

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Sixmo 74,2 mg implantat

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En implantat vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 74,2 mg buprenorfina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

implantat

Bel/belkast do bledo rumen implantat v obliki paličice, z dolžino 26,5 mm in premerom 2,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sixmo je indicirano za nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja pri klinično stabilnih odraslih bolnikih, ki ne potrebujejo več kot 8 mg/dan podjezičnega buprenorfina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z zdravljenjem odvisnosti od opioidov oz. z zasvojenostjo z opiodi. Implantate sme vstavljati in odstranjevati le zdravnik, ki je pristojen za izvajanje manjših kirurških posegov in je usposobljen za izvajanje postopkov vstavljanja in odstranjevanja. Med zdravljenjem je treba izvesti ustrezne previdnostne ukrepe, kot je izvajanje spremljevalnih obiskov bolnika v skladu z bolnikovimi potrebami in klinično presojo lečečega zdravnika.

Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s podjezičnim buprenorfinom ali podjezičnim buprenorfinom + naloksonom, morajo vsaj 30 dni jemati stabilne odmerke od 2 do 8 mg/dan in jih mora lečeči zdravnik oceniti kot klinično stabilne.

Pri določanju klinične stabilnosti in primernosti zdravljenja z zdravilom Sixmo je treba upoštevati naslednje dejavnike:

- obdobje brez zlorabljanja opioidov,
- stabilnost življenjskega okolja,
- sodelovanje pri strukturirani aktivnosti/delu,
- stalno sodelovanje v priporočeni vedenjski terapiji/programih medsebojne podpore,
- stalno izpolnjevanje zahtev v okviru kontrolnih pregledov,
- minimalna želja/potreba po jemanju opioidov ali odsotnost te želje/potrebe,
- obdobje brez epizod hospitalizacije (težav z odvisnostjo ali duševnim zdravjem), nujne zdravniške pomoči ali kriznih posredovanj,
- sistem socialne podpore.

Odmerjanje

Zdravilo Sixmo smejo uporabljati le bolniki, ki nimajo intolerance na opioide. En odmerek sestavljajo štiri implantati za subkutano vstavitve na notranji strani nadlakti.

Implantati so predvideni za vstavitve za 6 mesecev zdravljenja in stalno dovajajo buprenorfin. Na koncu obdobja 6 mesecev se odstranijo.

Zdravljenje

Jemanje podjezičnega buprenorfina je treba prekiniti 12 do 24 ur pred subkutano vstavitvijo implantatov.

Kriteriji za uporabo dodatnega podjezičnega buprenorfina

Podskupina bolnikov bo morda potrebovala občasno dodatno podporno zdravljenje s podjezičnim buprenorfinom zaradi doseganja popolnega nadzora nad odtegnitvenimi simptomi in močno potrebo po opioidih, npr. v primeru osebnega stresa ali krize.

Lečeči zdravnik lahko o dajanju dodatnih odmerkov podjezičnega buprenorfina razmisli v naslednjih primerih:

- če ima bolnik odtegnitvene simptome, npr. potenje, solzenje, zehanje, navzea, bruhanje, tahikardija, hipertenzija, piloerekcija, razširjene zenice;
- če bolnik sam prizna jemanje heroína, drugih opioidov ali močne potrebe po tem in/ali če je vzorec urina pozitiven na opioide.

Čeprav bodo nekateri bolniki občasno morda potrebovali dodatne odmerke buprenorfina, bolniki ne smejo prejeti receptov za podjezična zdravila, ki vsebujejo buprenorfin, za uporabo po potrebi.

Namesto tega je treba bolnike, ki se jim zdi, da potrebujejo dodatne odmerke, pregledati in ustrezno oceniti.

Kriteriji za prekinitev zdravljenja

Lečeči zdravnik mora o odstranitvi implantata razmisliti v naslednjih primerih:

- če se pri bolniku pojavijo hudi ali nevzdržni neželeni učinki (vključno s hudimi odtegnitvenimi simptomi);
- če se pojavijo znaki zastrupitve ali prevelikega odmerjanja (mioza, cianoza ustnic, sedacija, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja);
- v primeru premajhne učinkovitosti pri bolniku, na kar nakazujejo dolgotrajni odtegnitveni simptomi, ki zahtevajo ponavljajoče zdravljenje s podjezičnim buprenorfinom.

Prekinitev zdravljenja

Bolniki, ki prekinejo zdravljenje s zdravilom Sixmo, morajo preiti nazaj na svoj prejšnji odmerek podjezičnega buprenorfina v roku 12 do 24 ur po odstranitvi implantatov (tj. odmerek, ki so ga prejeli ob prehodu na zdravljenje z zdravilom Sixmo). Ločevanje molekul buprenorfina od opioidnih receptorjev μ naj bi trajalo še več dni po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Sixmo, kar prepreči takojšen pojav odtegnitvenih simptomov po odstranitvi implantatov.

Ponovna uvedba zdravljenja

Če je ob koncu prvega šestmesečnega cikla zdravljenja zaželeno nadaljevanje zdravljenja, lahko po odstranitvi starih implantatov vstavite nov komplet 4 implantatov za en dodatni cikel šestmesečnega zdravljenja. Izkušnje z drugim ciklom zdravljenja so omejene. Izkušnje s ponovno vstavitvijo za obdobje, daljše od 12 mesecev, ni. Implantate je treba vstaviti na notranji strani nasprotne nadlakti, pri tem pa je treba upoštevati korake vstavljanja, ki so opisani v nadaljevanju, da najdete ustrezno mesto vstavitve.

Implantate za ponovljeno zdravljenje je treba vstaviti subkutano čim prej po odstranitvi prejšnjih implantatov, po možnosti še isti dan. Če implantatov za ponovljeno zdravljenje ne vstavite isti dan, ko ste odstranili prejšnje implantate, je treba posameznikom do uvedbe ponovljenega zdravljenja dajati fiksni odmerek od 2 do 8 mg/dan podjezičnega buprenorfina, kot je klinično indicirano. Jemanje podjezičnega buprenorfina je treba prekiniti 12 do 24 ur pred vstavitvijo implantatov Sixmo.

Po eni subkutani vstavitvi v vsako roko (skupaj dva cikla zdravljenja), mora večina bolnikov spet začeti jemati odmerek podjezičnega buprenorfina (tj. odmerek, ki so ga prejeli ob prehodu na zdravljenje z zdravilom Sixmo) kot nadaljevalno zdravljenje. Ni prospektivnih podatkov o več kot dveh ciklih zdravljenja z zdravilom Sixmo, prav tako ni izkušenj z vstavljanjem implantatov v druge dele roke (razen nadlakti) oziroma izkušenj s ponovno vstavitvijo v prej uporabljena mesta.

Posebne populacije

Starejši

Klinične študije zdravila Sixmo niso vključevale bolnikov, starejših od 65 let, zato uporaba tega zdravila pri tej populaciji ni priporočljiva. Učinkovitost in varnost buprenorfina pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Poročil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara jeter

Ker ravni buprenorfina med zdravljenjem ni mogoče prilagoditi, je zdravilo Sixmo kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Bolnike z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnosti ali prevelikega odmerjanja, ki ga povzročajo povišane ravni buprenorfina (mioza, cianoza ustnic, sedacija, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja). Če se pri bolnikih okvara jeter pojavi med zdravljenjem z zdravilo Sixmo, je treba te bolnike spremljati glede znakov in simptomov toksičnosti ali prevelikega odmerjanja.

Če se pojavijo simptomi toksičnosti ali prevelikega odmerjanja, je treba odstraniti implantate in preiti na zdravilo, ki omogoča prilagajanje odmerka.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice igra relativno majhno vlogo (približno 30 %) pri celokupnem očistku buprenorfina, koncentracije buprenorfina v plazmi pa se pri bolnikih z okvaro ledvic niso povečale. Pri bolnikih z okvaro ledvic spreminjanje odmerka zdravila Sixmo ni potrebno. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sixmo pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravila Sixmo se ne sme uporabljati pri otrocih, starih 12 do manj kot 18 let, ker nima pomembne terapevtske koristi v primerjavi z obstoječimi zdravljenji. Zdravilo Sixmo ni namenjeno za uporabo pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 12 let, za indikacijo nadomestnega zdravljenja odvisnosti od opioidov, ker se ta pri navedeni pediatrični populaciji ne pojavlja.

