedené na obdobie 6 mesiacov liečby a poskytovať neprerušené podávanie buprenorfinu. Na konci šiesteho mesiaca liečby sa odstraňujú.

Liečba

Sublingválny buprenorfin má byť vysadený 12 až 24 hodín pred subkutánnym zavedením implantátov.

Kritériá na používanie doplnkového sublingválneho buprenorfinu

Je možné, že určitá podskupina pacientov si môže vyžadovať príležitostné doplnkové podávanie sublingválneho buprenorfinu, aby sa dosiahla plná kontrola nad abstinenčnými príznakmi a závislosťou, napr. v časoch osobnej krízy alebo stresu.

Podanie dodatočných sublingválnych dávok buprenorfinu má lekár zvážiť, ak:

- pacient pociťuje abstinenčné príznaky, napr. potenie, lakrimáciu, zívanie, nevoľnosť, vracanie, tachykardiu, hypertenziu, piloerekciu, rozšírené zrenice,
- v prípade pacientom hláseného používania heroínu, iných opioidov alebo pociťovania závislosti a/alebo na opioidy pozitívnych vzoriek moču.

Hoci si niektorí pacienti môžu vyžadovať príležitostné doplnkové podávanie buprenorfinu, nemali by sa im predpisovať lieky obsahujúce sublingválny buprenorfin na používanie podľa potreby. Pacientov, ktorí majú pocit, že potrebujú doplnkové dávkovanie je namiesto toho potrebné pohotovo vyšetriť a posúdiť ich stav.

Kritériá na ukončenie liečby

Ošetrojúci lekár má zvážiť odstránenie implantátu, ak:

- pacient pociťuje závažné alebo netolerovateľné vedľajšie účinky (vrátane závažnej reakcie z náhleho vysadenia),
- sa objavia príznaky intoxikácie alebo predávkovania (mióza, cyanóza pier, sedácia, bradykardia, hypotenzia, respiračná depresia),
- pacient pociťuje nedostatok účinnosti, potvrdený pretrvávajúcimi abstinenčnými príznakmi, ktoré si vyžadujú opakovanú liečbu sublingválnym buprenorfinom.

Ukončenie liečby

Pacienti, ktorí ukončia liečbu Sixmom, majú prejsť späť na predchádzajúcu dávku sublingválneho buprenorfinu do 12 až 24 hodín po vybratí implantátov (t.j. dávku, z ktorej prešli pred začatím liečbou Sixmom). Očakáva sa, že po ukončení liečby Sixmom bude niekoľko dní trvať disociácia buprenorfinu od μ -opioidových receptorov, čím sa zabráni abstinenčným príznakom bezprostredne po vybratí implantátov.

Obnovenie liečby

Ak je na konci prvého šesťmesačného liečebného cyklu potrebné pokračovanie v liečbe, môže sa po vybratí starých implantátov podať nová skupina 4 implantátov pre jeden ďalší šesťmesačný liečebný cyklus. Skúsenosti s druhým liečebným cyklom sú obmedzené. Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s opakovanou implantáciou trvajúcou dlhšie ako 12 mesiacov. Implantáty sa majú zavádzať do vnútornej strany hornej časti opačného ramena, aby sa našlo vhodné miesto zavedenia, má sa postupovať podľa krokov na zavedenie uvedených nižšie.,.

Implantáty na opakovanú liečbu sa majú zaviesť subkutánne čo najskôr po vybratí predchádzajúcich implantátov, najlepšie v rovnaký deň. Ak sa implantáty na opakovanú liečbu nezavedú v rovnaký deň, ako sa odstraňujú predchádzajúce implantáty, majú byť jednotlivcom podávané pevné dávky sublingválneho buprenorfinu v množstve 2 až 8 mg/denne ako je klinicky indikované, až kým nedôjde k opakovanej liečbe. Sublingválny buprenorfin sa má vysadiť 12 až 24 hodín pred zavedením štyroch implantátov Sixmo.

Po jednom subkutánnom zavedení do každého ramena (celkovo dva liečebné cykly), má väčšina pacientov prejsť späť na prechádzajúcu dávku sublingválneho buprenorfinu (t.j. dávka, z ktorej prešli na liečbu Sixmom) na pokračovanie v liečbe. Pre Sixmo neexistujú nad rámec dvoch liečebných cyklov žiadne potenciálne údaje a so zavedením implantátov do iných miest v ramene, iných miest ako rameno ani opätovnom zavedení do predtým použitých miest, nie sú žiadne skúsenosti.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Klinické štúdie so Sixmom nezahŕňali pacientov vo veku nad 65 rokov, a preto sa použitie produktu v tejto populácii neodporúča. Účinnosť a bezpečnosť buprenorfinu u starších pacientov > 65 rokov nebola stanovená. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Pretože hladiny buprenorfinu nie je možné počas liečby upravovať, Sixmo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) (časti 4.3, 4.4 a 5.2). Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A a B) majú byť sledovaní z hľadiska znakov a príznakov toxicity alebo predávkovania spôsobeného zvýšenými hladinami buprenorfinu (mióza, cyanóza pier, sedácia, bradykardia, hypotenzia, respiračná depresia). Pacienti, u ktorých sa vyvinie porucha funkcie pečene počas liečby Sixmom, majú byť sledovaní z hľadiska znakov a príznakov toxicity alebo predávkovania.

V prípade, že sú pozorované príznaky z toxicity alebo predávkovania, vyžaduje sa odstránenie implantátov a prechod na liek, ktorý umožňuje úpravu dávky.

Porucha funkcie obličiek

Renálna eliminácia zohráva (približne 30%) v celkovom klírense buprenorfinu a plazmatické koncentrácie buprenorfinu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek zvýšené.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky pri použití implantátov Sixmo. Pri dávkovaní lieku pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Sixma u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Sixmo sa nemá používať u detí vo veku od 12 do menej ako 18 rokov, pretože nepredstavuje významný terapeutický prínos v porovnaní s existujúcimi liečbami.

Použitie Sixma sa netýka detí od narodenia do veku menej ako 12 rokov v indikácii substituenej liečby závislosti na opioidoch, pretože táto sa v špecifikovanej pediatickej populácii nevyskytuje.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie

Príprava pre manipuláciu alebo podávanie implantátov s liečivým prípravkom

- Zavedenie a vybratie implantátov by sa malo uskutočňovať za aseptických podmienok.
- Pacient by mal byť schopný ležať na chrbte.
- Odporúča sa, aby odborný zdravotnícky pracovník počas celého zákroku zavádzania implantátu sedel, aby bolo možné zboku jasne vidieť miesto zavedenia a pohyb ihly pod kožou. Zákrok by mal vykonávať iba odborný zdravotnícky pracovník, ktorý je kompetentný na vykonávanie menších chirurgických zákrokov a je vyškolený na zavedenie Sixma, pričom použije iba aplikátor implantátu s odporúčaným dostupným lokálnym anestetikom.
- Na zavedenie všetkých štyroch implantátov sa používa iba jeden aplikátor.
- Berte na vedomie, že na klinike, kde sa vykonáva zavedenie a vybratie Sixma, musia byť k dispozícii ultrazvukové zariadenie a zariadenie na vykonanie zobrazenia magnetickou rezonanciou (MRI).
- Pacientom, ktorí majú vyšetrenie MR kontraindikované, implantát nesmie byť zavedený.

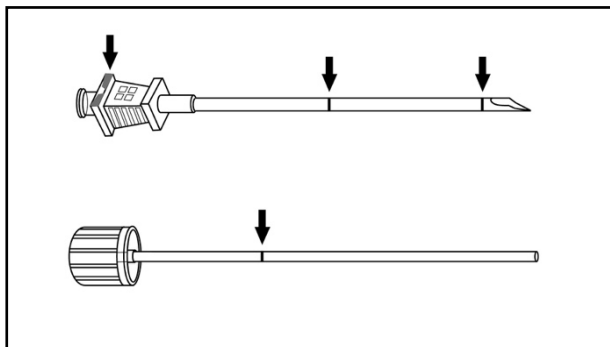
Vybavenie pre subkutánne zavedenie Sixma

Na zavedenie implantátu za aseptických podmienok je potrebné nasledujúce vybavenie:

- vyšetrovací stôl, na ktorom môže pacient ležať
- stojan na nástroje zakrytý sterilným rúškom
- adekvátne osvetlenie ako čelová lampa
- sterilné rúško s otvorom
- latexové, nepudrované sterilné rukavice
- tampón napustený alkoholom
- chirurgický značkovač
- antiseptický roztok ako je chlórhexidín
- lokálne anestetikum ako 1 % lidokaín s adrenalinom 1:100 000
- 5 ml striekačka s ihlou 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- chirurgická pinzeta Adson s jedným zúbkom
- skalpelová čepeľ č. 15
- tenká adhezívna páska so šírkou približne 6 mm (motýľovitá páska)
- sterilná gáza s rozmermi 100×100 mm
- adhezívne obvazy
- tlakový obväz so šírkou približne 8 cm
- tekuté lepidlo
- 4 implantáty Sixmo
- 1 aplikátor implantátu

Aplikátor implantátu (jednorazový) a jeho súčasti sú zobrazené na obrázku 1.

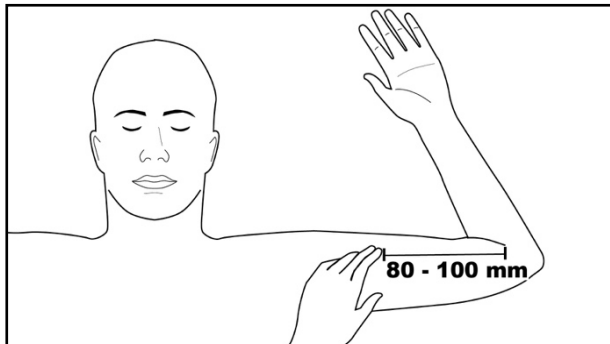
Obrázok 1



Pokyny pre subkutánne zavedenie Sixma

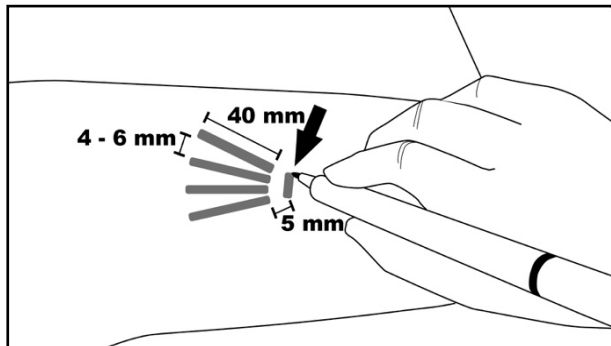
Krok 1: Pacient má ležať na chrbte, s príslušnou rukou zohnutou v lakti a vytočenou von, aby sa dlaň nachádzala vedľa hlavy. Identifikujte miesto zavedenia, ktoré je na vnútornej strane hornej časti ramena, približne 80 až 100 mm (8 až 10 cm) nad epicondylus medialis, v ryhe medzi bicepsovým a tricepsovým svalom. Keď pacienta necháte ohnúť bicepsový sval, môže to uľahčiť identifikovať toto miesto (obrázok 2).

Obrázok 2



Krok 2: Miesto zavedenia implantátu vyčistite tampónom napusteným alkoholom a označte chirurgickým značkovačom. Implantáty sa zavedú cez malý subkutánný rez veľkosti 2,5 až 3 mm. Označte priechody kanálov, kde sa zavedie každý implantát tak, že nakreslíte 4 čiary – pričom každá bude 40 mm dlhá. Implantáty sa umiestnia v tesnom vejárovitom usporiadaní 4 až 6 mm od seba tak, aby sa vejár otváral smerom k ramenu (obrázok 3).

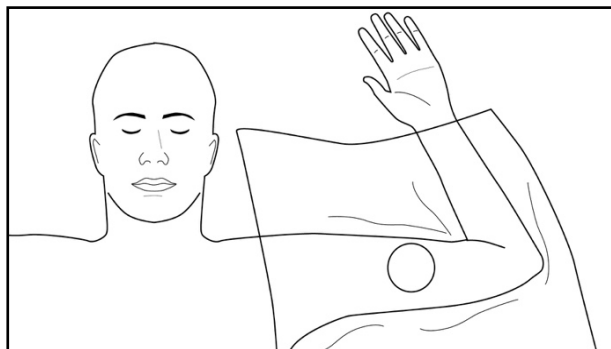
Obrázok 3



Krok 3: Oblečte si sterilné rukavice a skontrolujte funkciu aplikátora implantátu tak, že odstránite obturátor z kanyly a znovu ho nasadíte a zaistíte. Miesto zavedenia vyčistite antiseptickým roztokom, napríklad chlórhexidínom. Neosušajte ani neutierajte.

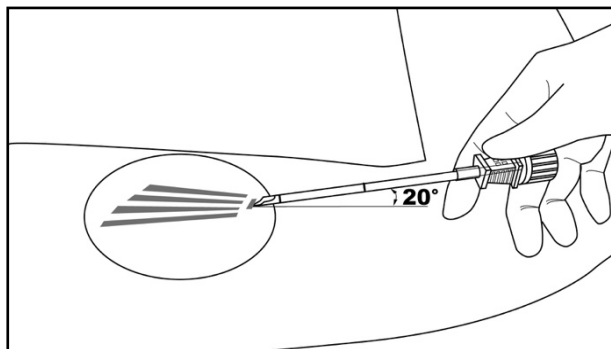
Na pacientovo rameno aplikujte sterilné rúško s otvorom (obrázok 4). Miesto zavedenia znecitlivte v mieste rezu a hneď pod kožou pozdĺž plánovaných zavádzacích kanálov tak, že vstreknete 5 ml lidokaínu 1% s adrenalínom 1:100 000. Po overení, že je znecitlivenie adekvátne a účinné, vytvorte plytký rez s dĺžkou 2,5 mm až 3 mm na označení miesta rezu.

Obrázok 4



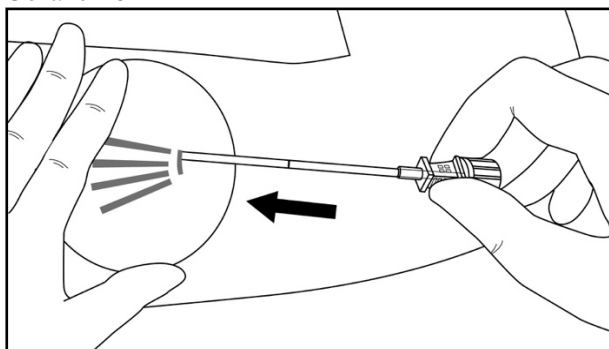
Krok 4: Zdvihnite okraj otvoru rezu pinzetou so zúbkom. Pri súbežnom vyvíjaní protiľahu k pokožke zaveďte pri ostrom uhle (nie väčšom ako 20 stupňov) iba hrot aplikátora do subkutánneho priestoru (do hĺbky 3 až 4 mm pod kožu), so značkou zastavenia na zošíkmenom hornom okraji nástavca kanyly smerujúcou nahor a viditeľnou. Obturátor musí byť úplne zaistený do kanyly (obrázok 5).

Obrázok 5



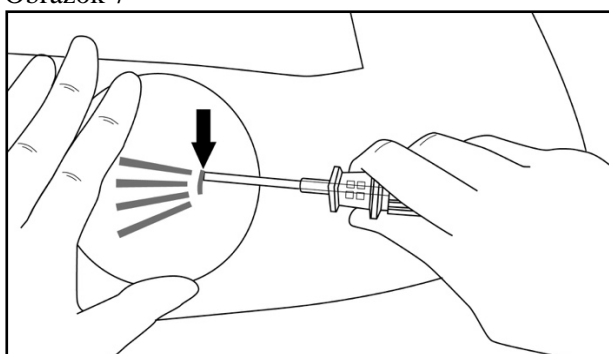
Krok 5: Sklopte aplikátor do horizontálnej polohy; jeho hrotom zdvihnite kožu, ale kanylu nechajte v subkutánnom spojivovom tkanive (obrázok 6).

Obrázok 6

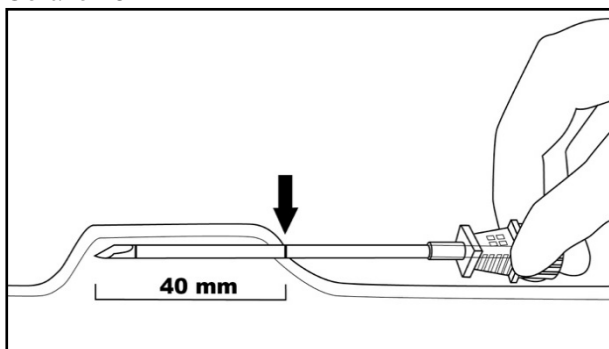


Krok 6: Aplikátor za súčasného zdvíhania posúvajte subkutánne pozdĺž označenia kanála na koži. Hneď ako sa značka proximálneho konca kanyly skryje v reze prestaňte (obrázky 7 a 8).