Način uporabe

Subkutana uporaba

Priprava na ravnanje z zdravilom ali dajanje zdravila

- Implantate je treba vstavljati in odstranjevati v aseptičnih pogojih.
- Bolnik mora biti sposoben ležati na hrbtu.
- Priporočljivo je, da je zdravstveni delavec med celotnim postopkom vstavljanja v sedečem položaju, tako da lahko s strani jasno vidi mesto vstavitve in premikanje igle pod kožo. Postopek lahko izvede samo zdravstveni delavec, ki je pristojen za izvajanje manjših kirurških posegov in je usposobljen za vstavljanje zdravila Sixmo, pri tem postopku pa mora uporabljati aplikator za implantate in imeti na voljo priporočeni lokalni anestetik.
- En aplikator se uporabi za vstavev vseh štirih implantatov.
- Upoštevajte, da mora biti v bolnišnici, kjer se izvaja vstavljanje in odstranjevanje zdravila Sixmo, na voljo oprema za ultrazvok in magnetnoresonančno slikanje (MRI).
- Bolniki s kontraindikacijami za MRI ne smejo prejeti implantata.

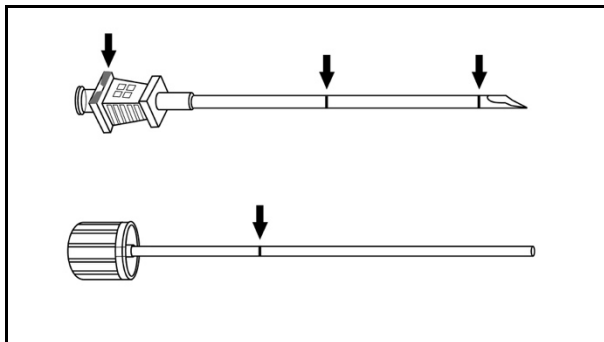
Oprema za subkutano vstavljanje zdravila Sixmo

Za vstavljanje implantata v aseptičnih pogojih je potrebna naslednja oprema:

- preiskovalna miza,
- instrumentarska mizica, prekrita s sterilno prevleko,
- ustrezná osvetlitev, kot je čelna luč,
- sterilna fenestrirana prevleka,
- sterilne rokavice iz lateksa brez smukca,
- alkoholna blazinica,
- kirurški marker,
- antiseptična raztopina, kot je klorheksidin,
- lokalni anestetik, kot je 1-% lidokain z adrenalinom 1 : 100 000,
- 5-ml brizga z iglo velikosti 25 G × 1,5 palca (0,5 × 38 mm),
- kirurška pinceta Adson,
- skalpel, rezilo št. 15,
- tanki lepilni trak, širok pribl. 6 mm (metuljasti trak),
- sterilna gaza 100 × 100 mm,
- obliži,
- kompresijski povoj, širok pribl. 8 cm,
- tekoči adheziv,
- 4 implantati Sixmo,
- 1 aplikator za implantate.

Aplikator za implantate (za enkratno uporabo) in njegovi deli so prikazani na sliki 1.

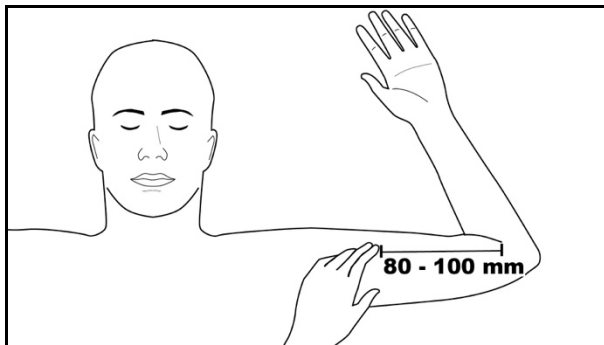
Slika 1



Navodila za subkutano vstavljanje zdravila Sixmo

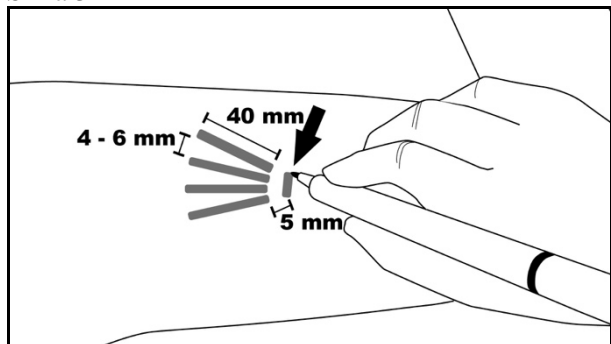
1. korak: Bolnik naj leži na hrbtu, roka naj bo v komolcu upognjena in obrnjena navzven, tako da je dlan poleg glave. Določite mesto vstavitve, ki je na notranji strani nadlakti, približno 80 do 100 mm (8 do 10 cm) nad medialnim epikondilom, v sulkusu med dvoglavo in triglavo mišico. Če bolnik napne dvoglavo mišico, je lažje prepoznati mesto vstavitve (slika 2).

Slika 2



2. korak: Mesto vstavitve očistite z alkoholno blazinico. Mesto vstavitve označite s kirurškim markerjem. Implantati se vstavijo skozi majhen subkutani rez velikosti 2,5 do 3 mm. Označite sledi kanalov, kjer bodo vstavljeni implantati, in sicer narišite 4 črte, vsaka naj bo dolga 40 mm. Implantati bodo razporejeni v pahljačasti obliki od 4 do 6 mm narazen, pri čemer se pahljača odpira proti rami (slika 3).

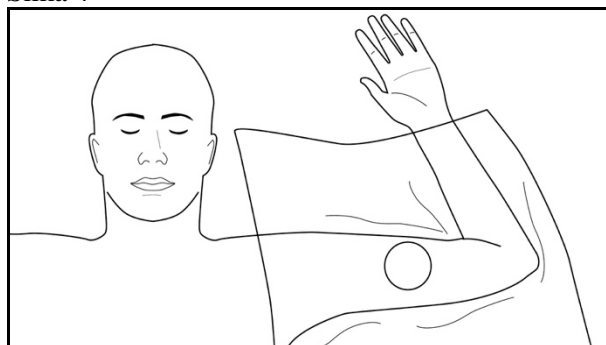
Slika 3



3. korak: Nadenite si sterilne rokavice in preverite delovanje aplikatorja za implantate tako, da odstranite mandren iz kanile in ga znova vstavite. Mesto vstavitve na koži očistite z antiseptično raztopino, kot je klorheksidin. Ne pivnjajte ali obrišite.

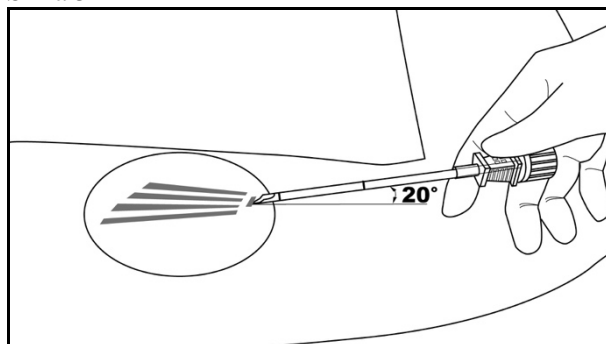
Na bolnikovo roko namestite sterilno fenestrirano prevleko (slika 4). Mesto vstavitve in predel tik pod kožo vzdolž predvidenih kanalov za vstavljanje anestezirajte tako, da injicirate 5 ml 1 % lidokaina z adrenalinom 1 : 100 000. Ko se prepričate, da je anestezija ustrezna in učinkovita, naredite plitev rez dolžine 2,5 do 3 mm vzdolž označenega mesta reza.

Slika 4



4. korak: S kirurško pinceto privzdignite rob odprtine reza. Medtem ko kožo vlečete v nasprotni smeri, pod majhnim kotom (ki ni večji od 20 stopinj) vstavite samo konico aplikatorja v subkutani prostor (globina 3 do 4 mm pod kožo), pri tem pa naj bo, pri navzgor obrnjeni poševnini konice oznaka za ustavitvev na kanili obrnjena navzgor in vidna, ko je mandren popolnoma pritrjen na kanili (slika 5).

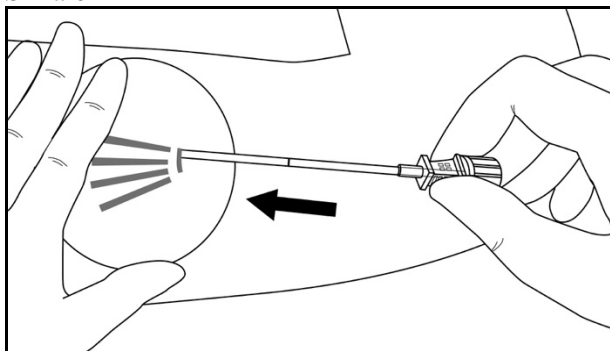
Slika 5



5. korak: Aplikator spustite v vodoravni položaj, s konico aplikatorja dvignite kožo tako, da bo kanila

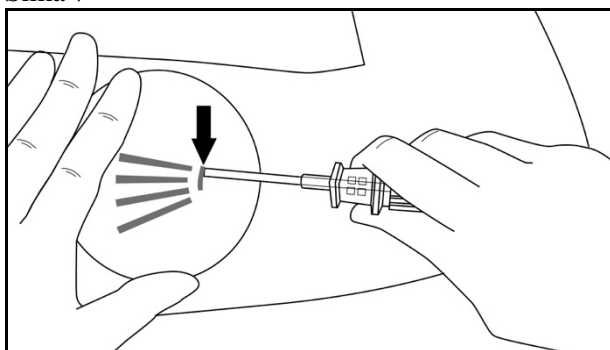
še naprej v subkutanem vezivnem tkivu (slika 6).