Obrázok 7

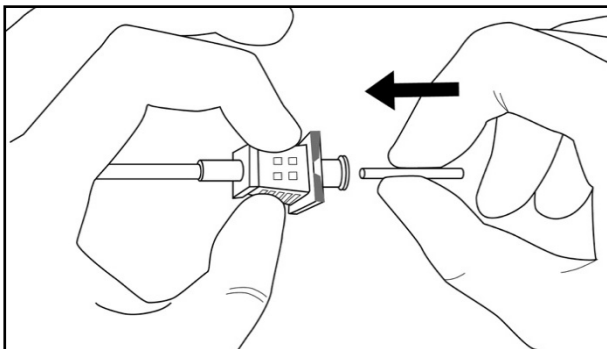


Obrázok 8

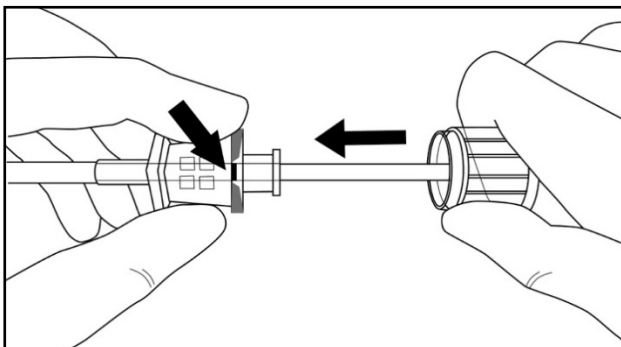


Krok 7: Pri súčasnom držaní kanyly na mieste, odistite a odstráňte obturátor. Zaveďte jeden implantát do kanyly (obrázok 9), znovu vložte obturátor a jemne tlačte obturátor dopredu (má byť cítiť mierny odpor), až kým nebude značka zastavenia obturátora vyrovnaná so značkou zastavenia na skosenom hornom okraji nástavca kanyly, ktorá indikuje, že implantát je umiestnený v hrote kanyly (obrázok 10). **Implantát netlačte silou za koniec kanyly s obturátorom.** Keď je implantát správne umiestnený, medzi rezom a implantátom musí byť minimálne 5 mm.

Obrázok 9

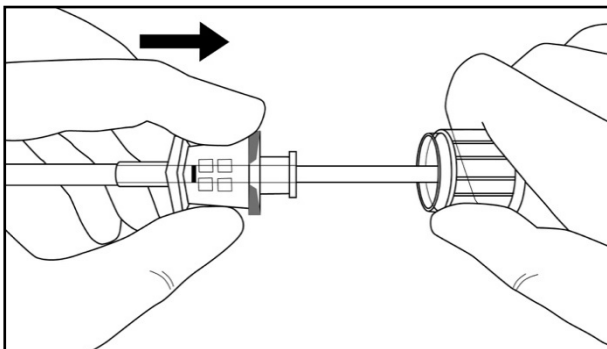


Obrázok 10

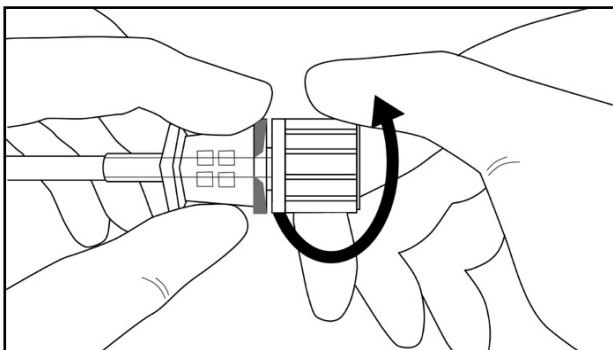


Krok 8: Kým budete držať obturátor na svojom mieste na ramene, vytiahnite kanylu pozdĺž obturátora, pričom implantát ponechajte na svojom mieste (obrázok 11). **Poznámka: Obturátor netlačte.** Vytiahnite kanylu, až kým sa hrdlo nezarovná s obturátorom, potom otočte obturátor v smere hodinových ručičiek, aby sa zaistil na kanyle (obrázok 12). Zošikmením smerom nahor vysuňte aplikátor, až kým na otvore rezu nebude viditeľná distálna značka kanyly (ostrý hrot zostane v subkutánnom priestore).

Obrázok 11

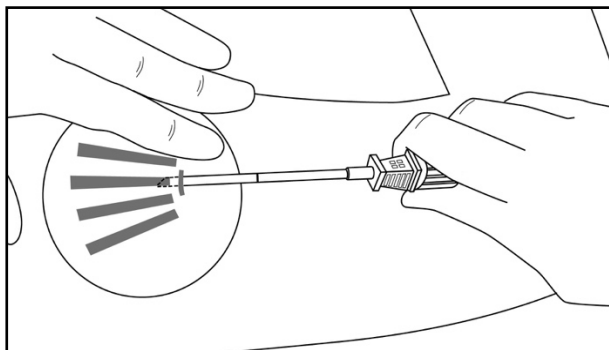


Obrázok 12



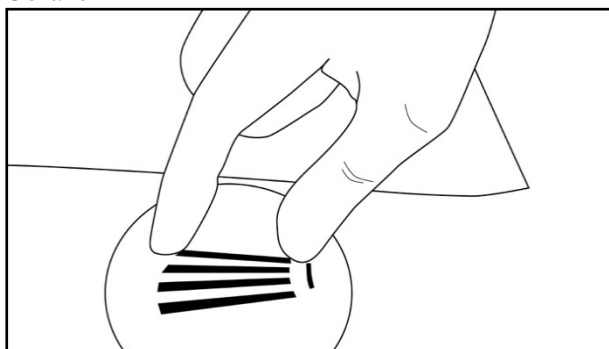
Krok 9: Znovu nasmerujte aplikátor k značke ďalšieho kanála, zatiaľ čo stabilizujete predtým vložený implantát ukazovák, preč od ostrého hrotu (obrázok 13). Postupujte podľa krokov 6 až 9 na zavedenie troch zvyšných implantátov cez rovnaký rez.

Obrázok 13



Krok 10: Bezprostredne po zavedení overte prítomnosť každého implantátu (s dĺžkou 26,5 mm) pohmatom pacientovho ramena, ako znázorňuje obrázok 14. Ak necítite všetky štyri implantáty, alebo máte pochybnosti o ich prítomnosti, použite na ich potvrdenie prítomnosti iné metódy.

Obrázok 14



Krok 11: V prípade potreby aplikujte na miesto rezu tlak asi päť minút. Vyčistite miesto rezu. Na okraje kože aplikujte lepidlo a nechajte ho zaschnúť a až potom uzatvorte rez tenkým prúžkom adhezívnej náplaste so šírkou približne 6 mm (motýlikovitá náplast'). Na miesto zavedenia umiestnite malý adhezívny obväz. Na minimalizáciu vzniku modrín aplikujte tlakový obväz so sterilnou gázou. Pacientovi povedzte, že tlakový obväz si môže po 24 hodinách odstrániť a adhezívny obväz si môže odstrániť o tri až päť dní a počas prvých 24 hodín si podľa potreby môže na rameno priložiť každé dve hodiny na 40 minút ľadový obklad.

Krok 12: Vyplňte kartu pre pacienta a dajte ju pacientovi, aby si ju uschoval. Do zdravotnej dokumentácie pacienta tiež oskenujte alebo zadajte informácie o implantačnom zákroku. Pacientovi poskytnite informácie o tom, ako správne ošetrovať miesto zavedenia.

Pokyny pre lokalizáciu implantátov pred vybratím

Overte si umiestnenie implantátov pohmatom. **Implantáty, ktoré nie je možné nahmatať, sa musia pred pokusom o odstránenie najprv lokalizovať.** V prípade implantátov, ktoré nie je možné nahmatať, je potrebné vybratie uskutočniť za navádzania ultrazvukom (po ich lokalizácii). Vhodná metóda na zistenie umiestnenia je ultrazvuk s transduktorom vysokofrekvenčného lineárneho poľa (s frekvenciou 10 Mhz alebo vyššou) alebo v prípade, že ultrazvuk nebude úspešný, vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR). Implantáty Sixmo prepúšťajú žiarenie a nie sú na röntgenových snímkoch alebo skenoch CT viditeľné. Exploratívny chirurgický zákrok bez znalosti presného umiestnenia všetkých implantátov sa rozhodne neodporúča (pozri časť 4.4).

Vybavenie pre odstránenie Sixma

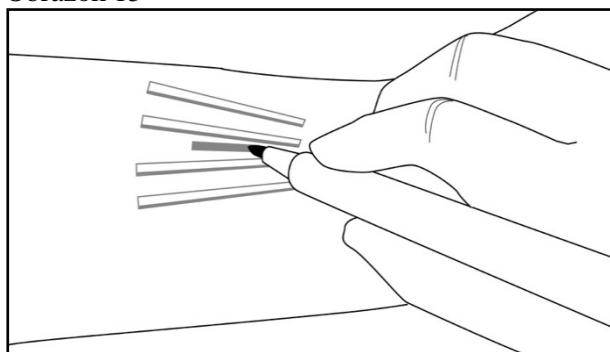
Implantáty sa majú vyberať za aseptických podmienok, pričom je potrebné nasledujúce vybavenie:

- vyšetrovací stôl, na ktorom môže pacient ležať
- stojan na nástroje zakrytý sterilným rúškom
- adekvátne osvetlenie ako čelová lampa
- sterilné rúška s otvorom
- latexové, nepudrované, sterilné rukavice
- tampón napustený alkoholom
- chirurgický značkovač
- antiseptický roztok ako je chlórhexidín
- lokálne anestetikum ako 1 % lidokaín s adrenalínom 1:100 000
- 5 ml striekačka s ihlou 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- tkanivová pinzeta Adson s jedným zubkom
- peán Mosquito
- dve svorky X-plant (vazektomické fixačné svorky s priemerom prstenca 2,5 mm)
- irisové nožnice
- ihelec
- skalpelová čepeľ č. 15
- sterilné pravítko
- sterilná gáza s rozmermi 100×100 mm
- adhezívny obvaz
- tlakový obvaz so šírkou približne 8 cm
- chirurgické nite ako 4-0 Prolene™ s rezacou ihlou FS-2 (môžu byť absorbovateľné)

Pokyny pre odstránenie Sixma

Krok 13: Pacient má ležať na chrbte, s rukou, do ktorej sa má zaviest' implantát, zohnutou v lakti a vytočenou von, aby sa dlaň nachádzala vedľa hlavy. Znovu si overte umiestnenie implantátov pohmatom. Očistite miesto odstraňovania implantátov tampónom napusteným alkoholom pred označením kože. Chirurgickým značkovačom označte umiestnenie implantátov a rezu. Rez by sa mal vykonať paralelne s osou ramena, medzi druhým a tretím implantátom, aby sa získal prístup do subkutánneho priestoru (obrázok 15).

Obrázok 15



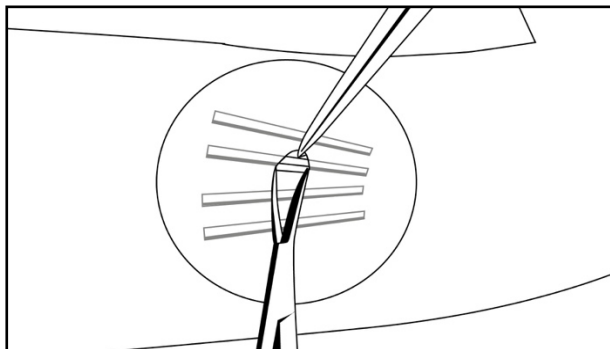
Krok 14: Nasadte si sterilné rukavice. Použitím aseptickkej techniky umiestnite sterilné vybavenie do sterilného poľa stojana na inštrumenty. Miesto vyberania implantátov vyčistite antiseptickým roztokom, napríklad chlórhexidínom. Neosušajte ani neutierajte. Na pacientovo rameno aplikujte sterilné rúško. Miesto rezu a subkutánny priestor obsahujúci implantáty znecitlivte (napríklad vstreknutím 5 až 7 ml 1% lidokaínu s adrenalínom 1:100 000).

POZNÁMKA: Vstreknite lokálne anestetikum hlboko do stredu medzi implantáty, tým sa implantáty efektívne zdvihnú smerom ku koži, čím sa uľahčí odstránenie implantátov. Po overení, že je anestézia dostatočná a účinná, vykonajte skalpelom rez s dĺžkou 7 až 10 mm, rovnobežne s osou ramena, medzi druhým a tretím implantátom.

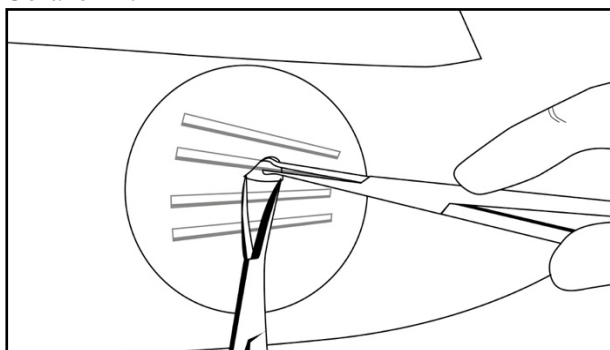
Krok 15: Uchopte okraj kože chirurgickou pinzetou Adson s jedným zúbkom a oddeľte tkanivo nad a pod viditeľným implantátom, pričom použite irisové nožnice alebo zahnutý peán Mosquito (obrázok 16).

Uchopte stred implantátu pomocou svoriek X-plant (obrázok 17) a jemne potiahnite. Ak je implantát zapuzdrený, alebo uvidíte malú jamku, použite na orezanie priliehajúceho tkaniva skalpel, aby ste implantát uvoľnili.

Obrázok 16



Obrázok 17



Krok 16: Po odstránení každého implantátu odmeraním jeho dĺžky overte, či bol odstránený celý implantát, dĺžky 26,5 mm. Postupujte podľa krokov 15 až 16 na odstránenie zvyšných implantátov cez rovnaký rez. Rovnaká technika sa používa na odstránenie prečnievajúcich alebo čiastočne vypudených implantátov. Rozhodne sa neodporúča exploratívny chirurgický zákrok bez znalosti presného umiestnenia všetkých implantátov (pozri časť 4.4).

Krok 17: Po odstránení všetkých implantátov vyčistite miesto rezu. Rez uzavrite stehmi. Na rez umiestnite adhezívny obväz. Aby ste zabezpečili hemostázu na miesto rezu priložte sterilnú gázu a jemne pritlačte päť minút. Na minimalizáciu vzniku modrín priložte tlakový obväz so sterilnou gázou. Pacientovi povedzte, že tlakový obväz si môže po 24 hodinách odstrániť a adhezívny obväz si môže odstrániť o tri až päť dní. Pacienta poučte o správnej asepticknej starostlivosti o ranu. Pacientovi povedzte, že počas prvých 24 hodín si podľa potreby môže na rameno priložiť každé dve hodiny na 40 minút ľadový obklad. Naplánujte kontrolu, na ktorej mu budú vybraté stehy.

Krok 18: Likvidácia implantátov by sa mala uskutočňovať v súlade s miestnymi požiadavkami, pretože obsahuje buprenorfín.

Ak sa implantáty alebo časti implantátov počas pokusu o ich vybratie neodstránia, pacient musí podstúpiť zobrazovacie vyšetrenie na lokalizáciu. Následný pokus o odstránenie má byť vykonaný v rovnaký deň ako lokalizácia. Ak sa lokalizácia a druhý pokus o odstránenie nevykonajú v rovnaký deň, ako prvý pokus o odstránenie, rana sa musí predbežne zatvoriť stehmi.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná respiračná nedostatočnosť.

Závažná porucha funkcie pečene.

Akútny alkoholizmus alebo delirium tremens (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie antagonistov opioidov (naltrexón, nalmefén) na liečbu alkoholovej alebo závislosti na opioidoch (pozri časť 4.5).

Pacienti s históriou tvorby keloidných alebo hypertrofických jaziev by nemali podstupovať subkutánne zavedenie implantátov (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí majú kontraindikácie na vykonanie vyšetrenia MR.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie liečby

Pacienti môžu pociťovať ospalosť, hlavne prvý týždeň po zavedení implantátov a mali by byť na to upozornení (pozri časť 4.7).

Miesto zavedenia by sa malo jeden týždeň po zavedení implantátu skontrolovať a následne kontrolovať pravidelne z hľadiska príznakov infekcie alebo iných problémov s hojením rany, vrátane náznakov vypudenia implantátu z kože, ako aj nesprávneho používania alebo zneužívania.

Odporúčaný harmonogram kontrol pre väčšinu pacientov predstavuje frekvenciu menej ako raz mesačne s cieľom pokračujúceho poradenstva a psychosociálnej podpory.

Závažné komplikácie súvisiace so zavádzaním a vyberaním implantátov

Zriedkavé, ale závažné komplikácie vrátane poškodenia nervov a migrácie, spôsobujúce embóliu a smrť môžu byť spôsobené nesprávnym zavedením implantátov do hornej časti ramena (pozri časť 4.8). K ďalším komplikáciám môžu patriť lokálna migrácia, protrúzia, expulzia a poškodenie implantátu po zavedení alebo počas vyberania. Na vybratie implantátu u ktorého došlo k migrácii, je potrebný chirurgický zákrok.

Subkutánne zavedenie je potrebné pohmatom overiť, z dôvodu správneho umiestnenia. Ak sa implantáty umiestnia príliš hlboko (intramuskulárne alebo do fascie) pri zavádzaní alebo odstraňovaní to môže viesť k poškodeniu nervov alebo ciev.

Infekcie sa môžu vyskytovať na mieste zavedenia alebo odstránenia implantátu. Nadmerné prehmätávanie krátko po zavedení implantátov môže zvýšiť pravdepodobnosť infekcie. Pri nesprávnom vybratí hrozí riziko infekcie v mieste implantácie a poškodenie implantátu.

V zriedkavých prípadoch nebolo možné implantáty ani časti implantátov lokalizovať, a preto neboli vybraté (pozri časť 4.2).