Slika 6

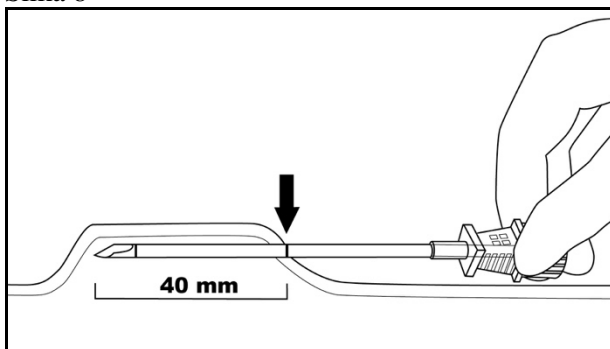


6. korak: Med dviganjem aplikator nežno potisnite subkutano vzdolž označenih kanalov na koži. Takoj se ustavite, ko proksimalna oznaka na kanili izgine v rez (sliki 7 in 8).

Slika 7

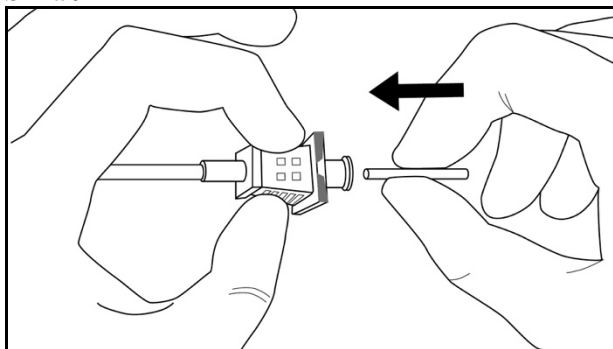


Slika 8

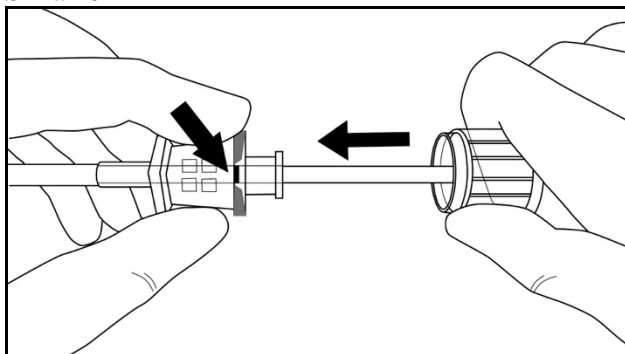


7. korak: Medtem ko kanilo držite pri miru, odklenite mandren in ga odstranite. En implantat vstavite v kanilo (slika 9), znova vstavite mandren in ga nežno potiskajte naprej (občutili boste blag upor), dokler se črta za ustavitev na mandrenu ne poravna z oznako za ustavitev pri navzgor obrnjeni poševnini konice, kar pomeni, da se implantat nahaja na konici kanile (slika 10). **Implantata z mandrenom ne potiskajte preko konca kanile.** Med rezom in implantatom mora biti vsaj 5 mm prostora, če je implantat ustrezno nameščen.

Slika 9

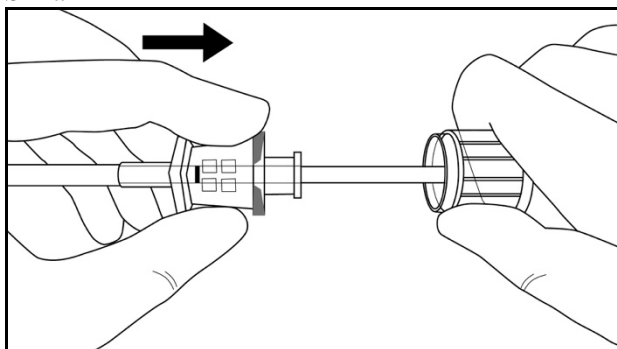


Slika 10

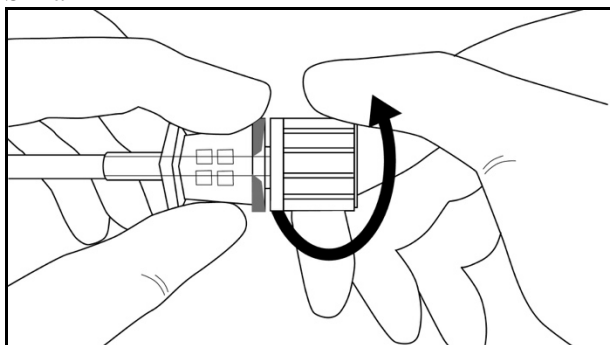


8. korak: Medtem ko mandren držite pri miru na nadlakti, kanilo vlecite nazaj vzdolž mandrena, s čimer bo implantat ostal na mestu (slika 11). **Opomba: Mandrena ne potiskajte.** Kanilo pomikajte nazaj, dokler nastavek ni poravnani z mandrenom, nato mandren zasučite v smeri urnega kazalca, da se zaklene na kanilo (slika 12). Aplikator s poševnino konice navzgor vlecite nazaj, dokler distalna oznaka kanile ni vidna na odprtini reza (ostra konica ostaja subkutano).

Slika 11

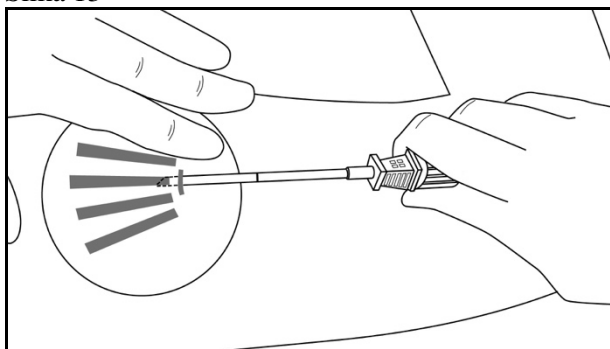


Slika 12



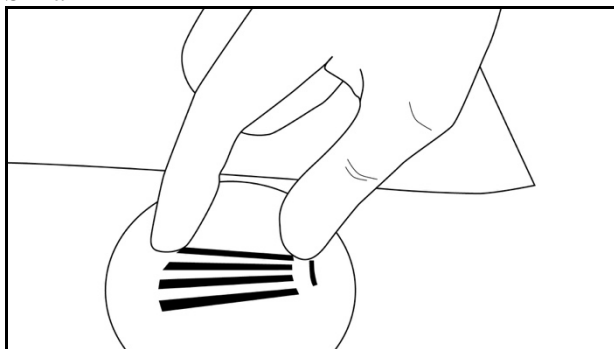
9. korak: Aplikator preusmerite na naslednji označeni kanal, pri tem pa predhodno vstavljeni implantat držite s kazalcem proč od ostre konice (slika 13). Za vstavljanje preostalih treh implantatov skozi isti rez glejte 6. do 9. korak.

Slika 13



10. korak: Potrdite prisotnost vsakega implantata (dolžine 26,5 mm) tako, da potipate bolnikovo roko tik za rezom, kot prikazuje slika 14. Če ne zatipate vsakega od štirih implantatov ali dvomite o njihovi prisotnosti, uporabite kakšno drugo metodo za preverjanje prisotnosti implantata.

Slika 14



11. korak: Približno pet minut pritiskajte na mesto reza, če je to potrebno. Očistite mesto reza. Na robove kože nanesite tekoče lepilo in pustite, da se posuši, preden rez zaprete s tankim lepilnim trakom širine pribl. 6 mm (metuljasti trak). Čez mesto vstavitve namestite manjši obliž. Namestite kompresijski povoj s sterilno gazo, da čim bolj zmanjšate modrice. Bolniku povejte, da lahko kompresijski povoj sname po 24 urah, obliž pa po treh do petih dneh, ter da naj v prvih 24 urah na roki drži ledeni obkladek 40 minut vsaki dve uri, kasneje pa po potrebi.

12. korak: Izpolnite opozorilno kartico za bolnika in jo izročite bolniku, ki naj jo shrani. Prav tako v bolnikovo zdravstveno kartoteko zabeležite oz. vnesite podatke o postopku implantacije.

Navodila glede iskanja mesta implantatov pred odstranitvijo

S tipanjem preverite lokacijo implantatov. **Implantate, ki jih ne morete zatipati, je treba najprej poiskati, preden se lotite postopka odstranjevanja.** Če implantatov ni mogoče zatipati, je treba postopek odstranjevanja izvesti pod ultrazvočnim vodenjem (po njihovi lokalizaciji). Med ustrezne metode za iskanje položaja spadajo ultrazvok z visokofrekvenčnim pretvornikom z linearnim nizom (10 MHz ali več) ali, če ultrazvok ni uspešen, magnetnoresonančno slikanje (MRI). Implantati Sixmo so prepustni za rentgenske žarke in jih pri rentgenskem ali CT-slikanju ni mogoče videti. Kirurški poseg brez predhodne natančne določitve lokacije vseh implantatov močno odsvetujemo (glejte poglavje 4.4).

Oprema za odstranjevanje implantatov Sixmo

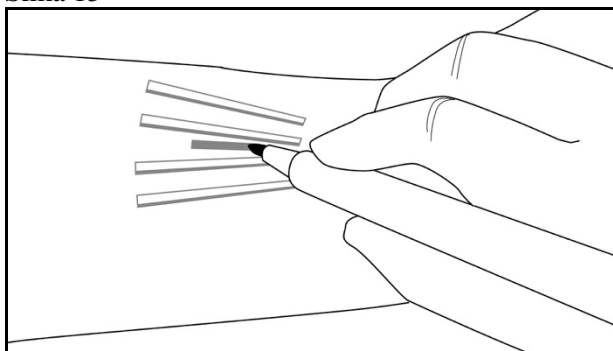
Implantate je treba odstraniti v aseptičnih pogojih, potrebna pa je naslednja oprema:

- preiskovalna miza,
- instrumentarska mizica, prekrita s sterilno prevleko,
- ustrezna osvetlitev, kot je čelna luč,
- sterilne fenestrirane prevleke,
- sterilne rokavice iz lateksa brez smukca,
- alkoholna blazinica,
- kirurški marker,
- antiseptična raztopina, kot je klorheksidin,
- lokalni anestetik, kot je 1-odstotni lidokain z adrenalinom 1 : 100 000,
- 5-ml brizga z iglo velikosti 25 G × 1,5 palca (0,5 × 38 mm),
- kirurška pinceta Adson,
- hemostatske prijemalke,
- dve sponki X-plant (fiksacijske sponke za vazektomijo s premerom odprtine 2,5 mm),
- kratke škarje (kot so škarje za šarenico),
- vodilo za iglo,
- skalpel, rezilo št. 15,
- meter, sterilen,
- sterilna gaza 100 × 100 mm,
- obliž,
- kompresijski povoj, širok pribl. 8 cm,
- kirurške niti, na primer 4-0 Prolene™ z rezalno iglo FS-2 (lahko je resorbilna).

Navodila za odstranjevanje implantatov Sixmo

13. korak: Bolnik naj leži na hrbtu. Roka, v kateri je implantat, naj bo v komolcu upognjena in obrnjena navzven, tako da je dlan poleg glave. S tipanjem znova preverite lokacijo implantatov. Preden kožo označite, mesto odstranjevanja očistite z alkoholno blazinico. S kirurškim markerjem označite mesto implantatov in mesto reza. Rez je treba narediti vzporedno z osjo roke, med drugim in tretjim implantatom, da omogočite dostop do subkutanega prostora (slika 15).

Slika 15

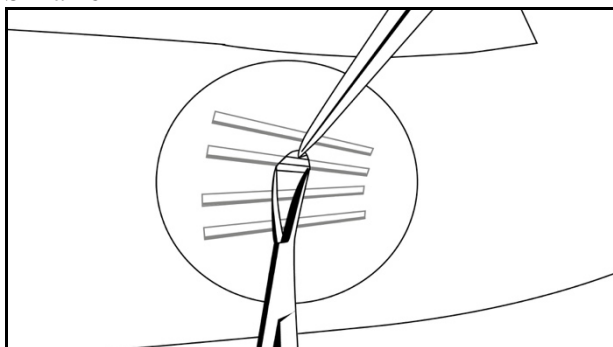


14. korak: Nadenite si sterilne rokavice. Z aseptično tehniko sterilno opremo postavite v sterilno polje na instrumentarsko mizico. Mesto odstranjevanja očistite z antiseptično raztopino, kot je klorheksidin. Ne pivnjajte ali obrišite. Na bolnikovo roko namestite sterilno prevleko. Mesto reza in subkutani prostor, kjer so implantati, anestezirajte (na primer z injiciranjem 5 do 7 ml 1 % lidokaina z adrenalinom 1 : 100 000).

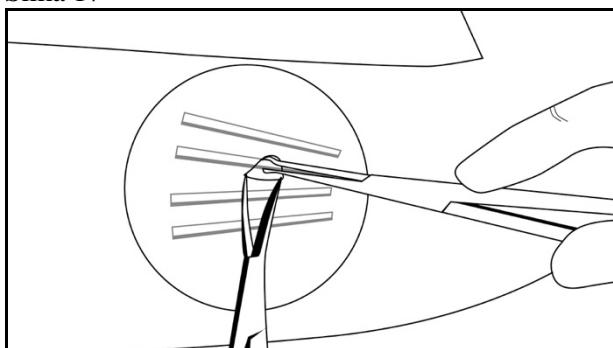
OPOMBA: Lokalni anestetik je treba injicirati globoko v sredino implantatov; na ta način se bodo implantati učinkovito dvignili proti koži, kar olajša njihovo odstranjevanje. Ko se prepričate, da je anestezija ustrezna in učinkovita, s skalpelom naredite rez dolžine 7 do 10 mm vzporedno z osjo roke, med drugim in tretjim implantatom.

15. korak: S kirurško pinceto Adson privzdignite rob kože in ločite tkivo nad vidnim implantatom in tkivo pod njim, pri tem pa uporabite kratke škarje ali ukrivljene hemostatske prijemalke (slika 16). Implantat primite na sredini s sponko/sponkami X-plant (slika 17) in nežno povlecite. Če je implantat vraščen ali pogreznjen, s skalpelom odstranite prilepljeno tkivo, da sprostite implantat.

Slika 16



Slika 17



16. korak: Ko odstranite vsak implantat, potrdite, da ste odstranili celoten 26,5-milimetrski implantat tako, da pomerite njegovo dolžino. Za odstranjevanje preostalih treh implantatov skozi isti rez glejte 15. in 16. korak. Enaka tehnika se uporablja za odstranjevanje ven štrlečih ali delno iztisnjenih implantatov. Kirurški poseg brez predhodne natančne določitve lokacije vseh implantatov močno odsvetujemo (glejte poglavje 4.4).

17. korak: Ko odstranite vse implantate, očistite mesto reza. Rez zaprite s šivanjem. Čez mesto reza namestite obliž. Uporabite sterilno gazo in pet minut nežno pritiskajte na mesto reza, da zagotovite hemostazo. Namestite kompresijski povoj s sterilno gazo, da čim bolj zmanjšate modrice. Bolniku povejte, da lahko kompresijski povoj sname po 24 urah, obliž pa po treh do petih dneh. Bolniku svetujte, kako naj ustrezno aseptično neguje rano. Bolniku naročite, naj v prvih 24 urah na roki drži ledeni obkladek 40 minut vsaki dve uri, kasneje pa po potrebi. Dogovorite se za naslednji termin, da boste odstranili šive.

18. korak: Implantate Sixmo je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami, saj implantat vsebuje buprenorfin.

Če med postopkom odstranjevanja implantata/implantatov ali delcev implantata ne morete odstraniti, je bolnika treba slikati za določitev položaja čim prej, ko je mogoče, in še isti dan znova poskusiti s postopkom odstranjevanja. Če lokalizacije in drugega poskusa odstranitve ne opravite isti dan kot prvi poskus odstranitve, je treba rano začasno zapreti s šivi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda respiratorna insuficienca.

Huda okvara jeter.

Akutni alkoholizem ali delirium tremens (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba antagonistov opioidov (naltrekson, nalmeften) za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi keloidno ali hipertrofično brazgotinjenje, subkutana vstavitve ni dovoljena (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s kontraindikacijami za MRI.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje zdravljenja

Pri bolnikih se lahko pojavi zaspanost, zlasti prvi teden po vstavitvi implantatov, na kar je bolnike treba opozoriti (glejte poglavje 4.7).

Mesto vstavitve je treba pregledati en teden po vstavitvi implantata in redno tudi kasneje, kjer je treba biti pozoren na znake okužbe ali kakršnih koli težav s celjenjem rane, vključno z znaki za ekstruzijo implantata iz kože ter znake nepravilne uporabe oziroma zlorabe. Priporočeni urnik kontrolnih pregledov je pri večini bolnikov vsak enkrat mesečno, da imajo stalno na voljo svetovanje in psihosocialno podporo.