Vypudenie implantátu

Ak po zavedení dôjde k spontánnemu vypudeniu implantátu, je potrebné vykonať nasledujúce kroky:

- Je potrebné naplánovať vyšetrenie pacienta, aby sa čo najskôr vrátil k odbornému zdravotnému pracovníkovi, ktorý vykonal zavedenie implantátu.
- Pacienta je potrebné poučiť, aby implantát vložil do skleneného pohára s uzáverom, odložil ho bezpečne mimo prístupu ostatných, hlavne detí a doniesol ho odbornému zdravotnému pracovníkovi na posúdenie, či bol vypudený celý implantát.
Buprenorfín môže spôsobiť závažnú, prípadne smrteľnú respiračnú depresiu u detí, ktoré mu boli náhodne vystavené.
- Ak pacient vráti vypudený implantát, má sa zmerať, aby sa overilo, či bol vypudený celý (dĺžka 26,5 mm).
- Miesto rezu je potrebné skontrolovať z hľadiska infekcie. Ak je infikované, má sa vhodne

- ošetriť a zhodnotiť, či sa musia odstrániť zvyšné implantáty.
- Ak vypudený implantát nie je neporušený, odborný zdravotnícky pracovník musí prehmatať miesto zavedenia implantátu, aby identifikoval umiestnenie prípadnej zvyšnej časti implantátu. Zvyšná časť implantátu sa musí odstrániť pomocou techník uvedených v časti 4.2.
- Ak nie je možné nahmatať zvyšnú časť implantátu, musí sa vykonať ultrazvukové alebo MR vyšetrenie podľa techník uvedených v časti 4.2.
- Odborný zdravotnícky pracovník musí dôsledne monitorovať pacienta, až kým sa implantát nevymení, aby sa posúdili prípadné symptómy z vysadenia alebo iné klinické indikátory naznačujúce, že môže byť potrebný doplnkový sublingválny buprenorfin.
- Náhradný implantát(-y) by sa mali zaviesť do implantátov *in situ* do rovnakého ramena buď mediálne alebo laterálne. Alternatívne sa implantát(-y) môže zavádzať do protiľahlého ramena.

Nesprávne použitie a zneužitie

Buprenorfin má potenciál byť zneužívaný a je náchylný na kriminálne zneužitie. Sixmo je vyrábaný v liekovej forme, ktorá má nezákonnému použitiu a zneužitiu zabrániť. Napriek tomu je možné z implantátu extrahovať buprenorfin. Pri určovaní, či je Sixmo vhodný pre pacienta by sa mali tieto riziká a stabilita pacienta v liečbe závislosti na opioidoch zväžiť.

Zneužívanie buprenorfinu predstavuje riziko predávkovania a smrti. Toto riziko je zvýšené pri súbežnom zneužívaní buprenorfinu a alkoholu a iných látok, hlavne benzodiazepínov. Všetci pacienti, ktorí dostali Sixmo, musia byť monitorovaní z hľadiska podmienok naznačujúcich odklon od správneho použitia, alebo progresie závislosti na opioidoch a návykového správania naznačujúceho potrebu intenzívnejšej a štruktúrovanej liečby používania látok.

Závislosť

Buprenorfin je čiastočným agonistom na μ (μ)-opioidovom receptore a chronické podávanie vytvára závislosť opioidového typu. Štúdie na zvieratách, ako aj klinické skúsenosti preukázali, že buprenorfin môže vyvolávať závislosť, ale na nižšej úrovni ako plný agonista, napr. morfin.

Ak sa implantáty sa pri odstraňovaní nenahrádzajú okamžite, pacienti majú byť podľa klinickej indikácie, kým sa neobnoví liečba Sixmom, udržiavaní na sublingválnom buprenorfíne (2 až 8 mg/denne). Pacienti, ktorí si zvolia ukončiť liečbu Sixmom, majú byť monitorovaní kvôli abstinenčnému syndrómu, s ohľadom na používanie znižujúcej sa dávky sublingválneho buprenorfinu.

Zhoršenie syndrómu z vysadenia opioidov.

Vlastnosti buprenorfinu ako čiastočného opioidového agonistu môžu zhoršiť prejavy a príznaky z vysadenia opioidov u osôb, ktoré sú momentálne závislé od úplných opioidových agonistov – heroínu, morfinu alebo metadonu – predtým, ako odznejú účinky úplných opioidových agonistov. Pred vložením implantátov overte, či pacienti ukončili náležité úvodné obdobie so sublingválnym buprenorfínom alebo buprenorfínom/naloxónom, alebo sú už klinicky stabilní na buprenorfíne alebo buprenorfíne/naloxóne (pozri časť 4.2).

Respiračná depresia a depresia centrálnej nervovej sústavy (CNS)

Bolo hlásených niekoľko prípadov smrti spôsobenej respiračnou depresiou počas liečby buprenorfínom, hlavne, keď sa buprenorfin používal v kombinácii s benzodiazepínmi (pozri časť 4.5) alebo keď sa buprenorfin nepoužíval podľa písomných informácií. Úmrtia boli hlásené v súvislosti so súbežným podaním buprenorfinu a iných utlmujúcich prostriedkov, napríklad alkoholu, gabapentínoidov (ako je pregabalín a gabapentín) (pozri časť 4.5) alebo iných opioidov. Potenciálne smrteľná respiračná depresia môže nastať, ak je buprenorfin podávaný jedincom, ktorí netolerujú účinky opioidov.

Tieto implantáty sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s astmou alebo respiračnou nedostatočnosťou (napr. chronickým obštrukčným pľúcnym ochorením, cor pulmonale, zníženou

respiračnou rezervou, hypoxiou, hyperkapniou, už existujúcou respiračnou depresiou alebo kyfaskoliózou [zakrivenie chrbtice vedúce k prípadnej dýchavičnosti]).

Buprenorfín môže spôsobovať ospalosť, hlavne keď sa užije spolu s alkoholom alebo liečivami s tlmivým účinkom na CNS (napr. trankvilizérmami, sedatívami alebo hypnotikami) (pozri časť 4.5).

S cieľom zabezpečiť bezpečné začatie liečby liekom Sixmo, je pred začatím liečby Sixmom potrebné skontrolovať pacientovu zdravotnú a liečebnú anamnézu, vrátane používania neopioidových psychoaktívnych látok.

Hepatitída a hepatálne udalosti

V hláseniach nežiaducich reakcií v rámci klinických štúdií a po uvedení lieku na trh boli s aktívnou látkou buprenorfín u ľudí závislých od opioidov hlásené prípady akútneho poškodenia pečene (vrátane smrteľných prípadov), pozri časť 4.8. Spektrum abnormalít siaha od prechodných asymptomatických zvýšení hladín pečeneých transamináz až po prípadové hlásenia zlyhania pečene, nekrózy pečene, hepatorenálneho syndrómu, hepatálnej encefalopatie a smrti. V mnohých prípadoch môže mať prítomnosť už existujúcej poruchy funkcie pečene (genetické ochorenie, abnormality pečeneých enzýmov, infekcia vírusom hepatitídy B alebo hepatitídy C, zneužívanie alkoholu, anorexia, súbežné používanie iných potenciálne hepatotoxických liekov) a pokračujúce injekčné užívanie drog príčinnú alebo prispievajúcu úlohu. Tieto základné faktory vrátane stavu prípadnej vírusovej hepatitídy sa musia zohľadniť pred predpísaním a počas liečby implantátmi Sixmo. Keď existuje podozrenie na hepatálnu udalosť, vyžaduje sa vyšetrenie funkcie pečene, vrátane zohľadnenia, či vysadiť liečbu Sixmom. Ak sa v liečbe pokračuje, funkcia pečene sa má intenzívne monitorovať.

Porucha funkcie pečene

Buprenorfín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Vo farmakokinetickej štúdií so sublingválne podávaným buprenorfínom, sa zistili vyššie hladiny buprenorfínu v plazme a polčas bol dlhší u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene, ale nie u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Pacienti s miernou až strednou poruchou funkcie pečene majú byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov toxicity alebo predávkovania spôsobeného zvýšenými hladinami buprenorfínu (pozri časť 4.2). Sixmo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Liečba akútnej bolesti počas liečby implantátmi

Počas liečby Sixmom môžu vzniknúť situácie, kedy pacienti potrebujú liečbu akútnej bolesti alebo anestéziu. Týchto pacientov ošetríte podľa možnosti pomocou neopioidových analgetík. Pacientov, ktorí si na analgéziu vyžadujú liečbu opioidmi, možno liečiť vysokoafinitnou analgéziou úplnými opioidmi za dohľad odborného zdravotníckeho pracovníka, s mimoriadnou pozornosťou venovanou respiračnej funkcii. Pre analgetický účinok sa môžu vyžadovať vyššie dávky. Preto pri podávaní opioidov existuje vyšší potenciál toxicity. Ak sa ako súčasť anestézie vyžaduje liečba opioidmi, pacientov je potrebné neustále monitorovať v prostredí anestetikkej starostlivosti osobami, ktoré nie sú zapojené do vykonávania chirurgických alebo diagnostických procedúr. Liečbu opioidmi musia poskytnúť odborní zdravotnícki pracovníci vyškolení v používaní anestetických liekov a liečbe respiračných účinkov silných opioidov, hlavne však v zaistení a udržiavaní priedných dýchacích ciest pacienta a v asistovanej ventilácii.

Porucha funkcie obličiek

Renálna eliminácia môže byť predĺžená, pretože 30 % podanej dávky sa vylučuje renálnou cestou. Metabolity buprenorfínu sa hromadia u pacientov so zlyhaním obličiek. Pri dávkovaní lieku pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Inhibítory CYP3A

Lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4 môžu viesť k zvýšeným koncentráciám buprenorfinu. Pacienti so zavedenými implatátmi Sixmo, majú byť intenzívne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, ak sa kombinujú so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. inhibítormi proteázy ako ritonavir, nelfinavir alebo indinavir, alebo azolovými antimykotikami ako ketokonazol a itrakonazol, alebo makrolidovými antibiotikami). Pred začatím liečby Sixmom musí odborný zdravotnícky pracovník skontrolovať liečebnú anamnézu pacienta z hľadiska súbežného používania inhibítorov CYP3A4, aby určil, či je liečba vhodná (pozri časť 4.5).

Všeobecné opatrenia týkajúce sa podávania opioidov

Opioidy môžu u ambulantných pacientov vyvolať ortostatickú hypotenziu. Opioidy môžu zvyšovať tlak mozgovomiechového moku, čo môže spôsobovať záchvaty, takže opioidy by sa mali používať s opatrnosťou u pacientov so zranením hlavy, vnútrolebečnými léziami, inými okolnosťami, pri ktorých môže byť zvýšený cerebrospinálny tlak, alebo záchvatmi v anamnéze. Opioidy by sa mali používať s opatrnosťou u pacientov s hypotenziou, hypertrofiou prostaty alebo uretrálnou stenózou.

Opioidmi indukovaná mióza, poruchy vedomia alebo zmeny vnímania bolesti ako príznak ochorenia môžu narušiť vyhodnotenie stavu pacienta alebo skresliť diagnózu alebo klinický priebeh súbežného ochorenia.

Opioidy by sa mali používať s opatrnosťou u pacientov s myxedémom, hypotyreózou alebo nedostatočnosťou kôry nadobličiek (napr. Addisonove ochorenie).

Bolo preukázané, že opioidy zvyšujú intracholedochálny tlak a mali by sa používať s opatrnosťou u pacientov s dysfunkciou žľčových ciest.

Opioidy by sa mali starším alebo oslabeným pacientom podávať s opatrnosťou.

Súbežné používanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAOI) môže na základe skúseností s morfínom zosilňovať účinky opioidov (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Sixmo a iných sérotonergných liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

Koža

Sixmo by sa mal tiež podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou ochorenia spojivového tkaniva (napr. sklerodermie) alebo rekurentných infekcií spôsobenými meticilín rezistentným *Staphylococcus aureus* v anamnéze. Sixmo je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou tvorby keloidných alebo hypertrofických jaziev v mieste, kde by sa mal implantovať Sixmo, pretože pri vyberaní implatátu by mohli vzniknúť ťažkosti (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

So Sixmom sa nevykonali žiadne štúdie kompatibility.

Buprenorfin by sa nemal podávať súbežne s:

- Antagonisti opioidov: naltrexón a nalmefén môžu blokovat' farmakologické účinky buprenorfinu. Súbežné podávanie počas liečby buprenorfinom je kontraindikované z dôvodu potenciálne

nebezpečnej interakcie, ktorá môže prispieť k náhlemu nástupu predĺžených a intenzívnych symptómov z vysadenia opioid (pozri časť 4.3).

- Alkoholickými nápojmi alebo liekmi obsahujúcimi alkohol, pretože alkohol zvyšuje sedatívny účinok buprenorfinu. Sixmo je kontraindikovaný pri akútnom alkoholizme (pozri časť 4.3).

Buprenorfin by sa mal používať s opatnosťou, keď sa podáva spolu s:

- Benzodiazepíny: Táto kombinácia môže viesť k smrti spôsobenej respiračnou depresiou centrálného pôvodu. Preto musia byť dávky obmedzené a tejto kombinácii sa musí zamedziť v prípadoch, kde existuje riziko nesprávneho použitia. Pacientov je potrebné upozorniť, že je veľmi nebezpečné, aby si v dobe, kedy majú zavedené implantáty podávali nepredpísané benzodiazepíny. Tiež je potrebné ich upozorniť, aby používali benzodiazepíny súbežne s týmto liekom iba podľa pokynov ich odborného zdravotníckeho pracovníka (pozri časť 4.4).
- Gabapentinoidy: Táto kombinácia môže viesť k úmrtiu spôsobenému respiračnou depresiou. Preto musí byť dávkovanie dôsledne sledované a tejto kombinácii sa musí zamedziť v prípadoch, kde existuje riziko nesprávneho použitia. Pacientov je potrebné upozorniť, aby používali gabapentinoidy (ako je pregabalín a gabapentín) súbežne s týmto liekom iba podľa pokynov ich lekára (pozri časť 4.4).
- Iné liečivá s tlmivým účinkom na CNS: Iné opioidové deriváty (napr. metadon, analgetiká a antitusiká), určité antidepresíva, sedatívne antagonisty H1-receptora, barbituráty, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny, neuroleptiká, klonidín a príbuzné látky: ich kombinácie zvyšujú riziko útlmu CNS. Znížená úroveň pozornosti môže byť nebezpečná pri vedení vozidiel a obsluhu strojov (pozri časť 4.7).
- Opioidové analgetiká: Pri podávaní úplného opioidového agonistu u pacientov užívajúcich buprenorfin môže byť ťažké dosiahnuť adekvátnu analgézu. Z tohto dôvodu existuje potenciál predávkovania úplným agonistom, hlavne pri pokuse potlačiť účinky čiastočných agonistov buprenorfinu, alebo keď klesajú plazmatické hladiny buprenorfinu (pozri časť 4.4).
- Inhibítory a induktory CYP3A4: Buprenorfin je metabolizovaný na norbuprenorfin primárne prostredníctvom CP3A4; z tohto dôvodu sa môžu vyskytnúť potenciálne interakcie, keď sa buprenorfin podáva súbežne s liekmi, ktoré ovplyvňujú aktivitu CP3A4. Inhibítory CYP3A4 môžu inhibovať metabolizmus buprenorfinu a viesť k zvýšeniu C_{max} a AUC buprenorfinu a norbuprenorfinu. Pacienti liečení inhibítormi CYP (sem patria napr. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycín, klaritromycín, nefinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodarón, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fukonazol, erytromycín a grepová šťava) majú byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov toxicity alebo predávkovania (mióza, cyanóza pier, sedácia, bradykardia, hypotenzia, respiračná depresia). V prípade, že sú pozorované príznaky toxicity alebo predávkovania, vyžaduje sa odstránenie implantátov a prechod na liek, ktorý umožňuje úpravu dávky.
- Podobne môžu mať induktory CYP3A4 (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín, rifampicín) potenciál znižovať plazmatické koncentrácie buprenorfinu, v dôsledku zvýšeného metabolizmu buprenorfinu na norbuprenorfin.
- Inhibítory monaminoxidázy (MAOI): Na základe skúseností s morfinom, môžu zvýšiť účinky opioidov.
- Sérotonergnými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití buprenorfinu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je neznáme.

Ku koncu gravidity ,po krátkom období podávania, môže buprenorfin u novorodencov indukovať respiračnú depresiu. Dlhodobé podávanie buprenorfinu počas posledných troch mesiacov gravidity

môže spôsobovať abstinenčný syndróm z vysadenia u novorodencov (napr. hypertóniu, neonatálny tremor, neonatálnu agitáciu, myoklóniu alebo konvulzie). Syndróm môže byť miernejší a dlhšie trvajúci ako syndróm z krátko účinkujúcich úplných μ -opioidových agonistov. Syndróm sa všeobecne omešká o niekoľko hodín až niekoľko dní po narodení. Charaktersyndrómu sa môže líšiť v závislosti od používania drog v anamnéze matky.

Vplyvom dlhého polčasu buprenorfinu sa má na konci gravidity zvážiť monitorovanie novorodenca niekoľko dní, aby sa zabránilo riziku respiračnej depresie alebo abstinenčného syndrómu z vysadenia u novorodencov.

Vplyvom neflexibility s ohľadom na zvyšovanie dávky a zvýšených požiadaviek na dávku počas gravidity sa Sixmo nepovažuje za optimálnu liečebnú možnosť pre gravidné ženy, preto by sa liečba Sixmom u gravidných žien nemala začínať. Sixmo sa neodporúča počas gravidity u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ak počas liečby dôjde k vzniku gravidity, počas liečby Sixmom, je potrebné zvážiť prínos pre pacientku oproti riziku pre plod. Všeobecne sa iné spôsoby liečby/liekovej formy obsahujúcej buprenorfín považujú v tejto situácii za vhodnejšie.