Resni zapleti zaradi vstavljanja ali odstranjevanja implantatov

Redki, toda hudi zapleti, vključno s poškodbo živcev in migracijo, katere posledica sta embolija in smrt, so lahko posledica nepravilne vstavitve implantatov v nadlaket (glejte poglavje 4.8). Dodatni zapleti lahko vključujejo lokalno migracijo, protruzijo, iztis in zlom implantata po vstavitvi ali med odstranjevanjem. Če se implantat premakne, je potreben kirurški poseg.

Subkutana vstavitve je bistvena, da lahko s tipanjem potrdite primerno namestitev. Če so implantati vstavljeni pregloboko (intramuskularno ali v mišično ovojnico), lahko med vstavljanjem ali odstranjevanjem pride do poškodb živcev ali žilja.

Na mestu vstavitve ali odstranjevanja se lahko pojavi okužba. Prekomerna palpacija takoj po vstavitvi implantatov lahko poveča možnost za okužbo. Neustrezno odstranjevanje prinaša tveganje za okužbo na mestu implantata in zlom implantata.

V redkih primerih implantatov ali delov implantatov ni mogoče lokalizirati in posledično tudi ne odstraniti (glejte poglavje 4.2).

Iztis implantata

Če po vstavitvi pride do spontanega iztisa implantata, je treba storiti naslednje:

- Bolniku je treba čim prej dati termin pri zdravstvenem delavcu, ki izvaja postopek vsaditve.
- Bolniku je treba naročiti, naj implantat da v steklen kozarec s pokrovom in ga varno shrani zunaj dosega drugih oseb, zlasti otrok, ter ga prinese zdravstvenemu delavcu, ki bo ocenil, ali se je izločil cel implantat.
Buprenorfin lahko povzroči hudo, lahko celo usodno, depresijo dihanja pri otrocih, ki so mu nehote izpostavljeni.
- Če bolnik iztisnjeni implantat vrne, je treba implantat izmeriti za potrditev, da se je izločil celoten implantat (dolžine 26,5 mm).
- Mesto reza je treba pregledati glede okužbe. Če je mesto okuženo, ga je treba ustrezno zdraviti in oceniti, ali je treba odstraniti preostale implantate.

- Če iztisnjeni implantat ni cel, mora zdravstveni delavec s tipanjem pregledati mesto vstavitve, da poišče lokacijo drugega dela implantata. Preostali delni implantat je treba odstraniti s tehnikami, ki so opisane v poglavju 4.2.
- Če preostalega implantata ni mogoče zatipati, je treba opraviti ultrazvočno preiskavo ali slikanje MRI v skladu s tehnikami, opisanimi v poglavju 4.2.
- Zdravstveni delavec mora bolnika skrbno spremljati, dokler bolnik ne dobi drugega implantata, in ocenjevati odtegnitvene simptome ali druge klinične kazalnike, ki bi kazali na to, da bo treba uporabiti dodatni podjezični buprenorfin.
- Nadomestni(-e) implantat(-e) je treba vstaviti v isto roko medialno ali lateralno glede na implantate *in situ*. Nadomestni(-e) implantat(-e) lahko vstavite tudi v nasprotno roko.

Zloraba in preusmerjanje uporabe

Buprenorfin ima potencial, da se ga zlorablja in preusmerja v kaznivo uporabo. Zdravilo Sixmo je formulirano tako, da odvrča od preusmerjanja in zlorabe. Vendar pa je buprenorfin možno izvleči iz implantata. Pri odločanju, ali je zdravljenje z zdravilom Sixmo primerno za določenega bolnika, je treba razmisliti o tveganjih in stabilnosti bolnika pri zdravljenju odvisnosti od opioidov.

Zloraba buprenorfina predstavlja tveganje prevelikega odmerjanja in smrti. To tveganje se poveča s sočasno zlorabo buprenorfina in alkohola ter drugih snovi, zlasti benzodiazepinov.

Vse bolnike, ki uporabljajo zdravilo Sixmo, je treba spremljati glede znakov, ki kažejo na preusmerjanje uporabe ali poslabšanje odvisnosti od opioidov ter vedenja, ki kaže na zasvojenost, zaradi česar bi bilo potrebno bolj intenzivno in strukturirano zdravljenje uporabe opioidov.

Odvisnost

Buprenorfin je delni agonist opioidnega receptorja μ (μ), tako da kronično dajanje lahko povzroči odvisnost od opioidov. Študije na živalih in klinične izkušnje so pokazale, da buprenorfin lahko povzroča odvisnost, vendar v manjši meri kot popolni agonist, npr. morfin.

Če implantatov ne zamenjate takoj po odstranitvi, morajo bolniki do nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Sixmo prejemati podjezični buprenorfin (2 do 8 mg/dan), kot je klinično indicirano. Bolnike, ki se odločijo za prekinitve zdravljenja z zdravilom Sixmo, je treba spremljati glede odtegnitvenega sindroma in pri tem razmisliti o zmanjšanem odmerku podjezičnega buprenorfina.

Povzročitev sindroma odtegnitve od opioidov

Buprenorfin zaradi svojih značilnosti delnega opioidnega agonista lahko povzroči odtegnitvene znake in simptome pri osebah, ki so trenutno fizično odvisne od polnih opioidnih agonistov, kot so heroin, morfin in metadon, še preden učinki polnega opioidnega agonista prenehajo. Preverite, ali so bolniki zaključili ustrezno uvajalno obdobje s podjezičnim buprenorfinom ali buprenorfinom/naloksonom oziroma ali so že klinično stabilni na buprenorfinu ali buprenorfinu/naloksonu, preden vstavite implantate (glejte poglavje 4.2).

Depresija dihanja in centralnega živčnega sistema

Poročali so o številnih primerih s smrtnim izidom zaradi depresije dihanja med uporabo buprenorfina, zlasti pri uporabi buprenorfina skupaj z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar se buprenorfin ni uporabljal v skladu z navodili glede predpisovanja. O smrtnih primerih so poročali tudi v povezavi s sočasno uporabo buprenorfina in drugih depresorjev, kot so alkohol, gabapentinoidi (kot sta pregabalin in gabapentin) (glejte poglavje 4.5) ali drugi opioidi. Če buprenorfin prejmejo osebe, ki niso odvisne od opioidov in ne prenašajo njihovih učinkov, lahko to privede do potencialno smrtno respiratorne depresije.

To zdravilo je treba pri bolnikih z astmo ali respiratorno insuficienco (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pljučnim srcem, zmanjšanim respiratornim rezervnim volumnom, hipoksijo, hiperkapnijo, obstoječo respiratorno depresijo ali kifoskoliozo [ukrivljenost hrbtenice, ki povzroča kratko sapo]) uporabljati previdno.

Buprenorfin lahko povzroča dremavost, zlasti kadar se uporablja skupaj z alkoholom ali depresorji centralnega živčnega sistema (kot so pomirjevala, sedativi ali hipnotiki) (glejte poglavje 4.5).

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Sixmo je treba pregledati bolnikovo zdravstveno anamnezo on anamnezo zdravljenja, vključno z uporabo neopioidnih psihoaktivnih snovi, da zagotovite varno uvedbo zdravljenja z zdravilom Sixmo.

Hepatitis in jetrni dogodki

Pri osebah, zasvojenih z opioidi, so tako v kliničnih študijah kot v poročilih o neželenih učinkih po začetku trženja v povezavi z uporabo učinkovine buprenorfin poročali o primerih akutne okvare jeter (tudi s smrtnim izidom), glejte poglavje 4.8. Spekter nenormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih so lahko vzrok ali lahko k temu prispevajo že obstoječe okvare jeter (genetska bolezen, nenormalnosti jetrnih encimov, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil) in sočasna uporaba drog za injiciranje. Te osnovne dejavnike, vključno s potrditvijo stanja virusnega hepatitisa, je treba upoštevati pred predpisovanjem zdravila Sixmo in med zdravljenjem. Če sumite na jetrni dogodek, je treba oceniti delovanje jeter in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Sixmo. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba pozorno spremljati delovanje jeter.