Dojčenie

Buprenorfín a jeho metabolity sa vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka v takom rozsahu, že účinok u dojčených novorodencov/dojčiat je pravdepodobný. Z tohto dôvodu má byť dojčenie počas liečby Sixmom ukončené.

Fertilita

Neexistujú žiadne alebo existujú obmedzené údaje o účinkoch buprenorfinu na fertilitu u človeka (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Buprenorfín môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje a môže ovplyvňovať duševné alebo fyzické schopnosti požadované na výkon potenciálne nebezpečných úloh ako vedenie vozidla alebo obsluhu strojov. Tento liek môže spôsobovať závrat, ospalosť alebo sedáciu, hlavne na začiatku liečby.

Plazmatické koncentrácie buprenorfinu po zavedení Sixma sú najvyššie počas prvých 24 až 48 hodín. Konkrétne môžu pacienti pociťovať ospalosť po dobu až jedného týždňa po subkutánnom zavedení, preto je potrebné hlavne počas tohto obdobia ich varovať pred vedením vozidiel alebo obsluhou nebezpečných strojov. Pred vedením vozidiel alebo obsluhou nebezpečných strojov by si pacienti mali byť dostatočne istí, že Sixmo neovplyvňuje negatívne ich schopnosť vykonať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie na liečivo boli kategorizované ako nežiaduce reakcie na implantát alebo nesúvisiace so zavedením implantátu.

Väčšina nežiaducich reakcií nesúvisiacich so zavedením implantátu v klinických štúdiách so Sixmom bola bolesť hlavy (5,8 %), konstipácia (5,5 %) a insomniá (3,9 %). Toto sú časté nežiaduce reakcie vyvolané buprenorfínom.

Časté nežiaduce reakcie súvisiace s miestom aplikácie implantátu ako je bolesť, pruritus, hematóm, hemorágia, erytém a zjazvenie v mieste zavedenia implantátu boli hlásené u 25,9 % pacientov v dvojito zaslepených a 14,1 % pacientov v rozšírených štúdiách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách a z údajov po uvedení lieku na trh pre buprenorfín,

vrátane Sixma, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1. Tieto nežiaduce reakcie sú zatriedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, preferovaného termínu a frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie uvedené podľa telesného systému

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	časté	vírusová infekcia, bronchitída**, infekcia**, influenza**, faryngitída**, rinitída**
	menej časté	celulitída, infekcia kože, peritonzilárny absces, pustulárna vyrážka, infekcia močových ciest, vulvovaginálna mykotická infekcia, infekcia v mieste zavedenia implantátu*, absces v mieste zavedenia implantátu*
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	lymfadenopatia, neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	znížená chuť do jedla
	menej časté	abnormálne príberanie hmotnosti, dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	časté	nespavosť, úzkosť, nevraživosť**, nervozita**, paranoja**
	menej časté	depresia, zníženie libida, poruchy spánku, apatia, euforická nálada, znížené vnímanie orgazmu, nepokoj, podráždenie, drogová závislosť***, agitácia***, abnormálne myslenie***
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, závrat, ospanlivosť, hypertónia**, synkopa**
	menej časté	hypoestézia, migréna, znížená úroveň vedomia, hypersomnia, parestéza, tremor
	časté	mydriáza**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy oka	menej časté	výtok z oka, poruchy lakrimácie, rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	palpitácie**
	menej časté	atriálny flutter, bradykardia
Poruchy ciev	časté	návaly tepla, vazodilatácia**, hypertenzia**
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	kašeľ**, dyspnoe**
	menej časté	respiračná depresia, zívanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	konstipácia, nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, gastrointestinálna porucha**, dentálna porucha**
	menej časté	sucho v ústach, dyspepsia, nadúvanie, hematochézia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	hyperhidróza
	menej časté	studený pot, suchá koža, vyrážka, kožná lézia, ecchymóza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	bolesť kostí**, myalgia**
	menej časté	svalový spazmus, neprijemný pocit v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku, bolesť v končatine, syndróm temporomandibulárneho kĺbu, artralgia***
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	urinárna hezitácia, nutkanie na močenie, polakisúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	dysmenorea, erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava, zimnica, asténia, bolesť, hematóm v mieste zavedenia implantátu*, bolesť v mieste zavedenia implantátu*, pruritus v mieste zavedenia implantátu*, hemorágia v mieste zavedenia implantátu*, erytém v mieste zavedenia implantátu*, zjazvenie v mieste zavedenia implantátu*,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
		bolesť na hrudi**, pocit choroby***, abstinenčný syndróm***
	menej časté	periférny edém, nepohodlie, tvárový edém, pocit chladu, pyrexia, opuch, edém v mieste zavedenia implantátu*, reakcia v mieste zavedenia implantátu*, vypudenie implantátu*, zhoršené hojenie*, parestézia v mieste zavedenia implantátu*, vyrážka v mieste zavedenia implantátu*, zjazvenie*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
	menej časté	zvýšenie aspartátaminotransferázy, zníženie hmotnosti, zvýšenie lakátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie gamma-glutamyl-transferázy, zvýšenie hmotnosti, zníženie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie amylázy, zvýšenie fosforečnanov v krvi, zvýšenie bilirubínu v krvi, zníženie cholesterolu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi, zníženie hematokritu, zníženie hemoglobínu, zvýšenie lipázy, zníženie počtu lymfocytov, zvýšenie priemerného bunkového hemoglobínu, abnormálny priemerný bunkový objem, zvýšený počet monocytov, zvýšený počet neutrofilov, zníženie počtu doštičiek, zníženie počtu červených krviniek
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	časté	procedurálna bolesť*, reakcia v mieste zákroku*
	menej časté	komplikácie po zákroku (*), kontúzia (*), dehiscencia rany*, migrácia implantátu***, poškodenie implantátu***

* Nežiaduca reakcia na liečivo v mieste zavedenia implantátu

(*) Pozorované ako nežiaduca reakcia na liečivo v mieste zavedenia implantátu a mieste nesúvisiacom so zavedením implantátu

** Hlásené s iným schváleným liekom s buprenorfínom

*** Iba údaje z obdobia po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko závažných komplikácií pri zavádzaní a vyberaní implantátov

Zriedkavé, ale závažné komplikácie vrátane poškodenia nervov a migrácie, spôsobujúce embóliu a smrť, môžu byť spôsobené nesprávnym zavedením implantátov (pozri časť 4.4). Po uvedení lieku na trh boli hlásené 2 prípady, kedy implantát lokálne migroval z miesta zavedenia. U 3 pacientov liečených v klinických štúdiách a u 1 pacienta liečeného po uvedení lieku na trh nemohol byť implantát alebo jeho fragmenty lokalizovaný, a preto na konci liečby nebol odstránený. V klinických štúdiách a z údajov po uvedení lieku na trh bolo pozorovaných 7 prípadov klinicky relevantného poškodenia implantátu (t.j. poškodenie súvisiace s nežiaducou reakciou).

Riziko vypudenia implantátu

Nesprávne zavedenia implantátov alebo infekcie môžu viesť k vysunutiu alebo vypudeniu implantátu. V klinických štúdiách so Sixmom bolo hlásených niekoľko prípadov vysunutia alebo vypudenia implantátov, pripisovaných hlavne nesprávnej technike zavedenia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Medzi prejavy akútneho predávkovania buprenorfínom patria zúžené zrenice, sedácia, hypotenzia, respiračná depresia a smrť.

Liečba

Prioritou je obnovenie dýchania pacienta, ochrana dýchacích ciest a v prípade potreby zabezpečenie asistovanej ventilácie. V liečbe cirkulačného šoku a pľúcneho edému by sa mali podľa indikácie vykonať podporné opatrenia (vrátane dodania kyslíka, vazopresorov). Zástava srdca alebo arytmie si budú vyžadovať rozšírené resuscitačné techniky.

Opioidový antagonistu naloxón je špecifické antidotum na respiračnú depresiu v dôsledku predávkovania opioidmi. Naloxón môže mať význam pri manažmente predávkovania buprenorfínom. Môžu byť potrebné vyššie ako normálne dávky a opakované podávanie. Odborní zdravotnícki pracovníci by mali pri určovaní toho, či sa majú implantáty odstrániť, zvážiť potenciálnu úlohu a vplyv buprenorfínu pri podávaní spolu s inými liekmi tlmiacimi CNS, inhibítormi CYP3A4, inými opioidmi a v prípadoch poruchy funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, liečivá na terapiu závislosti od opioidov, ATC kód: N07BC01

Mechanizmus účinku

Buprenorfin je čiastočný opioidový agonista/antagonista, ktorý sa viaže na receptory μ (μ) a κ (κ) v mozgu. Jeho aktivita v udržiavacej liečbe opioidmi sa pripisuje jeho pomaly reverzibilným vlastnostiam pôsobiacim na μ receptory, čo počas dlhšieho obdobia minimalizuje potrebu používania iných opioidov.

Počas klinických farmakologických štúdií u pacientov závislých na opioidoch, buprenorfín preukázal stropný účinok na množstvo farmakodynamických a bezpečnostných parametrov. Ako dôsledok jeho čiastočných agonistových/antagonistových vlastností má relatívne široké terapeutické okno, čo zoslabuje potláčanie kardiovaskulárnej a respiračnej funkcie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť buprenorfínových implantátov bola skúmaná v 3 dvojito zaslepených klinických štúdiách fázy 3, v ktorých bolo Sixmom liečených celkovo 309 pacientov po dobu 6 mesiacov (1 cyklus implantácie). Z týchto 309 pacientov bolo 107 pacientov liečených ďalších 6 mesiacov v predĺžených štúdiách (t.j. 2 cykly implantácie).

Preukázanie účinnosti sa vzťahuje primárne na štúdiu PRO-814, randomizovanú, dvojito zaslepenú a aktívne kontrolovanú štúdiu fázy 3 u dospelých pacientov, ktorí spĺňajú kritériá diagnostiky porúch osobnosti DSM-IV-TR pre závislosť od opioidov a ktorí boli klinicky stabilizovaní na sublingválnom buprenorfíne. V tejto štúdii približne 75 % pacientov hlásilo, že primárne zneužívané opioidy sú opioidy na predpis a 21 % pacientov hlásilo ako primárny zneužívaný opioid heroín. Implantát bol zavedený po dobu 24 týždňov. Do tejto štúdie bolo zaradených 84 pacientov v skupine so Sixmom a 89 pacientov v skupine so sublingválnym buprenorfínom, s mediánom veku (rozsah) 36 (21 až 63) rokov v skupine so Sixmom a 37 (22 až 64) rokov v skupine so sublingválnym buprenorfínom. V tejto dvojito zaslepenej a dvojito placebom kontrolovannej štúdii boli pacienti, ktorí dostávali dávky sublingválneho buprenorfínu 8 mg/deň alebo menej prevedení na 4 implantáty Sixmo (a denne sublingválne podávané placebo) alebo sublingválny buprenorfín 8 mg/deň alebo menej (a 4 placebo implantáty). Primárny koncový ukazovateľ bol podiel respondentov definovaných ako pacienti, u ktorých bolo na základe kombinácie výsledkov moču a vlastného hlásenia preukázané nie viac ako 2-mesačné (zo 6 mesiacov) neprípustné používanie opioidov. V cieľovej indikácii sa tento koncový ukazovateľ považoval za klinicky relevantný. Ukázalo sa, že Sixmo nebolo v porovnaní so sublingválnym buprenorfínom menej účinné, podiel respondentov bol 87,6 % v skupine so sublingválnym buprenorfínom a 96,4 % v skupine so Sixmom. Ďalej po stanovení inferiority bola testovaná a stanovená vyššia účinnosť liečby Sixma nad sublingválnym buprenorfínom ($p=0,034$). Zotrvanie v liečbe bolo vysoké, štúdiu dokončilo 96,4 % pacientov so Sixmom a 94,4 % pacientov so sublingválnym buprenorfínom.

Dve dodatočné randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy 3 poskytli podporné údaje o účinnosti a farmakokinetike (štúdie PRO-805 a PRO-806). V oboch štúdiách dospelí pacienti so závislosťou na opioidoch, ktorí doteraz neboli liečení buprenorfínom, boli liečení po dobu 24 týždňov so 4 implantátmi Sixmo alebo 4 implantátmi placebo. Pacientom, u ktorých nebola liečba dávkou 4 implantátov adekvátna, bolo možné zaviesť piaty implantát. Štúdia PRO-806 zahŕňala nezaslepené porovnávacie rameno so sublingválnym buprenorfínom (12 až 16 mg/deň). Pacienti vo všetkých skupinách smeli používať doplnkový sublingválny buprenorfín na kontrolu potenciálnych abstinenčných príznakov/závislosti, podľa vopred špecifikovaných kritérií. Charakteristiky pacientov v týchto štúdiách sú uvedené nižšie.

Tabuľka 2: Charakteristiky pacientov v štúdiách PRO-805 a PRO-806

	Štúdia PRO-805		Štúdia PRO-806		
	Sixmo N=108	Placebo N=55	Sixmo N=114	Placebo N=54	sublingválny buprenorfín N=119
Medián veku (rozsah), v rokoch	33 (19 - 62)	39 (20 - 61)	36 (19 - 60)	33 (19 - 59)	32 (18 - 60)
Primárny zneužívaný opioid, n (%)					
Heroín	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Opioidy na predpis	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

* Pre 1 pacienta (0,8%) bol primárnym zneužívaným opioidom „iné“.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bola kumulatívna distribučná funkcia (CDF) percentuálneho podielu vzoriek moču, ktoré boli negatívne na neprípustné opioidy (hodnotené toxikológiou moču trikrát týždenne a hláseniami o používaní opioidov podávanými samotným pacientom).

V štúdiu PRO-805 bol primárny koncový ukazovateľ CDF percentuálneho podielu vzoriek moču, ktoré boli negatívne na neprípustné opioidy počas 1. až 16. týždňa, kým CDF počas 17. až 24. týždňa bola hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ.

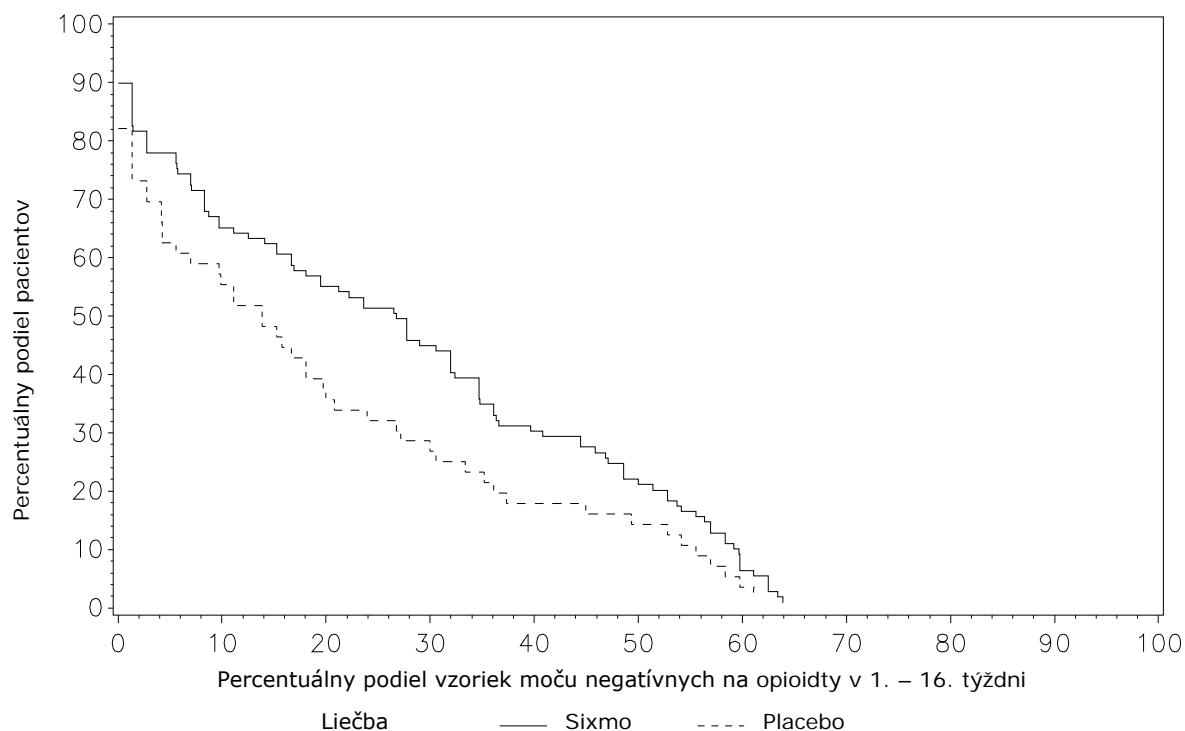
Tabuľka 3: Percentuálny podiel vzoriek moču negatívnych na opioidy pre 1. až 16. týždeň a 17. až 24. týždeň, štúdia PRO-805 (ITT)

Percentuálny podiel negatívnych výsledkov	Sixmo N=108	Placebo N=55
1. až 16. týždeň		
Priemerná hodnota (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
CI priemernej hodnoty	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Medián (rozsah)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
17. až 24. týždeň		
Priemerná hodnota (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
CI priemernej hodnoty	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Medián (rozsah)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

CI=interval spoľahlivosti, ITT= liečebný úmysel, N=počet účastníkov, SE=štandardná chyba

V analýze CDF (1. až 16. týždeň), bol pozorovaný štatisticky výrazný rozdiel medzi liečbami ($p=0,0361$), ktorý bol v prospech Sixma.

Obrázok 1: Kumulatívna distribučná funkcia percentuálneho podiel vzoriek moču negatívnych na opioidy v 1. – 16. týždni, štúdia PRO-805 (ITT)



ITT= liečebný úmysel

Buprenorfín nebol zahrnutý do hodnotení toxikológie moču

Štúdia PRO-806 mala dva spoločné primárne koncové ukazovatele, ktoré boli CDF percentuálneho podielu vzoriek moču, ktoré boli negatívne na neprípustné opioidy pre 1. až 24. týždeň v skupine so Sixmom a skupine s placebom (ko-primárny ukazovateľ 1) a CDF percentuálneho podielu vzoriek moču, ktoré boli negatívne na neprípustné opioidy pre 1. až 24. týždeň v skupine so Sixmom a skupine s placebom imputáciou na základe údajov z hlásenia neprípustných drog uvedeného samotným pacientom (ko-primárny ukazovateľ 2).

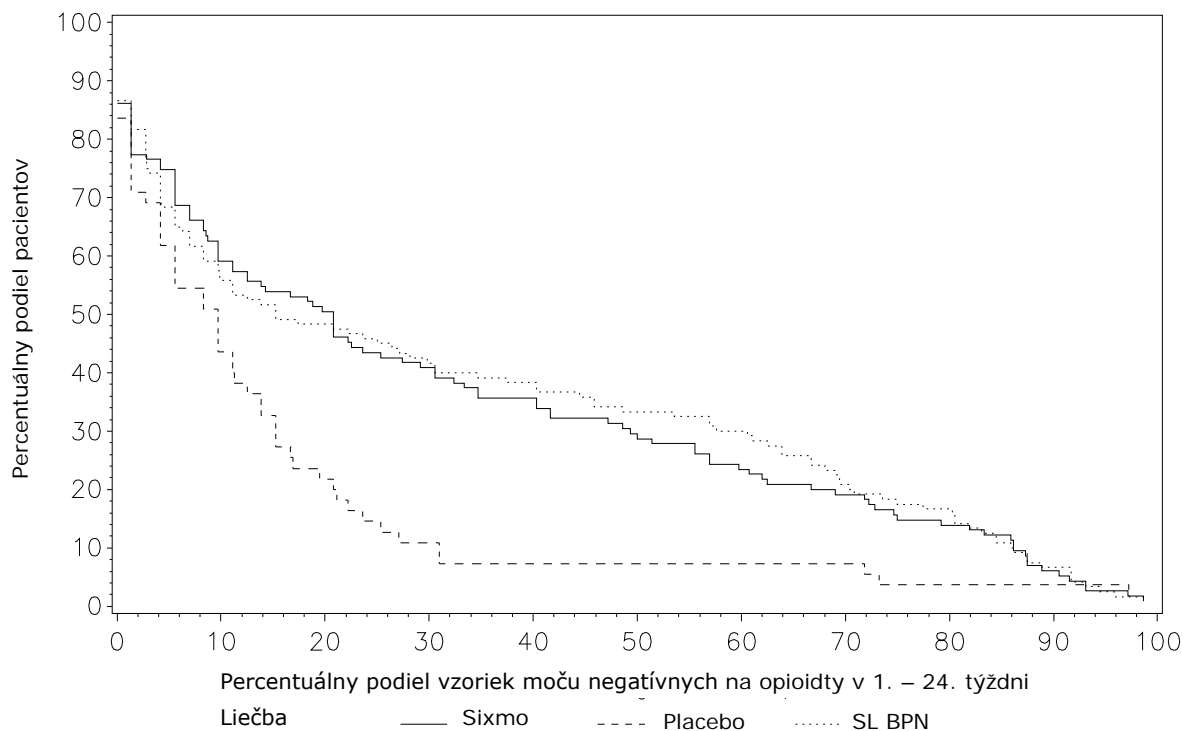
Tabuľka 4: Percentuálny podiel vzoriek moču negatívnych a opioidy pre 1. až 24. týždeň, štúdia PRO-806 (ITT)

Percentuálny podiel negatívnych výsledkov	Sixmo N=114	Placebo N=54	Sublingválny buprenorfín N=119
Priemerná hodnota (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
CI priemernej hodnoty	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Medián (rozsah)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

CI=interval spoľahlivosti, ITT= liečebný úmysel, N=počet účastníkov, SE=šandardná chyba

V analýze CDF (ko-primárny koncový ukazovateľ 1), bol pozorovaný štatisticky výrazný rozdiel medzi liečbami ($p < 0.0001$), ktorý bol v prospech Sixma.

Obrázok 2: Kumulatívna distribučná funkcia percentuálneho podielu vzoriek moču negatívnych na opioidy v 1. – 24. týždni (ko-primárny koncový ukazovateľ 1), štúdia PRO-806 (populácia ITT)



ITT = liečebný úmysel, SL BPN = sublingválny buprenorfín
Buprenorfín nebol zahrnutý do hodnotení toxikológie moču

Výsledky CDF pre ko-primárny koncový ukazovateľ 2 boli v podstate rovnaké ako pre koncový ukazovateľ 1 ($p < 0,0001$).

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ v štúdiu PRO-806 bol rozdiel v podieloch vzoriek moču, ktoré boli negatívne na opioidy počas 24 týždňov pre Sixmo oproti sublingválnemu buprenorfinu. Napriek používaniu nezaslepeného porovnávacieho ramena sa tento koncový ukazovateľ považuje za robustný, pretože je založený na toxikológii moču. V analýze bol percentuálny podiel negatívnych výsledkov moču na opioidy v skupine so sublingválnym buprenorfinom veľmi podobný výsledkom v skupine so Sixmom (33% oproti 31%) a bola preukázaná neinferiorita Sixma oproti sublingválnemu buprenorfinu.

V štúdiách PRO-805 a PRO-806 si 62,0 % a 39,5 % Sixmom liečených účastníkov vyžadovalo doplnkový SL buprenorfín. Priemerné dávky na týždeň u účastníkov na Sixme v štúdiách PRO-805 a PRO-806 boli 5,16 mg a 3,16 mg, s relatívne nízkym priemerným počtom dní používania na týždeň a síce 0,45 a 0,31, v uvedenom poradí. V každej z dvoch štúdií bol podiel účastníkov, ktorí si vyžadovali doplnkový SL BPN, výrazne vyšší v skupine s placebom ako v skupine so Sixmom (90,9 % a 66,7 % účastníkov, s priemerným počtom dní používania za týždeň 2,17 a 1,27 v štúdiu PRO-805 a PRO-806, v uvedenom poradí).

Zotrvanie v liečbe bolo v skupinách so Sixmom vysoké, štúdiu dokončilo 65,7 % pacientov v štúdiu PRO-805 a 64,0 % pacientov v štúdiu PRO-806.

Väčšina pacientov (približne 80 %) v oboch štúdiách bola adekvátne liečených 4 implantátmi; okolo 20 % pacientov si vyžadovalo zvýšenie dávky zavedením piateho implantátu.

V jednej podskupine pacientov sa implantát Sixmo poškodil počas vyberania implantátu. Miery poškodenia sa znížili v štúdiách používajúcich aktuálnu techniku a školenie. Vo všeobecnosti sa poškodenie skúšajúcim nevnímalo ako bezpečnostný problém pre pacienta.

Tabuľka 5: Poškodenie implantátu v dvojito zaslepených štúdiách so Sixmom fázy 3

	Aktuálna technika a školenie		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Počet (%) poškodených implantátov	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
Počet (%) pacientov s poškodeným implantátom(-mi)	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

N=počet pacientov s dostupnými údajmi.

Neurópska populácia

Klinické skúsenosti so Sixmom u pacientov neurópskej populácie sú momentálne obmedzené.

Pediatrická populácia

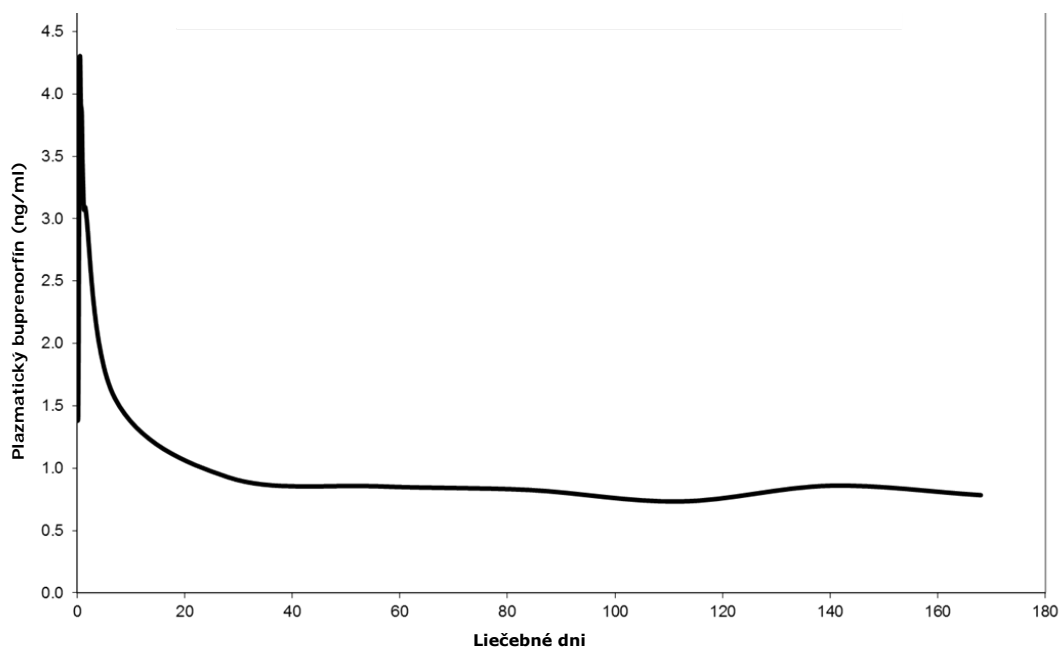
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Sixmom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na udržiavaciu liečbu závislosti na opioidoch závislosti (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika Sixma bola hodnotená v štúdiách TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 a PRO-811 u pacientov závislých na opioidoch liečených Sixmom. Pred vstupom do akútnych štúdií PRO-805, PRO-806, PRO-810 a TTP-400-02-01 boli predtým neliečení dospelí pacienti, so stredne závažnou až závažnou závislosťou na opioidoch. U väčšiny pacientov bol primárnym používaným opioidom heroín. Po zavedení implantátu Sixmo bol pozorovaný pôvodný vrchol buprenorfínu a medián T_{max} sa vyskytol po 12 hodinách od zavedenia. Po počiatočnom vrchole buprenorfínu sa koncentrácie buprenorfínu v plazme pomaly znižovali a rovnovážne koncentrácie buprenorfínu v plazme sa dosiahli do približne 4. týždňa. Priemerné rovnovážne koncentrácie buprenorfínu v plazme boli konzistentné naprieč všetkými klinickými štúdiami, pri približne 0,5 až 1 ng/ml (so 4 implantátovými dávkami) a boli udržiavané približne 20 týždňov (od 4. týždňa po 24. týždeň) v 24-týždňovom liečebnom období. V rovnovážnom stave bolo malé zníženie koncentrácií buprenorfínu tiež zaznamenané medzi 4. týždňom a 24. týždňom. Vo všeobecnosti boli koncentrácie porovnateľné s najnižšími koncentraciami buprenorfínu 8 mg denne sublingválneho buprenorfínu. Plazmatické koncentrácie buprenorfínu po Sixme sú znázornené na obrázku 3. Priemerné plazmatické koncentrácie buprenorfínu až po 28. deň sú založené na údajoch zo štúdie relatívnej biodostupnosti PRO-810 (ktorá mala intenzívny farmakokinetický odber vzoriek), zatiaľ čo koncentrácie po 28. dni sú založené na údajoch zozbieraných zo štúdií PRO-805, PRO-806, PRO-807 a PRO-811.

Obrázok 3: Plazmatické koncentrácie buprenorfinu po zavedení Sixma (koncentrácie do 28. dňa sú založené na štúdiu PRO-810, zatiaľ čo koncentrácie po 28. dni sú založené na štúdiách PRO-805, PRO-806, PRO-807 a PRO-811.



Distribúcia

Buprenorfin je približne na 96 % viazaný na proteín, primárne na alfa a beta globulín.

Biotransformácia

Buprenorfin podstupuje N-dealkyláciu na jeho hlavný farmakologicky aktívny metabolit norbuprenorfin a následne glukuronidáciu. Pôvodne sa zistilo, že tvorbu norbuprenorfinu vykonáva CYP3A4; následné štúdie tiež preukázali zapojenie CYP2C8. Buprenorfin aj norbuprenorfin môžu ďalej podstupovať glukuronidáciu UDP-glukuronosyltransferázami.

Eliminácia

Štúdia hmotnostnej rovnováhy buprenorfinu preukázala úplné zachytenie rádioaktívne značenej látky v moči (30 %) a stolici (69 %) zozbieraných až do 11 dní po podaní dávky. Takmer celá dávka predstavovala formu buprenorfinu, norbuprenorfinu a dva neidentifikované metabolity buprenorfinu. V moči bola väčšina buprenorfinu a norbuprenorfinu konjugovaná (buprenorfin: 1 % voľný a 9,4 % konjugovaný; norbuprenorfin: 2,7 % voľný a 11 % konjugovaný). V stolici bol takmer celý buprenorfin a norbuprenorfin voľný (buprenorfin: 33 % voľný a 5 % konjugovaný; norbuprenorfin: 21 % voľný a 2 % konjugovaný).

Buprenorfin má priemerný polčas eliminácie z plazmy v rozsahu od 24 do 48 hodín.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku Sixma nebol neskúmaný.

Buprenorfin sa extenzívne metabolizuje v pečeni a zvýšené plazmatické hladiny sa našli u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene.

Sixmo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Renálna eliminácia zohráva relatívne malú úlohu (približne 30%) v celkovom klírense buprenorfínu a plazmatické koncentrácie buprenorfínu neboli u pacientov s poruchou funkcie obličiek zvýšené. Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek preto nie je potrebná žiadna úprava dávky Sixma.

Staršie osoby

Klinické štúdie so Sixmom nezahŕňali pacientov vo veku nad 65 rokov, preto sa použitie produktu v tejto populácii neodporúča. Účinnosť a bezpečnosť buprenorfínu u starších pacientov > 65 rokov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štandardná skupina testov genotoxicity na extraktoch implantátov Sixmo a etylénvinylacetátového (EVA) placebo bola negatívna. Údaje z literatúry neindikovali žiadne genotoxické vlastnosti buprenorfínu.

Neexistuje žiadne podozrenie na karcinogenitu na základe klinického používania buprenorfínu.

K dispozícii nie sú žiadne publikované údaje týkajúce sa účinku buprenorfínu na mužskú a ženskú fertilitu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu.

Keď boli brezivé samice potkanov vystavené buprenorfínu cez osmotické minipumpy od 7. dňa gestácie ďalej, potrava a spotreba vody sa u matky v 7. až 20. gestačný deň znížila. Index mortality bol výrazne zvýšený v skupinách s buprenorfínom. Bol vyšší výskyt resorpcií a zvýšenie počtu narodení mŕtveho plodu. Narodené mláďatá mali tendenciu nižšej hmotnosti v 1. deň po narodení v porovnaní s kontrolnými vzorkami. Mláďatá vystavené výlučne buprenorfínu počas prenatálneho obdobia mali podobnú telesnú hmotnosť ako v kontrolnej vzorke v prvých 3 týždňoch po narodení. Avšak mláďatá vystavené opioidom po narodení prejavovali výrazný úbytok telesnej hmotnosti. Expozícia matiek buprenorfínom zvyšovala perinatálnu mortalitu a spôsobila omeškanie niekoľkých vývojových míľnikov u novonarodených potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etylénvinylacetátový kopolymér

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každý implantát je balený jednotlivo do uzavretého laminovaného fóliového vrečka z PET/LDPE/Alu/LDPE.

Implantačná súprava: 4 implantáty s 1 aplikátorom

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Vybratý implantát obsahuje významné množstvo zvyškového buprenorfínu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1369/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20 jún 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom s obmedzením predpisovania.

C ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Sixma na trh musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacích materiálov, vrátane komunikácie s médiami, spôsoby distribúcie a všetky ďalšie aspekty programu s národným kompetentným úradom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí v každom členskom štáte, v ktorom je Sixmo uvedený na trh zabezpečiť, aby bol všetkým lekárom, od ktorých sa očakáva, že budú subkutánne (s.c.) zavádzať/odstraňovať implantáty Sixmo, poskytnutý vzdelávací program cielený na prevenciu / minimalizáciu dôležitých identifikovaných rizík vystrčenia / (spontánneho) vypudenia implantátu, dôležité možné riziká poškodenia nervov alebo krvných ciev počas zavádzania / odstraňovania (dislokáciu a) migráciu / stratu (čiastočnú) implantátu.