Okvara jeter

Buprenorfin se v veliki meri presnavlja v jetrih. V farmakokinetični študiji podjezičnega buprenorfina so bile pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ugotovljene višje ravni buprenorfina v plazmi in daljša razpolovna doba, česar pa niso opazili pri bolnikih z blago okvaro jeter (glejte poglavje 5.2). Bolnike z blago do zmerno okvaro jeter je treba spremljati glede znakov in simptomov toksičnosti ali prevelikega odmerjanja, ki ga povzročajo povišane ravni buprenorfina (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Sixmo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje akutne bolečine med zdravljenjem

Med zdravljenjem z zdravilom Sixmo lahko pride do situacij, ko bodo bolniki potrebovali obvladovanje akutne bolečine ali anestezijo. Kadar je mogoče, te bolnike zdravite z neopioidnimi analgetiki. Bolnike, pri katerih je za analgezijo potrebna terapija z opioidi, je dovoljeno zdraviti z visokoafinitetnimi polno opioidnimi analgetiki pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki mora biti pozoren zlasti na respiratorno funkcijo. Za učinek analgezije bodo morda potrebni večji odmerki. Zato obstaja večja verjetnost za toksičnost pri dajanju opioidov. Če je v sklopu anestezije potrebna terapija z opioidi, morajo bolnike v anestezijskem okolju stalno spremljati osebe, ki niso vključene v izvajanje kirurškega ali diagnostičnega postopka. Terapijo z opioidi sme izvajati zdravstveni delavec, ki je usposobljen za uporabo anestetičnih zdravil in za obvladovanje učinkov močnih opioidov na dihala, zlasti vzpostavljanje in ohranjanje prehodnosti zračnih poti in asistiranje ventilacije.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice se lahko podaljša, ker se 30 % danega odmerka izloči prek ledvic. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se presnovki buprenorfina kopičijo. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci encima CYP3A

Zdravila, ki zavirajo encim CYP3A4, lahko privedejo do povečanih koncentracij buprenorfina. Bolnike, ki uporabljajo zdravilo Sixmo, je treba pozorno spremljati glede znakov toksičnosti, če sočasno jemljejo močne zaviralce encima CYP3A4 (npr. zaviralce proteaze, kot so ritonavir, nelfinavir ali indinavir, ali azolske antimikotike, kot so ketokonazol in itrakonazol, ali makrolidne antibiotike). Zdravstveni delavec mora preden uvede zdravljenje z zdravilom Sixmo preveriti bolnikovo anamnezo sočasne uporabe zaviralcev CYP3A4, da določi njegovo ustreznost (glejte poglavje 4.5).

Splošna opozorila, ki se nanašajo na dajanje opioidov

Opioidi lahko pri ambulantnih bolnikih povzročijo ortostatsko hipotenzijo.

Ker lahko opioidi povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade, jih je treba pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami, drugimi stanji, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov uporabljati previdno.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo je potrebna previdnost.

Mioza zaradi opioidov, spremembe v stopnji zavesti ali spremembe v občutenju bolečine kot simptom bolezni lahko vplivajo na oceno bolnika ali otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek sočasne bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotiroidizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonova bolezen) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato jih je treba pri bolnikih z nepravilnim delovanjem biliarnega trakta uporabljati previdno.

Pri dajanju opioidov starejšim ali oslabeлим osebam je potrebna previdnost.

Na podlagi izkušenj z morfinom lahko sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralcev MAO) poveča učinke opioidov (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Sixmo in drugih serotoninergičnih učinkovin, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzročijo serotoninski sindrom, možno življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

Koža

Pri dajanju zdravila Sixmo je potrebna previdnost tudi pri bolnikih, ki imajo v svoji anamnezi bolezen vezivnega tkiva (npr. skleroderma) ali ponavljajoče okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus*, odporno proti metilicinu. Zdravilo Sixmo je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo v svoji anamnezi keloidno ali hipertrofično brazgotinjenje na mestu, kjer bi bilo treba vstaviti implantate Sixmo, saj bi se pri odstranjevanju implantatov lahko pojavile težave (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Sixmo niso izvedli.

Buprenorfina se ne sme uporabljati skupaj z:

- opioidnimi antagonisti: naltrekson in nalmefen lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfina. Sočasna uporaba je med zdravljenjem z buprenorfinom kontraindicirana zaradi

potencialno nevarnega medsebojnega delovanja, ki bi lahko sprožilo nenaden pojav dolgotrajnih in intenzivnih simptomov odtegnitve od opioidov (glejte poglavje 4.3).

- alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, saj alkohol poveča sedacijski učinek buprenorfina. Zdravilo Sixmo je kontraindicirano pri akutnem alkoholizmu (glejte poglavje 4.3).

Buprenorfin je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju z:

- benzodiazepini: ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi depresije dihanja centralnega izvora. Zato je treba odmerke omejiti in se izogniti tej kombinaciji v primerih, ko obstaja tveganje za zlorabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba nepredpisanih benzodiazepinov na lastno pest med jemanjem tega zdravila izjemno nevarna in da je uporaba benzodiazepinov sočasno s tem zdravilom dovoljena samo v skladu z navodili zdravstvenega delavca (glejte poglavje 4.4).
- gabapentinoidi: ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi respiratorne depresije. Zato je treba odmerke natančno spremljati in se izogniti tej kombinaciji v primerih, ko obstaja tveganje za zlorabo. Bolnike je treba opozoriti, da je uporaba gabapentinooidov (kot sta pregabalin in gabapentin) sočasno s tem zdravilom dovoljena samo v skladu z navodili njihovega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- drugimi depresorji centralnega živčnega sistema: drugimi derivati opioidov (npr. metadonom, analgetiki in antitusiki), določenimi antidepresivi, sedativnimi antagonist receptorja H1, barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, nevroleptiki, klonidinom in podobnimi učinkovinami, saj te kombinacije povečajo depresijo centralnega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko vožnja in upravljanje s stroji postaneta nevarna (glejte poglavje 4.7).
- opioidnimi analgetiki: pri bolnikih, ki prejemajo buprenorfin in jim damo polne opioidne agoniste, je težko doseči zadostno analgezijo. Zato obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih agonistov, zlasti če želimo premagati delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar plazemske koncentracije buprenorfina upadajo (glejte poglavje 4.4).
- zaviralci in induktorji CYP3A4: Buprenorfin se v norbuprenorfin presnavlja predvsem preko CYP3A4, zato pri sočasni uporabi buprenorfina in zdravil, ki vplivajo na aktivnost CYP3A4, lahko pride do medsebojnega delovanja. Zaviralci CYP3A4 lahko zavrejo presnovo buprenorfina, kar povzroči povečanje vrednosti C_{max} in AUC buprenorfina in norbuprenorfina. Bolnike, ki se zdravijo z zaviralci encima CYP (npr. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomicin, klaritromicin, nefinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodaron, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, flukonazol, eritromicin in sok grenivke) je treba spremljati glede zankov in simptomov toksičnosti ali prevelikega odmerjanja (mioza, cianoza ustnic, sedacija, bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja). Če opazite simptome toksičnosti ali prevelikega odmerjanja, je treba implantate odstraniti in preiti na zdravilo, ki omogoča prilagajanje odmerka.
- Podobno imajo lahko induktorji encima CAP3A4 (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampin) potencial za znižanje koncentracije buprenorfina v plazmi zaradi povečanega presnavljanja buprenorfina v norbuprenorfin.
- zaviralci MAO: izkušnje z morfinom kažejo, da sočasna uporaba zaviralcev MAO lahko poudari učinke opioidov.
- serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, saj se poveča tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi buprenorfina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Proti koncu nosečnosti buprenorfin lahko sproži depresijo dihanja pri novorojencu tudi pri kratkotrajni uporabi. Dolgotrajna uporaba buprenorfina v zadnjih treh mesecih nosečnosti lahko pri novorojencu

povzroči odtegnitveni sindrom (npr. hipertonijo, neonatalni tremor, neonatalno agitacijo, mioklonus ali konvulzije). Sindrom je lahko blažji in dolgotrajnejši kot pri kratko delujočih polnih μ -opioidnih agonistih. Sindrom se običajno pojavi nekaj ur ali nekaj dni po rojstvu. Narava tega sindroma se lahko razlikuje glede na materino zgodovino jemanja drog.

Zaradi dolge razpolovne dobe buprenorfina je treba razmisliti o nekajdnevem neonatalnem spremljanju ob koncu nosečnosti, da se prepreči tveganje za depresijo dihanja ali odtegnitveni sindrom pri novorojencih.

Zaradi neprilagodljivosti v zvezi s povečevanjem odmerka in zaradi potreb po večjem odmerku med nosečnostjo, zdravilo Sixmo ne velja za optimalno izbiro zdravljenja pri nosečnicah, zato zdravljenja z zdravilom Sixmo ni dovoljeno uvesti pri nosečnicah. Zdravila Sixmo ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če med zdravljenjem z zdravilo Sixmo ženska zanosi, je treba pretehtati koristi za bolnico in tveganja za plod. V tem primeru so na splošno ustrenejša druga zdravila/pripravki, ki vsebujejo buprenorfin.

Dojenje

Buprenorfin in njegovipresnovki se v materino mleko izločajo v tolikšnem obsegu, da je možen učinek na dojene novorojence/otroke. Med zdravljenjem z zdravilom Sixmo je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinkih buprenorfina na plodnost pri ljudeh ni oziroma so omejeni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Buprenorfin lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ter lahko poslabša mentalne ali fizične sposobnosti, ki so potrebne za opravljanje potencialno nevarnih nalog, kot je vožnja avtomobila ali upravljanje strojev. To zdravilo lahko povzroči omotico, zaspanost ali sedacijo, zlasti na začetku zdravljenja.

Koncentracije buprenorfina v plazmi so po vstavitvi zdravila Sixmo najvišje v prvih 24 do 48 urah. Bolniki lahko do en teden po subkutani vstavitvi občutijo zaspanost, zato jih je treba opozoriti o nevarnostih vožnje ali upravljanja strojev zlasti v tem obdobju. Preden se lotijo vožnje ali upravljanja strojev, morajo biti bolniki razumno prepričani, da zdravilo Sixmo ne vpliva negativno na njihovo sposobnost opravljanja takih aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki zdravila so bili razvrščeni kot neželeni učinki, povezani z implantatom ali nepovezani z implantatom.

Najpogostejši neželeni učinki, nepovezani z implantatom, v kliničnih študijah z zdravilom Sixmo so bili glavobol (5,8 %), zaprtost (5,5 %) in nespečnost (3,9 %). To so pogosti neželeni učinki pri jemanju buprenorfina.

O pogostih neželenih učinkih na mestu implantata, kot so bolečina na mestu vstavitve, pruritus, hematoma, krvavitev, eritem in brazgotina, so poročali pri 25,9 % bolnikov v dvojno slepih in 14,1 % bolnikov v nadaljevalnih študijah.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in podatkih po začetku trženja za buprenorfin, vključno z zdravilom Sixmo, so navedeni v spodnji preglednici 1. Ti neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA, po prednostnem izrazu in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana pogostnost (ni mogoče

oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, navedeni po organskih sistemih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	virusna okužba, bronhitis**, okužba**, influenca**, faringitis**, rinitis**
	občasni	celulitis, okužba kože, peritonzilarni absces, pustularni izpuščaji, okužba sečil, vulvovaginalna mikotična okužba, okužba na mestu implantata*, absces na mestu implantata*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	limfadenopatija, nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	zmanjšan apetit
	občasni	nenormalno pridobivanje telesne mase, dehidracija, povečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost, anksioznost, sovražnost**, živčnost**, paranoja**
	občasni	depresija, zmanjšanje spolne sle, motnje spanja, apatija, evforično razpoloženje, zmanjšano občutenje orgazma, nemirnost, razdražljivost, odvisnost od drog***, agitacija***, nenormalne misli***
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, omotica, zaspanost, hipertonija**, sinkopa**
	občasni	hipestezija, migrena, zmanjšana stopnja zavesti, hipersomnija, parestezija, tremor
Očesne bolezni	pogosti	midriaza**
	občasni	izcedek iz očesa, motnje solznih žlez, zamegljen vid
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije**
	občasni	atrijsko plapolanje,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		bradikardija
Žilne bolezni	pogosti	vročinski oblivi, vazodilacija**, hipertenzija**
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kašelj**, dispneja**
	občasni	depresija dihanja, zehanje
Bolezni prebavil	pogosti	zaprtost, navzea, bruhanje, diareja, bolečina v trebuhu, bolezni prebavil**, bolezni zob**
	občasni	suha usta, dispepsija, flatulenca, hematohezija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperhidroza
	občasni	mrzel znoj, suha koža, izpuščaj, kožne lezije, ekhimoz* *
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečina v kosteh**, mialgija**
	občasni	mišični krči, nelagodje v okončinah, bolečina v mišicah in kosteh, bolečina v vratu, bolečina v okončinah, sindrom temporomandibularnega sklepa, artralgi* ***
Bolezni sečil	občasni	težave z začetkom mokrenja, nujna potreba po uriniranju, polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	dismenoreja, erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost, mrzlica, astenija, bolečina, hematom na mestu implantata*, bolečina na mestu implantata*, pruritus na mestu implantata*, krvavitev na mestu implantata*, eritem na mestu implantata*, brazgotina na mestu implantata*, bolečina v prsnem košu**, splošno slabo počutje***, sindrom odtegnitve***

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	periferni edem, nelagodje, obrazni edem, občutek mrazenja, pireksija, otekanje, edem na mestu implantata*, reakcija na mestu implantata*, iztis implantata*, slabše celjenje*, parestezija na mestu implantata*, izpuščaj na mestu implantata*, brazgotinjenje*
Preiskave	pogosti	zvišanje alanin-aminotransferaze
	občasni	zvišanje aspartat-aminotransferaze, zmanjšanje telesne mase, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi, zvišanje gama-glutamil-transferaze, povečanje telesne mase, znižanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje amilaze, zvišanje bikarbonata v krvi, zvišanje bilirubina v krvi, znižanje holesterola v krvi, zvišanje glukoze v krvi, znižanje hematokrita, znižanje hemoglobina, zvišanje lipaze, zmanjšano število limfocitov, povečanje povprečne koncentracije hemoglobina v eritrocitih, nenormalen povprečni celični volumen, povečano število monocitov, povečano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov, zmanjšano število eritrocitov
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	bolečina pri postopku*, reakcija na mestu postopka*
	občasni	zapleti po postopku (*), kontuzija (*), dehiscenca rane*, migracija implantata***, zlom implantata***

* Neželeni učinek na mestu implantata

(*) Opaženo kot neželeni dogodek v povezavi z mestom implantata ali brez povezave z mestom implantata

** Poročano pri uporabi drugih odobrenih zdravil, ki vsebujejo samo buprenorfin

*** Samo podatki po začetku trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje za resne zaplete zaradi vstavljanja ali odstranjevanja implantatov

Redki, toda hudi zapleti, vključno s poškodbo živcev in migracijo, katere posledica sta embolija in smrt, so lahko posledica nepravilne vstavitve implantatov (glejte poglavje 4.4). V obdobju po začetku trženja so poročali o 2 primerih, kjer so se implantati lokalno premaknili z mesta vstavitve. Pri 3 bolnikih v kliničnih študijah in pri 1 bolniku po začetku trženja zdravila ni bilo mogoče najti implantatov ali njegovih delcev in zato ob koncu zdravljenja niso bili odstranjeni. V kliničnih študijah in v obdobju po začetku trženja zdravila so v 7 primerih opazili klinično pomemben zlom implantata (tj. zlom, povezan z neželenim učinkom).

Tveganje iztisa

Nepravilna vstavitev ali okužba lahko povzroči protruzijo ali iztis. V kliničnih študijah zdravila Sixmo so poročali o nekaj primerih protruzije ali iztisa implantatov, kar so v večini primerov pripisali nepravilni tehniki vstavitve (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Manifestacije akutnega prevelikega odmerjanja buprenorfina vključujejo zožene zenice, sedacijo, hipotenzijo, depresijo dihanja in smrt.

Zdravljenje

Prioritetne naloge so ponovna stabilizacija bolnika in zavarovanje dihalnih poti ter po potrebi uporaba asistirane ventilacije. Pri obvladovanju cirkulatornega šoka in pljučnega edema je treba uporabiti podporne ukrepe (vključno s kisikom, vazopresorimi sredstvi), kot je indicirano. V primeru zastoja srca ali aritmij so potrebne tehnike oživljanja.

Opioidni antagonist nalokson je specifični antidot za depresijo dihanja, ki se pojavi zaradi prevelikega odmerjanja opioidov. Nalokson lahko pomaga pri obvladovanju prevelikega odmerjanja buprenorfina. Morda bodo potrebni večji odmerki kot običajno in večkratno dajanje.

Zdravstveni delavci morajo pri odločanju glede odstranitve implantatov upoštevati potencialno vlogo in prispevek buprenorfina, kadar se uporablja v kombinaciji z drugimi depresorji centralnega živčnega sistema, zaviralci encima CYP3A4, drugimi opioidi in v primerih okvare jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila za zdravljenje zasvojenosti z opioidi, oznaka ATC: N07BC01

Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidov, ki se veže na receptorje μ (μ) in κ (κ) v možganih. Njegova aktivnost pri opioidnem vzdrževalnem zdravljenju se pripisuje njegovim počasi

reverzibilnim lastnostim na μ -opioidnih receptorjih, ki lahko prek daljšega obdobja zmanjša potrebo po drugih opioidih.

Med kliničnimi farmakološkimi študijami pri bolnikih, odvisnih od opioidov, je buprenorfin pokazal, da njegovi učinki pri določenem odmerku dosežejo najvišjo možno raven (ceiling effect), pri številnih farmakodinamičnih in varnostnih parametrih. Zaradi svojih delno agonističnih/antagonističnih lastnosti ima dokaj široko terapevtsko okno, kar zmanjšuje zaviralno delovanje na kardiovaskularno in respiratorno funkcijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost implantatov buprenorfina so preučevali v 3 dvojno slepih kliničnih študijah 3. faze, kjer so skupno 309 bolnikov z zdravilom Sixmo zdravili do 6 mesecev (1 cikel implantatov). Od teh 309 bolnikov so 107 bolnikov zdravili še dodatnih 6 mesecev v okviru nadaljevalnih študij (tj. s cikla implantatov).