Vzdelávací program pre lekárov poskytovaný spolu so Súhrnom charakteristických vlastností lieku má zahŕňať náučné stránky a podrobný osobný popis krok za krokom a predvedenie chirurgického

zároku na zavedenie a odstránenie Sixma naživo. Lekári majú byť tiež informovaní o rizikách a komplikáciách tohto zákroku (t.j. migrácia, vysunutie, vypudenie implantátu a poškodenie nervov).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí tiež zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Sixmo uvedený na trh, každý pacient, ktorému bol tento s.c. implantát predpísaný, dostal od ošetrojúceho lekára písomnú informáciu pre používateľa a kartu pre pacienta (veľkosti pasujúcej do peňaženky), ktorú musí nosiť pri sebe vždy počas celej liečby Sixmom a ukázať iným zdravotníckym pracovníkom pred vykonaním akejkoľvek medicínskej liečby / zákroku. V karte pre pacienta sa má uvádzať:

- že držiteľ karty má zavedený implantát Sixmo (postupuje výlučne buprenorfinovú liečbu závislosti na opioidoch prostredníctvom s.c. implantátu nachádzajúceho sa na vnútornej strane hornej časti ramena),
 - dátum(-y) zavedenia implantátu a odstránenia po šiestich mesiacoch,
 - meno a kontaktné údaje ošetrojúceho lekára,
 - bezpečnostné riziká spojené s liečbou Sixmom (t.j. potenciálne život ohrozujúce interakcie s inými súbežnými liečbami).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
MOLTeNI-2019-01 - Retrospektívna a prospektívna, pozorovacia (neintervenčná), bezpečnostná kohortná štúdia po uvedení lieku na trh na vyhodnotenie výskytu poškodenia a komplikácií pri zavádzaní/odstraňovaní buprenorfinových implantátov (Sixmo) v rutinej klinickej starostlivosti.	Q4 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA (SÚPRAVA)

1. NÁZOV LIEKU

Sixmo 74,2 mg implantát
buprenorfín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý implantát obsahuje buprenorfín hydrochlorid zodpovedajúci 74,2 mg buprenorfínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež etylénvinylacetátový kopolymér

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Implantát

4 implantáty
1 aplikátor na jedno použitie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1369/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Sixmo 74,2 mg implantát
buprenorfín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý implantát obsahuje buprenorfín hydrochlorid zodpovedajúci 74,2 mg buprenorfínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež etylénvinylacetátový kopolymér

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 implantát

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1369/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

KARTA PRE PACIENTA

Karta pre pacienta

- Držiteľ tejto karty používa výlučne buprenorfinovú liečbu závislosti na opioidoch nazývanú Sixmo.
- Implantáty sa nachádzajú po kožu, na vnútornej strane hornej časti ramena.
- Túto kartu počas liečby vždy noste pri sebe.
- Túto kartu odovzdajte lekárovi, zubárovi alebo chirurgovi pred akoukoľvek medicínskou liečbou alebo chirurgickým zákrokom.
- Ak budete pociťovať akékoľvek nezvyčajné príznaky ako sú problémy s dýchaním, zranenie hlavy, zvýšený tlak v hlave, obráťte sa na svojho lekára.

1. NÁZOV LIEKU

Sixmo 74,2 mg implantát
buprenorfín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Kontakt na miestneho zástupcu

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Ošetrojúci lekár (meno/kontaktné údaje):

Meno pacienta:

INFORMÁCIE O ZÁKROKU

Dátum implantácie:

Dátum odstránenia po 6 mesiacoch:

Umiestnenie implantátu: (horná časť ramena: ľavé/pravé)

DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE

Každý implantát obsahuje buprenorfín hydrochlorid zodpovedajúci 74,2 mg buprenorfínu.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Sixmo 74,2 mg implantát buprenorfín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sixmo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Sixmo
3. Ako používať Sixmo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sixmo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sixmo a na čo sa používa

Sixmo obsahuje aktívnu látku buprenorfín, ktorá je druhom opioidového lieku. Používa sa na liečbu závislosti na opioidoch u dospelých, ktorým je tiež poskytovaná lekárska, sociálna a psychologická pomoc.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Sixmo

Nepoužívajte Sixmo:

- ak ste alergický na buprenorfín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte závažné problémy s dýchaním
- ak máte výrazne zníženú funkciu pečene
- ak máte akútny alkoholizmus alebo alkoholové delírium spôsobené abstinenciou od alkoholu
- ak používate na liečbu alkoholovej alebo závislosti na opioidoch naltrexón alebo nalmefén
- ak sa u vás v minulosti pri hojení rán vyskytla nadmerná tvorba tkaniva

Pacienti, ktorí sa nesmú vyšetřovať pomocou magnetickej rezonancie (MR) nesmú dostať implantát Sixmo.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Sixmo, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- astmu alebo iné problémy s dýchaním
- mierne alebo stredné problémy s pečeňou
- zníženú funkciu obličiek

- zranenie hlavy alebo iné stavy, pri ktorých môže byť tlak v hlave zvýšený, pretože opioidy môžu spôsobiť zvýšenie tlaku mozgovomiechového moku (tekutiny, ktorá obklopuje mozog a miechu)
 - záchvaty v minulosti
 - nízky krvný tlak
 - zväčšenú prostatu alebo zúženú močovú trubicu
 - zníženú činnosť štítnej žľazy
 - zníženú činnosť nadobličiek, ako napríklad Addisonova choroba
 - abnormálnu funkcia žľazovodu
 - celkovú slabosť a zlý zdravotný stav, alebo ste staršia osoba
 - ochorenie spojivového tkaniva v minulosti, ako napríklad sklerodermu, pretože to môže spôsobiť ťažkosti pri odstraňovaní implantátov
 - opakujúce sa infekcie zlatým stafylokokom odolným voči meticilínu v minulosti (MRSA)
 - depresiu alebo iné ochorenia, ktoré sa liečia antidepresívami.
- Použitie týchto liekov súbežne s Sixmo môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť „Iné lieky a Sixmo“).

Dôležité aspekty, ktoré je potrebné zvážiť počas liečby:

- Počas prvých týždňov po zavedení sa môže vyskytnúť **ospalivosť**. Pozri časť „Vedenie vozidiel a obsluha strojov“.
- Váš lekár by mal vyšetriť **miesto zavedenia** kvôli infekciám a problémom s ranou:
 - jeden týždeň po zavedení implantátu a
 - potom aspoň raz mesačne
- **Infekcia** sa môže vyskytovať **na mieste zavedenia alebo odstránenia** implantátu. Nadmerné prehmatávanie krátko implantátov alebo miesta ich zavedenia krátko po zavedení môže zvýšiť riziko infekcie. Svojmu lekárovi okamžite povedzte, ak budete mať akékoľvek prejavy infekcie (ako začervenanie alebo zápal) na mieste zavedenia alebo odstránenia implantátov.
- Ak je nesprávne zavedený alebo ako následok infekcie **môže po zavedení implantát vyčnievať** z ruky. Ak k tomu dôjde, nepokúšajte sa ho sami odstrániť, pretože to môže byť veľmi nebezpečné, a ihneď sa obráťte na svojho lekára.
- Ak sa po zavedení implantát **vypudí** vykonajte nasledujúce kroky:
 - Naplánujte čo najskôr kontrolu u lekára, ktorý implantát zaviedol.
 - Implantát vložte do skleneného pohára s viečkom. Uložte ho bezpečne od iných osôb, hlavne detí. Prineste ho lekárovi, ktorý implantát zaviedol, aby určil, či bol vypudený celý implantát.

Poznámka: Buprenorfín môže spôsobiť závažnú, prípadne smrteľnú respiračnú depresiu u (dýchavičnosť alebo zástavu dýchania) u detí, ktoré mu boli náhodne vystavené.

 - Lekár vás bude monitorovať, kým sa implantát nevymení, aby vyhodnotil abstinenčné príznaky.
- Po zavedení Sixma sa **vyhýbajte pohybovaniu implantátmi** pod kožou a prírastku telesnej hmotnosti, pretože sa tým môže sťažiť lokalizácia implantátov.
- **Nesprávne použitie a zneužitie:** Ak sa buprenorfín zneužíva, môže to viesť k predávkovaniu a smrti. Toto riziko sa zvyšuje, keď sa okrem toho používa alkohol alebo iné návykové látky.
- Tento liek môže spôsobiť **závislosť**, ale na nižšej úrovni ako iné látky, ako napr. morfín. Ak prestanete s liečbou Sixmom, váš lekár vás bude sledovať kvôli **abstinenčným príznakom** (ako je potenie, pocit tepla a chladu).
- Bolo hlásených niekoľko prípadov smrti spôsobenej **depresiou dýchania** počas liečby buprenorfínom. Vyskytuje sa to hlavne vtedy, keď sa používa aj alkohol, iné opioidy alebo určité lieky na ukladnutie, spanie alebo uvoľnenie svalov. Buprenorfín môže spôsobiť smrteľné problémy s dýchaním u ľudí, ktorí nie sú závislí, alebo u detí.
- Sixmo by sa mal používať s opatrnosťou u pacientov s astmou alebo inými problémami s dýchaním.
- Pri používaní buprenorfínu bolo hlásené **poškodenie pečene**, vrátane zlyhania pečene. Môže to súvisieť s existujúcou zníženou funkciou pečene a pretrvávajúcim injekčným používaním drog. Ak existuje podozrenie problémov s pečeňou, váš lekár vykoná testy, pomocou ktorých rozhodne, či sa má liečba ukončiť.

- Počas liečby Sixmom môžu vzniknúť situácie, kedy budete potrebovať **liečbu** akútnej **bolesti** alebo **anestéziu**. V týchto prípadoch poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
- Látky ako buprenorfín môžu spôsobovať **zúžené zrenice**, **zmenu vedomia** alebo zmeny spôsobu **pocitovania bolesti**.
- Látky ako buprenorfín môžu spôsobovať náhly pokles **krvného tlaku**, spôsobujúci závrat pri náhlom vstaní.

Deti a dospievajúci

Sixmo sa neodporúča u detí do 18 rokov.

Pacienti starší ako 65 rokov

Sixmo sa neodporúča u pacientov starších ako 65 rokov.

Iné lieky a Sixmo

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte tento liek a povedzte svojmu lekárovi, ak používate lieky na liečbu závislosti ako je:

- naltrexón,
 - nalmefén.
- Môžu blokovat účinky buprenorfinu a spôsobiť náhly nástup predĺžených, intenzívnych abstinenčných príznakov (pozri tiež časť 2 „Nepoužívajte Sixmo“).

Svojho **lekára informujte** počas liečby Sixmom pred použitím:

- benzodiazepínov (používaných na ukladenie, spánok alebo uvoľnenie svalov) ako diazepam, temazepam alebo alprazolam.
Táto kombinácia môže viesť k smrti spôsobenej depresiou dýchania. Preto používajte tieto lieky počas liečby Sixmom iba na odporúčenie lekára a v predpísanej dávke.
- gabapentínoidov (používaných na liečbu epilepsie alebo neuropatickej bolesti): gabapentín alebo pregabalín. Používanie príliš veľkého množstva gabapentínoidov môže viesť k úmrtiu, pretože oba lieky môžu spôsobiť veľmi pomalé a plytké dýchanie (respiračnú depresiú). Musíte používať dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.
- iných liekov, ktoré u vás môžu spôsobovať ospalosť a znižovať ostražitosť, čím môžu byť vedenie vozidiel a obsluha strojov nebezpečné
 - iné opioidy ako metadón, niektoré lieky proti bolesti a lieky na utlmenie kašľa,
 - antidepresíva (používané na liečbu depresii),
 - antihistaminiká (používané na liečbu alergických reakcií, porúch spánku, nádchy alebo na zabránenie a liečbu nevoľnosti a vracania),
 - barbituráty (používané na liečbu epilepsie alebo na sedáciu), ako fenobarbital alebo sekobarbital,
 - niektoré anxiolytiká, iné ako sú benzodiazepíny (používané na liečbu úzkosti),
 - neuroleptiká (používané na liečbu mentálnych alebo úzkostných porúch, so sedatívnymi účinkami),
 - klonidín (liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku a vysokého vnútroočného tlaku).
- opioidových liekov proti bolesti ako je morfín. Tieto lieky nemusia správne účinkovať, keď sa užívajú spolu so Sixmom, a môžu zvýšiť riziko predávkovania.
- liekov, ktoré môžu zvýšiť účinky tohto lieku:
 - antiretrovirotiká (používané na liečbu infekcií HIV) ako ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir,
 - niektoré antimykotiká (používané na liečbu mykózových infekcií, ako múčnivka) ako ketokonazol, itrakonazol, flukonazol,

- makrolidové antibiotiká (používané na liečbu bakteriálnych infekcií) ako klaritromycín, erytromycín, troleandomycín,
- nefazodón (liek na liečbu depresie),
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku a srdcových porúch ako verapamil, diltiazem, amiodarón,
- aprepitant (liek na zabránenie nevoľnosti a vracaniu),
- inhibítory monoaminoxidázy (používané na liečbu depresie alebo Parkinsonovej choroby) ako fenelzín, izokarboxazid, iproniazid a tranlycypromín.
- liekov, ktoré môžu znížiť účinky tohto lieku:
 - lieky na liečbu epilepsie a iných ochorení ako fenobarbital, karbamazepín, fenytoín,
 - rifampicín (liek na liečbu tuberkulózy alebo určitých iných infekcií).
- antidepresíva, ako je moklobemid, tranlycypromín, citalopram, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitriptylín, doxepín alebo trimipramín. Tieto lieky sa môžu s Sixmo vzájomne ovplyvňovať a môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú mimovoľné rytmické sťahy svalov vrátane svalov, ktoré ovládajú pohyb oka, nepokoj, halucinácie (videnie, cítenie alebo počutie neexistujúcich vecí), kóma, nadmerné potenie, triaška, zosilnenie reflexov, zvýšené svalové napätie, telesná teplota nad 38 °C. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Sixmo a jedlo, nápoje a alkohol

Počas liečby Sixmom nepite alkohol, pretože zvyšuje sedatívny účinok (pozri tiež časť 2 „Dôležité aspekty, ktoré je potrebné zvážiť počas liečby“).

Na zabránenie možným vedľajším účinkom nepite grepový džús.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, porad'te sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **tehotenstvo**
Sixmo sa neodporúča počas tehotenstva, ani u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.
Keď sa buprenorfín používa počas tehotenstva, hlavne neskorého štádia tehotenstva, môže u novorodenca spôsobiť abstinenčné príznaky, vrátane problémov s dýchaním. Môžu sa vyskytnúť niekoľko dní po narodení.
- **dojčenie**
Počas liečby Sixmom nedojčíte, pretože buprenorfín prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buprenorfín môže znižovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; hlavne počas prvých 24 až 48 hodín až do jedného týždňa po zavedení implantátu. Môžete pociťovať závraty, ospalosť a menšiu ostražitosť.

Nešoférujte ani nevykonávajte nebezpečné aktivity, kým si nebudete istý, že Sixmo neznižuje vašu schopnosť v týchto aktivitách.

3. Ako používať Sixmo

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Implantáty Sixmo musí zavádzať, odstraňovať a pacientov musí monitorovať odborný zdravotnícky pracovník, ktorý je oboznámený s postupom, má skúsenosti v liečbe závislosti na opioidoch.

Pred zavedením implantátu Sixmo

Musíte byť na stabilnej dávke buprenorfinu 2 až 8 mg denne, podávanej pod jazyk. Musí to trvať aspoň 30 dní a rozhoduje o tom váš lekár.

Buprenorfin podávaný pod jazyk sa prestane užívať 12 až 24 hodín pred zavedením implantátov Sixmo.

Liečba implantátmi Sixmo

Každá dávka pozostáva zo **4 implantátov**.

Pred zavedením Sixma vám lekár podá lokálne anestetikum na umŕtvenie oblasti. Implantáty sa potom zavedú pod kožu na vnútornej strane hornej časti ramena.

Po zavedení implantátov, aplikuje lekár sterilnú gázu s tlakovým obvazom na minimalizáciu tvorby modrín. Tlakový obvaz si môžete po 24 hodinách odstrániť a adhezívny obvaz si môže odstrániť po piatich dňoch. Počas prvých 24 hodín si podľa potreby môžete na rameno prikladať každé dve hodiny na 40 minút ľadový obklad.

Váš lekár vám dá aj kartu pre pacienta, na ktorej je uvedené

- miesto a dátum zavedenia
- posledný dátum, kedy sa musí implantát odstrániť

Túto kartu si uschovajte na bezpečnom mieste, pretože informácie na karte môžu uľahčiť vykonanie vybratia implantátu.

Váš lekár vyšetří miesto zavedenia jeden týždeň po zavedení implantátu a následne minimálne raz mesačne z hľadiska prejavov:

- infekcie alebo akýchkoľvek problémov s hojením rany
- dôkazu vysunutia implantátu z kože

Dodržiavajte všetky tieto potrebné kontroly. Svojho lekára okamžite informujte, ak si myslíte, že máte infekciu na mieste implantátu alebo ak sa implantát začne vysúvať von.

Ak pociťujete potrebu ďalších dávok buprenorfinu, obráťte sa okamžite na svojho lekára.

Odstránenie implantátov Sixmo

Implantáty Sixmo sú určené na zavedenie na dobu **6 mesiacov** a poskytujú stále dodávanie buprenorfinu. Lekár ich na konci šiesteho mesiaca odstráni.

Implantáty smie odstraňovať iba lekár, ktorý je dôverne oboznámený s týmto zákrokom. Ak nie je možné lokalizovať implantát, lekár môže použiť ultrazvuk alebo typ vyšetrenia nazývaný magnetická rezonancia (MR).

Po vybratí implantátov, aplikuje lekár sterilnú gázu s tlakovým obvazom na minimalizáciu tvorby modrín. Tlakový obvaz si môžete po 24 hodinách odstrániť a adhezívny obvaz si môže odstrániť po piatich dňoch. Počas prvých 24 hodín si podľa potreby môžete na rameno prikladať každé dve hodiny na 40 minút ľadový obklad.

Opätovná liečba implantátmi Sixmo

Keď uplynulo prvé 6-mesačné obdobie liečby, môže sa po vybratí starých implantátov zaviesť nová skupina implantátov Sixmo, najlepšie v rovnaký deň. Nové implantáty sa zavedú do druhého ramena.

Ak sa nová skupina implantátov nezavedie v rovnaký deň, ako sa odstráni predchádzajúca skupina:

Odporúča sa podávanie dávky 2 až 8 mg buprenorfinu denne pod jazyk, až kým sa nedôjde k zopakovaní liečby. S užívaním sa má prestať 12 až 24 hodín pred zavedením ďalšej skupiny implantátov.

Nevynechajte žiadnu návštevu u svojho lekára.

Neukončujte liečbu bez toho, aby ste sa poradili s lekárom, ktorý vás lieči. Ak chcete ukončiť liečbu Sixmom, opýtajte sa svojho lekára, ako to urobiť. Ukončenie liečby môže spôsobiť abstinenčné príznaky.

Ak vám bolo zavedené viac Sixma, ako potrebujete

V niektorých prípadoch dávka podávaná implantátmi môže byť vyššia, ako dávka, ktorú potrebujete. K príznakom predávkovania patria:

- zúžené zrenice
- sedácia
- nízky krvný tlak
- ťažkosti s dýchaním, pomalé dýchanie

V najhorších prípadoch môže dôjsť k zastaveniu dýchania, zlyhaniu srdca a smrti.

Ak sa vyskytnú horeuvedené príznaky, informujte svojho lekára, alebo choďte do najbližšej nemocnice a prineste im túto informáciu a svoju kartu pre pacienta. Implantát si sami neskúšajte vybrať, pretože by to mohlo byť veľmi nebezpečné.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite oznámte vojmu lekárovi alebo vyhľadajte urgentnú lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú príznaky ako:

- bolesť v ruke ,ktorú pociťujete ako kŕče, opuch ruky, červený alebo modrý odtieň kože, slabosť alebo nedostatočnú schopnosť pohybovať rukou. Môžu to byť prejavy krvnej zrazeniny spôsobené nesprávnym zavedením implantátu.
- ťažkosti s dýchaním alebo závrat, opuch očných viečok, tváre, jazyka, pier, hrdla alebo rúk, vyrážka alebo svrbenie najmä po celom tele. Môžu to byť prejavy život ohrozujúcej alergickej reakcie.

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s nasledujúcimi frekvenciami:

Časté, môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- zápcha, nevoľnosť, vracanie, hnačka
- iné brušné alebo črevné problémy, problémy so zubami
- bolesť, ako napríklad bolesť brucha, bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť na hrudi, bolesť hlavy
- závrat, ospalosť
- nespavosť, úzkosť, nevraživosť, nervozita
- duševný stav, charakterizovaný dezilúziou a iracionálnosťou
- vysoký krvný tlak, pociťovanie srdcového tlkotu
- mdloby
- rozšírené zrenice
- horúce návaly, modriny, rozšírenie ciev
- abstinenčný syndróm, ako napríklad potenie, pocit tepla a chladu
- únava, triaška, slabosť, zvýšený svalový tonus

- infekcia, ako napríklad vírusová infekcia (napr. chrípka)
- kašeľ, dýchavičnosť
- zápal dýchacích ciest v pľúcach, hrdle alebo sliznice nosa
- zvýšené potenie, pocit choroby
- znížená chuť do jedla
- zvýšená hladina pečeňového enzýmu, alanínaminotransferázy v krvných testoch
- reakcie v mieste zavedenia implantátu
 - bolesť, svrbenie
 - reakcia v mieste zákroku, ako napríklad bolesť počas procedúry zavedenia
 - modriny, začervenanie kože, jazvy
 - krvácanie

Menej časté, môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- sucho v ústach, vetry, porucha trávenia, krvavá stolica
- migréna, tras
- nadmerné spanie
- abnormálne vnímanie ako mravenčenie, „pichanie ihlíc“, brnenie a svrbenie
- znížené vedomie
- poruchy spánku, nezáujem
- depresia, eufória
- znížená sexuálna túžba, znížené vnímanie orgazmu
- nepokoj, vzrušenie, vzrušivosť, abnormálne myšlienky
- závislosť
- znížené pociťovanie dotyku alebo vnímanie
- horúčka, pocit chladu, nepohodlie
- opuch, vrátane opuchu tkaniva v rukách, nohách alebo na tvári spôsobený nadmernou tekutinou
- svalový kŕč, nepohodlie končatín
- bolesť ovplyvňujúca svaly a kosť, krk, končatiny, kĺby
- bolesť a dysfunkcia žuvacích svalov a kĺbov nazývaná syndróm temporomandibulárneho kĺbu
- pokles dýchania, zívanie
- celulitída, infekcia kože, vred
- komplikácie súvisiace s mandľami
- vyrážka, pustulárna vyrážka, kožná lézia
- studený pot, suchá koža
- malé krvácania pod kožou
- zmeny v hladinách krvi
 - zvýšené hladiny enzýmov: aspartátaminotransferáza, gama-glutamyltransferáza, krvná laktátdehydrogenáza, lipáza, amyláza
 - znížené hladiny enzýmov: alkalická fosfatáza
 - zvýšená hladina fosforečnanu
 - zvýšená hladina bilirubínu – žltá látka z rozkladania krvného farbiva
 - zvýšená hladina glukózy
 - znížená hladina cholesterolu
 - znížený hematokrit – percentuálny podiel krvných buniek na objem krvi
 - znížená hladina hemoglobínu – farbivo červených krviniek, zvýšený priemerný bunkový hemoglobín
 - zvýšenie v počte určitých bielych krviniek: monocytov, neutrofilov
 - znížený počet buniek: doštičiek, červených krviniek, lymfocytov
- abnormálny priemerný bunkový objem
- zvýšená alebo znížená hmotnosť, vrátane abnormálneho nárastu hmotnosti
- dehydratácia, zvýšená chuť do jedla
- bolestivá menštruácia, porucha erekcie
- výtok z oka, rozmazané videnie, porucha slzenia
- pomalý tep, abnormálny srdcový rytmus, ktorý sa začína v predsieňových dutinách srdca
- ťažkosť vymočiť sa, nutkanie močiť, častejšie močenie s nižším močovým výdajom

- infekcia močových ciest
- vulvovaginálna mykotická infekcia
- ochorenie lymfatických uzlín
- nedostatok bielych krviniek nazývaných neutrofilly
- komplikácie po zákroku
- migrácia, poškodenie alebo vypudenie implantátu(-ov)
- opätovné otvorenie zatvorenej rany
- reakcie v mieste zavedenia implantátu
 - infekcia, vrátane infekcie rany
 - vyrážka, zjazvenie
 - znížené hojenie
 - napuchnutá oblasť obsahujúca hnis

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sixmo

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení a obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. V prípade, že sa implantát po zavedení vypudí, dajte ho do sklenenj nádoby s vekom a uchovávajúte ho mimo ostatných implantátov (pozri tiež časť 2).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sixmo obsahuje

- Liečivo je buprenorfín.
Každý implantát obsahuje buprenorfín hydrochlorid zodpovedajúci 74,2 mg buprenorfínu.
- Ďalšia zložka je etylénvinylacetátový kopolymér.

Ako vyzerá Sixmo a obsah balenia

Sixmo je biely/sfarbený do biela až bledo žltý implantát v tvare tyče s dĺžkou 26,5 mm a priemerom 2,4 mm.

Sixmo sa dodáva v škatuľke. Pozostáva zo štyroch implantátov jednotlivo balených do laminovaného fóliového vrečka a jedného individuálneho baleného sterilného jednorazového aplikátora.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Zavedenie a vybratie Sixma by sa malo uskutočňovať v podmienkach, ktoré umožňujú zavedenie za aseptických podmienok, kde pacient dokáže ležať na chrbte. Odporúča sa, aby odborný zdravotnícky pracovník počas celého zákroku zavádzania implantátu sedel, aby bolo možné zboku jasne vidieť miesto zavedenia a pohyb ihly práve pod kožou.

Zárok by mal vykonávať iba odborný zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený na zavedenie Sixma, pričom použije iba aplikátor implantátu s odporúčaným dostupným lokálnym anestetikom. Na zavedenie všetkých štyroch implantátov sa používa iba jeden aplikátor. Implantáty vložené hlbšie ako subkutánne (hlboké zavedenie) sa nemusia dať nahmatať a lokalizácia a/alebo vybratie môže byť sťažné. Ak sa implantáty vložia hlboko, je možné, že sa môže vyskytnúť neurovaskulárne poranenie. Pre pacientov, ktorí sa vracajú na následnú liečbu Sixmom, je potrebné vykonať prípravy na vykonanie vybratia a zavedenia Sixma počas rovnakej návštevy. Vybratý implantát obsahuje významné množstvo zvyškového buprenorfinu. Ohľadom správnej likvidácie sa s ním musí nakladať s adekvátnou bezpečnosťou a zodpovednosťou podľa národných požiadaviek.

Kľúčové pokyny pre správne zavedenie

Základom pre úspešné používanie a následné odstránenie Sixma je správne a opatrne vykonávané subkutánne zavedenie implantátov v súlade s pokynmi. Správne umiestnené implantáty sú tie, ktoré sa umiestňujú rovno pod kožu pomocou aplikátora implantátu približne 80 až 100 mm (8 až 10 cm) nad epicondylus medialis, v ryhe medzi bicepsovým a tricepsovým svalom vnútornej strany horného ramena. Implantáty by sa mali umiestniť do vejárovitého usporiadania aspoň 5 mm od rezu a po umiestnení by mali byť hmatateľné. Čím bližšie budú implantáty ležať k sebe v čase zavedenia, tým ľahšie sa budú dať odstrániť.

Vybavenie pre subkutánne zavedenie Sixma

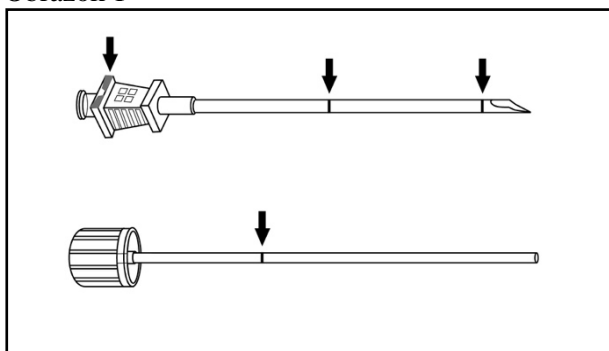
Na zavedenie implantátu za aseptických podmienok je potrebné nasledujúce vybavenie:

- vyšetrovací stôl, na ktorom môže pacient ležať
- stojan na nástroje zakrytý sterilným rúškom
- adekvátne osvetlenie ako čelová lampa
- sterilné rúško s otvorom

- latexové, nepudrované sterilné rukavice
- tampón napustený alkoholom
- chirurgický značkovač
- antiseptický roztok ako je chlórhexidín
- lokálne anestetikum ako 1 % lidokaín s adrenalínom 1:100 000
- 5 ml striekačka s ihlou 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- chirurgická pinzeta Adson s jedným zúbkom
- skalpelová čepeľ č. 15
- tenká adhezívna páska so šírkou približne 6 mm (motýľovitá páska)
- sterilná gáza s rozmermi 100×100 mm
- adhezívne obvazy
- tlakový obväz so šírkou približne 8 cm
- tekuté lepidlo
- 4 implantáty Sixmo
- 1 aplikátor implantátu

Aplikátor implantátu (jednorazový) a jeho súčasti sú zobrazené na obrázku 1.

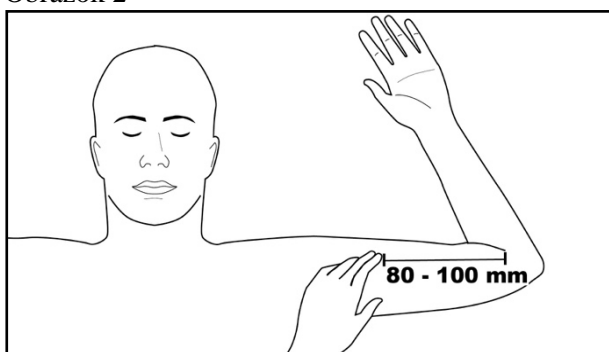
Obrázok 1



Pokyny pre subkutánne zavedenie Sixma

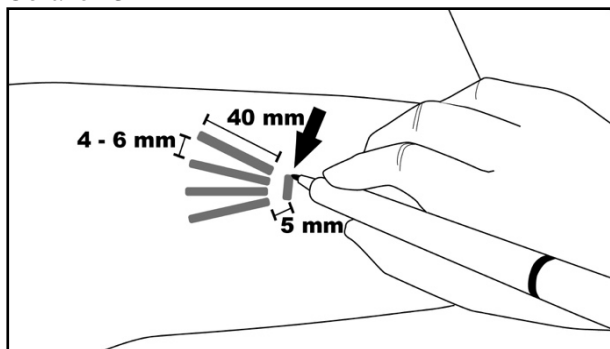
Krok 1: Pacient má ležať na chrbte, s príslušnou rukou zohnutou v lakti a vytočenou von, aby sa dlaň nachádzala vedľa hlavy. Identifikujte miesto zavedenia, ktoré je na vnútornej strane hornej časti ramena, približne 80 až 100 mm (8 až 10 cm) nad epicondylus medialis, v ryhe medzi bicepsovým a tricepsovým svalom. Keď pacienta necháte ohnúť bicepsový sval, môže to uľahčiť identifikovať toto miesto (obrázok 2).

Obrázok 2



Krok 2: Miesto zavedenia implantátu vyčistíte tampónom napusteným alkoholom a označíte chirurgickým značkovačom. Implantáty sa zavedú cez malý subkutánný rez veľkosti 2,5 až 3 mm. Označte priechody kanálov, kde sa zavedie každý implantát tak, že nakreslíte 4 čiary – pričom každá bude 40 mm dlhá. Implantáty sa umiestnia v tesnom vejárovitom usporiadaní 4 až 6 mm od seba tak, aby sa vejár otváral smerom k ramenu (obrázok 3).

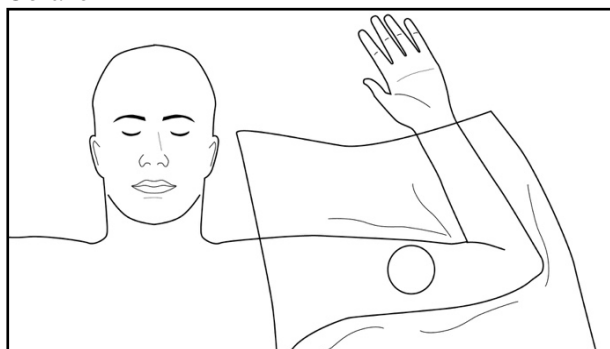
Obrázok 3



Krok 3: Oblečte si sterilné rukavice a skontrolujte funkciu aplikátora implantátu tak, že odstránite obturátor z kanyly a znovu ho nasadíte a zaistíte. Miesto zavedenie vyčistite antiseptickým roztokom, napríklad chlórhexidínom. Neosušajte ani neutierajte.

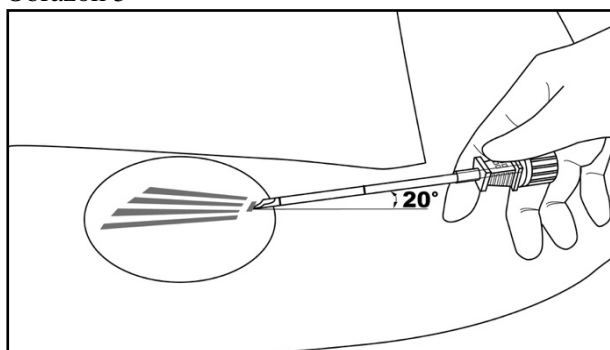
Na pacientovo rameno aplikujte sterilné rúško s otvorom (obrázok 4). Miesto zavedenia znecitlivte v mieste rezu a hneď pod kožou pozdĺž plánovaných zavádzacích kanálov tak, že vstreknete 5 ml lidokaínu 1% s adrenalínom 1:100 000. Po overení, že je znecitlivnenie adekvátne a účinné, vytvorte plytký rez s dĺžkou 2,5 mm až 3 mm na označení miesta rezu.

Obrázok 4



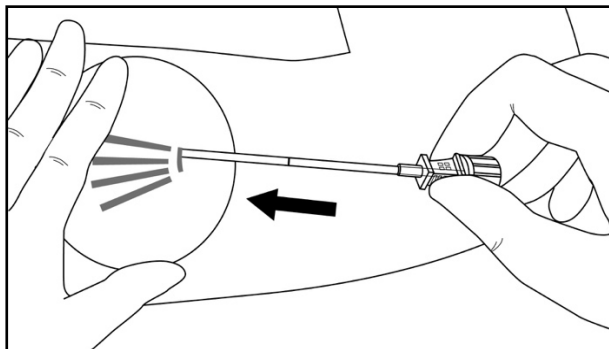
Krok 4: Zdvihnute okraj otvoru rezu pinzetou so zúbkom. Pri súbežnom vyvíjaní protiľahu k pokožke zaveďte pri ostrom uhle (nie väčšom ako 20 stupňov) iba hrot aplikátora do subkutánneho priestoru (do hĺbky 3 až 4 mm pod kožu), so značkou zastavenia na zošíkmenom hornom okraji nástavca kanyly smerujúcou nahor a viditeľnou. Obturátor musí byť úplne zaistený do kanyly (obrázok 5).

Obrázok 5



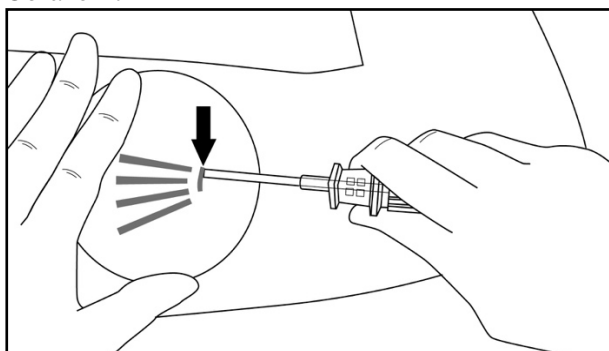
Krok 5: Sklopte aplikátor do horizontálnej polohy; jeho hrotom zdvihnite kožu, ale kanylu nechajte v subkutánnom spojivovom tkanive (obrázok 6).

Obrázok 6

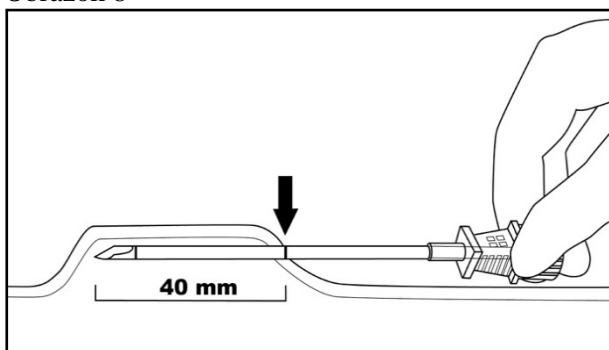


Krok 6: Aplikátor za súčasného zdvíhania posúvajte subkutánne pozdĺž označenia kanála na koži. Hneď ako sa značka proximálneho konca kanyly skryje v reze prestaňte (obrázky 7 a 8).

Obrázok 7

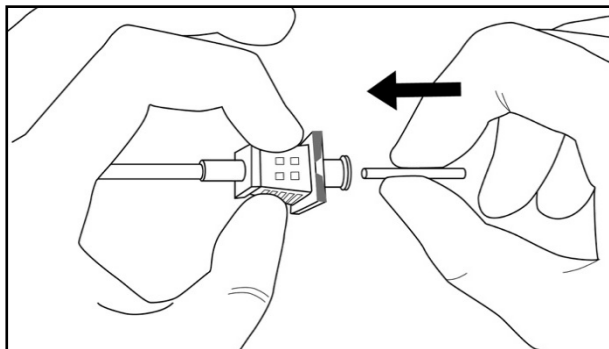


Obrázok 8

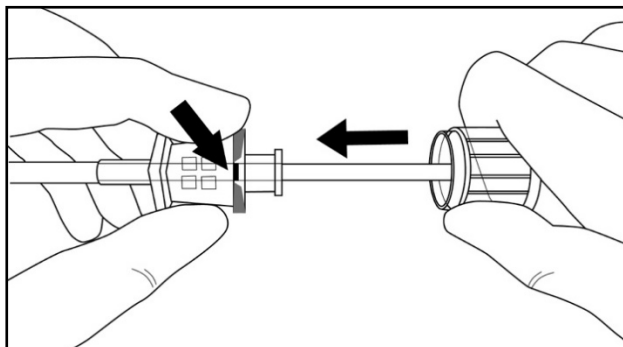


Krok 7: Pri súčasnom držaní kanyly na mieste, odistite a odstráňte obturátor. Zaveďte jeden implantát do kanyly (obrázok 9), znovu vložte obturátor a jemne tlačte obturátor dopredu (má byť cítiť mierny odpor), až kým nebude značka zastavenia obturátora vyrovnaná so značkou zastavenia na skosenom hornom okraji nástavca kanyly, ktorá indikuje, že implantát je umiestnený v hrote kanyly (obrázok 10). **Implantát netlačte silou za koniec kanyly s obturátorom.** Keď je implantát správne umiestnený, medzi rezom a implantátom musí byť minimálne 5 mm.

Obrázok 9

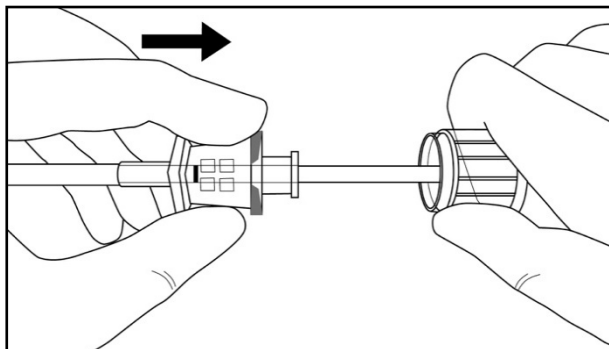


Obrázok 10

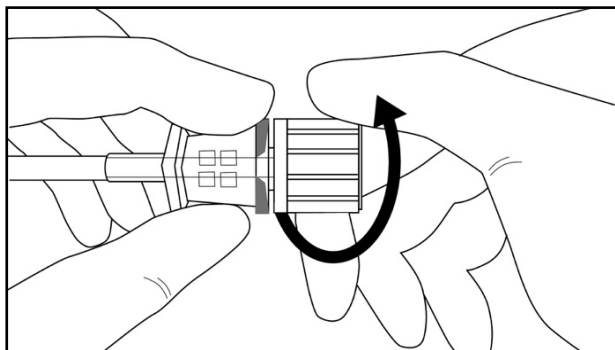


Krok 8: Kým budete držať obturátor na svojom mieste na ramene, vytiahnite kanylu pozdĺž obturátora, pričom implantát ponechajte na svojom mieste (obrázok 11). **Poznámka: Obturátor netlačte.** Vytiahnite kanylu, až kým sa hrdlo nezarovná s obturátorom, potom otočte obturátor v smere hodinových ručičiek, aby sa zaistil na kanyle (obrázok 12). Zošikmením smerom nahor vysuňte aplikátor, až kým na otvore rezu nebude viditeľná distálna značka kanyly (ostrý hrot zostane v subkutánnom priestore).

Obrázok 11



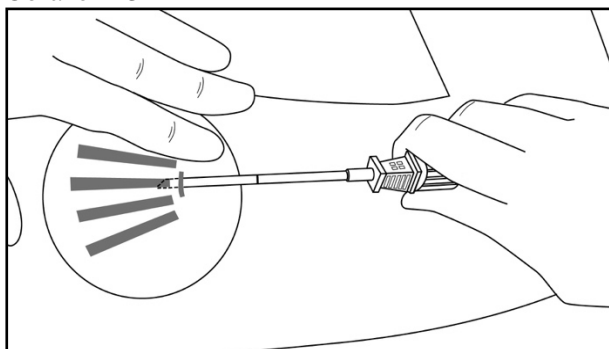
Obrázok 12



Krok 9: Znovu nasmerujte aplikátor k značke ďalšieho kanála, zatiaľ čo stabilizujete predtým vložený

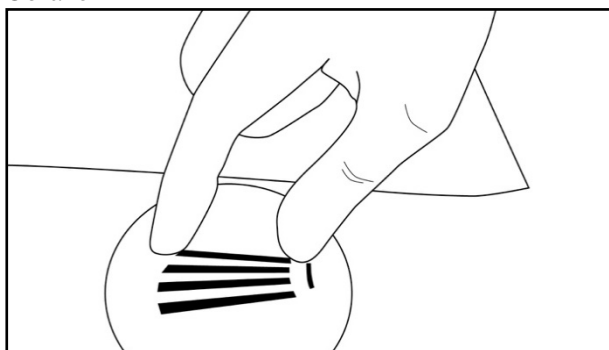
implantát ukazovákom, preč od ostrého hrotu (obrázok 13). Postupujte podľa krokov 6 až 9 na zavedenie troch zvyšných implantátov cez rovnaký rez.

Obrázok 13



Krok 10: Bezprostredne po zavedení overte prítomnosť každého implantátu (s dĺžkou 26,5 mm) pohmatom pacientovho ramena, ako znázorňuje obrázok 14. Ak necítite všetky štyri implantáty, alebo máte pochybnosti o ich prítomnosti, použite na ich potvrdenie prítomnosti iné metódy.

Obrázok 14



Krok 11: V prípade potreby aplikujte na miesto rezu tlak asi päť minút. Vyčistite miesto rezu. Na okraje kože aplikujte lepidlo a nechajte ho zaschnúť a až potom uzatvorte rez tenkým prúžkom adhezívnej náplaste so šírkou približne 6 mm (motýlikovitá náplast'). Na miesto zavedenia umiestnite malý adhezívny obvaz. Na minimalizáciu vzniku modrín aplikujte tlakový obvaz so sterilnou gázou. Pacientovi povedzte, že tlakový obvaz si môže po 24 hodinách odstrániť a adhezívny obvaz si môže odstrániť o tri až päť dní a počas prvých 24 hodín si podľa potreby môže na rameno priložiť každé dve hodiny na 40 minút ľadový obklad.

Krok 12: Vyplňte kartu pre pacienta a dajte ju pacientovi, aby si ju uschoval. Do zdravotnej dokumentácie pacienta tiež oskenujte alebo zadajte informácie o implantačnom zákroku. Pacientovi poskytnite informácie o tom, ako správne ošetrovať miesto zavedenia.

Pokyny pre lokalizáciu implantátov pred vybratím

Overte si umiestnenie implantátov pohmatom. **Implantáty, ktoré nie je možné nahmatať, sa musia pred pokusom o odstránenie najprv lokalizovať.** V prípade implantátov, ktoré nie je možné nahmatať, je potrebné vybratie uskutočniť za navádzania ultrazvukom (po ich lokalizácii). Vhodná metóda na zistenie umiestnenia je ultrazvuk s transduktorom vysokofrekvenčného lineárneho poľa (s frekvenciou 10 Mhz alebo vyššou) alebo v prípade, že ultrazvuk nebude úspešný, vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MR). Implantáty Sixmo prepúšťajú žiarenie a nie sú na röntgenových snímkoch alebo skenoch CT viditeľné. Exploratívny chirurgický zákrok bez znalosti presného umiestnenia všetkých implantátov sa rozhodne neodporúča.

Vybavenie pre odstránenie Sixma

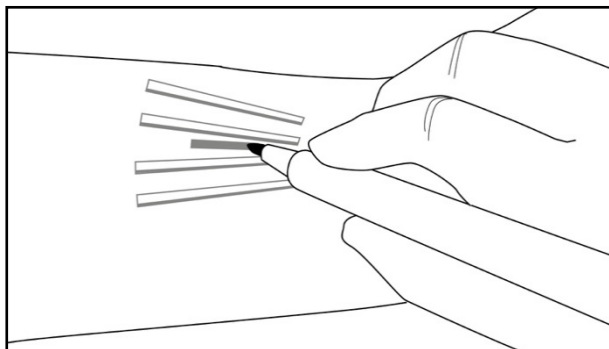
Implantáty sa majú vyberať za aseptických podmienok, pričom je potrebné nasledujúce vybavenie:

- vyšetrovací stôl, na ktorom môže pacient ležať
- stojan na nástroje zakrytý sterilným rúškom
- adekvátne osvetlenie ako čelová lampa
- sterilné rúška s otvorom
- latexové, nepudrované, sterilné rukavice
- tampón napustený alkoholom
- chirurgický značkovač
- antiseptický roztok ako je chlórhexidín
- lokálne anestetikum ako 1 % lidokaín s adrenalínom 1:100 000
- 5 ml striekačka s ihlou 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- tkanivová pinzeta Adson s jedným zubkom
- peán Mosquito
- dve svorky X-plant (vazektomické fixačné svorky s priemerom prstenca 2,5 mm)
- irisové nožnice
- ihelec
- skalpelová čepeľ č. 15
- sterilné pravítko
- sterilná gáza s rozmermi 100×100 mm
- adhezívny obväz
- tlakový obväz so šírkou približne 8 cm
- chirurgické nite ako 4-0 Prolene™ s rezacou ihlou FS-2 (môžu byť absorbovateľné)

Pokyny pre odstránenie Sixma

Krok 13: Pacient má ležať na chrbte, s rukou, do ktorej sa má zaviest' implantát, zohnutou v lakti a vytočenou von, aby sa dlaň nachádzala vedľa hlavy. Znovu si overte umiestnenie implantátov pohmatom. Očistite miesto odstraňovania implantátov tampónom napusteným alkoholom pred označením kože. Chirurgickým značkovačom označte umiestnenie implantátov a rezu. Rez by sa mal vykonať paralelne s osou ramena, medzi druhým a tretím implantátom, aby sa získal prístup do subkutánneho priestoru (obrázok 15).

Obrázok 15



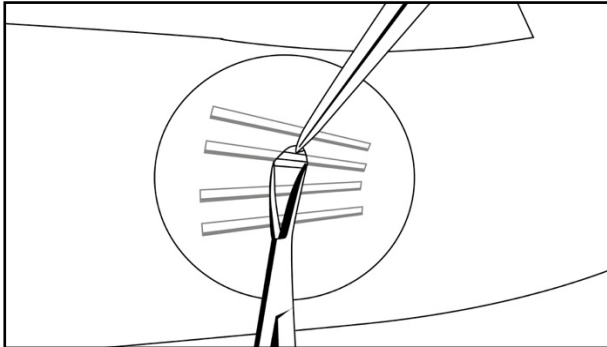
Krok 14: Nasad'te si sterilné rukavice. Použitím aseptickej techniky umiestnite sterilné vybavenie do sterilného poľa stojana na inštrumenty. Miesto vyberania implantátov vyčistite antiseptickým roztokom, napríklad chlórhexidínom. Neosušajte ani neutierajte. Na pacientovo rameno aplikujte sterilné rúško. Miesto rezu a subkutánny priestor obsahujúci implantáty znecitlivte (napríklad vstreknutím 5 až 7 ml 1% lidokaínu s adrenalínom 1:100 000).

POZNÁMKA: Vstreknite lokálne anestetikum hlboko do stredu medzi implantáty, tým sa implantáty efektívne zdvihnú smerom ku koži, čím sa uľahčí odstránenie implantátov. Po overení, že je anestézia dostatočná a účinná, vykonajte skalpelom rez s dĺžkou 7 až 10 mm, rovnobežne s osou ramena, medzi druhým a tretím implantátom.

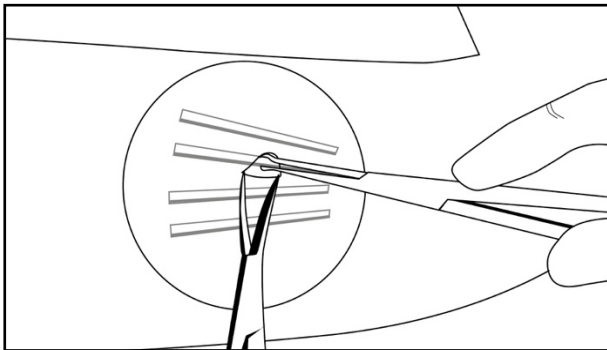
Krok 15: Uchopte okraj kože chirurgickou pinzetou Adson s jedným zúbkom a oddeľte tkanivo nad a pod viditeľným implantátom, pričom použite irisové nožnice alebo zahnutý peán Mosquito (obrázok 16).

Uchopte stred implantátu pomocou svoriek X-plant (obrázok 17) a jemne potiahnite. Ak je implantát zapuzdrený, alebo uvidíte malú jamku, použite na orezanie priliehajúceho tkaniva skalpel, aby ste implantát uvoľnili.

Obrázok 16



Obrázok 17



Krok 16: Po odstránení každého implantátu odmeraním jeho dĺžky overte, či bol odstránený celý implantát, dĺžky 26,5 mm. Postupujte podľa krokov 15 až 16 na odstránenie zvyšných implantátov cez rovnaký rez. Rovnaká technika sa používa na odstránenie prečnievajúcich alebo čiastočne vypudených implantátov. Rozhodne sa neodporúča exploratívny chirurgický zákrok bez znalosti presného umiestnenia všetkých implantátov.

Krok 17: Po odstránení všetkých implantátov vyčistite miesto rezu. Rez uzavrite stehmi. Na rez umiestnite adhezívny obväz. Aby ste zabezpečili hemostázu na miesto rezu priložte sterilnú gázu a jemne pritlačte päť minút. Na minimalizáciu vzniku modrín priložte tlakový obväz so sterilnou gázou. Pacientovi povedzte, že tlakový obväz si môže po 24 hodinách odstrániť a adhezívny obväz si môže odstrániť o tri až päť dní. Pacienta poučte o správnej aseptickkej starostlivosti o ranu. Pacientovi povedzte, že počas prvých 24 hodín si podľa potreby môže na rameno priložiť každé dve hodiny na 40 minút ľadový obklad. Naplánujte kontrolu, na ktorej mu budú vybraté stehy.

Krok 18: Likvidácia implantátov by sa mala uskutočňovať v súlade s miestnymi požiadavkami, pretože obsahuje buprenorfín.

Ak sa implantáty alebo časti implantátov počas pokusu o ich vybratie neodstránia, pacient musí podstúpiť zobrazovacie vyšetrenie na lokalizáciu. Následný pokus o odstránenie má byť vykonaný v rovnaký deň ako lokalizácia. Ak sa lokalizácia a druhý pokus o odstránenie nevykonajú v rovnaký deň, ako prvý pokus o odstránenie, rana sa musí predbežne zatvoriť stehmi.