Prikaz učinkovitosti temelji predvsem na študiji PRO-814, randomizirani, dvojno slepi in z aktivno kontrolo nadzorovani študiji 3. faze pri odraslih bolnikih, ki so izpolnjevali pogoje DSM-IV-TR glede odvisnosti od opioidov in so bili klinično stabilizirani s podjezičnim buprenorfinom. V tej študiji je približno 75 % bolnikov je kot primarne opioide, ki so jih zlorabljali, navajalo opioide na recept, 21 % bolnikov pa je kot svoj primarni opioid navajalo heroin. Čas implantacije je znašal 24 tednov. Ta študija je vključevala 84 bolnikov v skupini, ki je dobila zdravilo Sixmo, in 89 bolnikov, ki so prejeli podjezični buprenorfin, mediana starosti (razpon) je v skupini z zdravilom Sixmo znašala 36 (21 do 63) let, v skupini s podjezičnim buprenorfinom pa 37 (22 do 64) let. V teh dvojno slepi in dvojno zakriti študiji so bolnike, ki so prejeli odmerke podjezičnega buprenorfina 8 mg/dan ali manj, razporedili v skupino s 4 implantati Sixmo (in dnevni podjezični placebo) ali v skupino s podjezičnim buprenorfinom 8 mg/dan ali manj (in 4 implantati s placebo). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov z odzivom, opredeljenih kot bolniki, ki so uporabljali prepovedane opioide manj kot 2 od 6 mesecev, na podlagi rezultatov urinskih testov in bolnikovega samoporočanja. Ta opazovani dogodek je veljal za klinično relevantnega pri ciljni indikaciji. Zdravilo Sixmo se je izkazalo kot neinferiorno podjezičnemu buprenorfinu, delež bolnikov z odzivom je bil 87,6 % v skupini s podjezičnim buprenorfinom in 96,4 % v skupini z zdravilom Sixmo. Poleg tega so po ugotovitvi neinferiornosti testirali in potrdili superiornost zdravila Sixmo v primerjavi podjezičnim buprenorfinom ($p = 0,034$). Stopnja vztrajanja bolnikov v programu zdravljenja je bila visoka – 96,4 % bolnikov v skupini z zdravilom Sixmo in 94,4 % bolnikov v skupini s podjezičnim buprenorfinom. Dve dodatni randomizirani, dvojno slepi in s placebo nadzorovani študiji 3. faze dajeta podporne podatke glede učinkovitosti in farmakokinetike (študiji PRO-805 in PRO-806). V obeh študijah so bili odrasli bolniki z odvisnostjo od opioidov, ki so bili na novo deležni zdravljenja z buprenorfinom, zdravljeni 24 tednov s 4 implantati zdravila Sixmo ali 4 implantati s placebo. Bolniki, ki niso bili ustrezno zdravljeni z odmerkom 4 implantatov, so lahko prejeli peti implantat. Študija PRO-806 je vključevala odprti primerjalni krak s podjezičnim buprenorfinom (12 do 16 mg/dan). Bolnikom v vseh skupinah je bilo dovoljeno jemanje podjezičnega buprenorfina za nadzorovanje morebitnih odtegnitvenih simptomov/močne potrebe po opioidih v skladu s predhodno določenimi kriteriji. Značilnosti bolnikov v teh študijah so prikazane spodaj.

Preglednica 2: Značilnosti bolnikov v študijah PRO-805 in PRO-806

	Študija PRO-805		Študija PRO-806		
	Sixmo n = 108	Placebo n = 55	Sixmo n = 114	Placebo n = 54	Podjezični buprenorfin n = 119
Mediana starosti (razpon), leta	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Primarni zlorabljeni opioid, n (%)					
Heroin	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Opioidi na recept	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

* Za 1 bolnika (0,8 %) je bil primarni zlorabljeni opioid naveden kot „drugi“.

Primarni opazovalni dogodek učinkovitosti v obeh študijah je bila kumulativna funkcija porazdelitve (CDF – cumulative distribution function) odstotka vzorcev urina, ki so bili negativni na prepovedane opioide (kot je bilo ocenjevano s toksikološkimi preiskavami urina trikrat tedensko in bolnikovim samoporočanjem o uporabi opioidov).

V študiji PRO-805 je bil primarni opazovalni dogodek CDF odstotka vzorcev urina, ki so bili negativni na prepovedane opioide od 1. do 16. tedna, medtem ko je bila CDF od 17. do 24. tedna ocenjevana kot sekundarni opazovani dogodek.

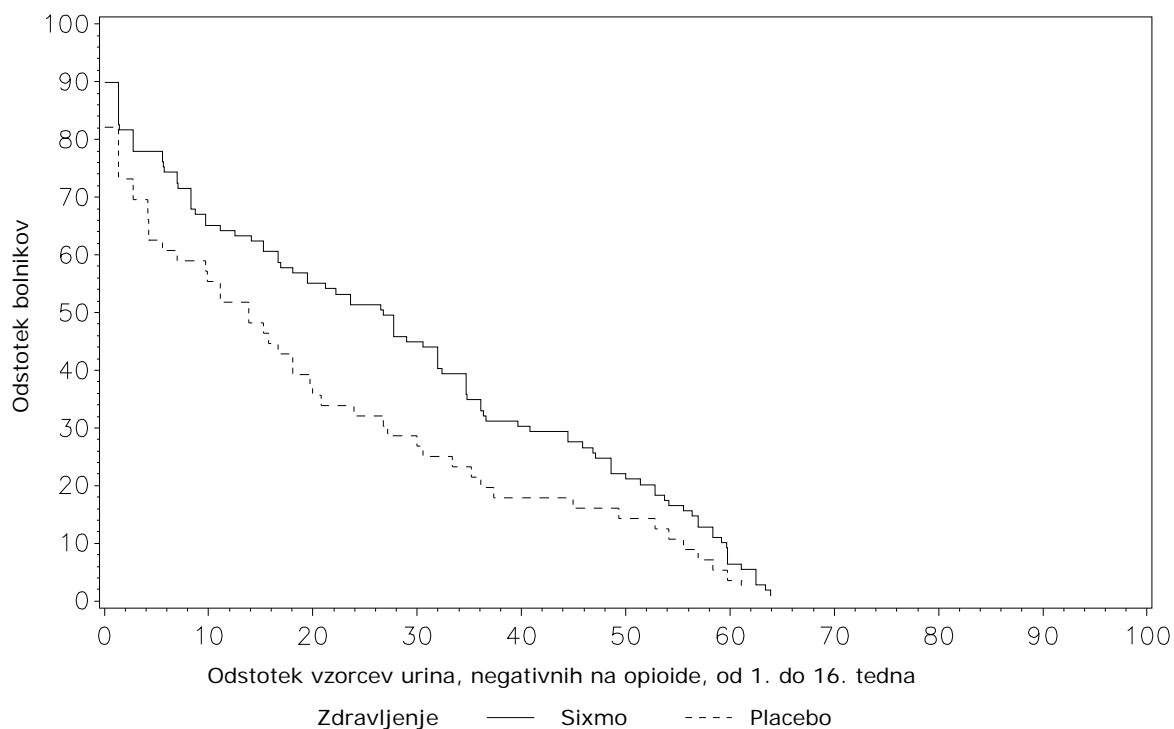
Preglednica 3: Odstotek urinskih vzorcev, negativnih na opioide, od 1. do 16. tedna in od 17. do 24. tedna, študija PRO-805 (ITT)

Odstotek negativnih rezultatov	Sixmo n = 108	Placebo n = 55
1. do 16. teden		
Povprečje (SN)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
IZ mediane	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediana (razpon)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
17. do 24. teden		
Povprečje (SN)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
IZ mediane	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediana (razpon)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

IZ = interval zaupanja, ITT = populacija z namenom zdravljenja (intent-to-treat), n = število preiskovancev, SN = standardna napaka

Pri analizi CDF (1. do 16. teden) je bila opažena statistično pomembna razlika med zdravljenji (p = 0,0361), ki je bila v prid zdravlilu Sixmo.

Slika 1: Kumulativna funkcija porazdelitve v odstotkih vzorcev urina, ki so bili negativni na opioide, od 1. do 16. tedna, študija PRO-805 (ITT)



ITT = populacija z namenom zdravljenja (*intent-to-treat*)
 Buprenorfin ni bil vključen v toksikološko ocenjevanje urina.

Študija PRO-806 je imela dva primarna sočasno opazovana dogodka – CDF odstotka vzorcev urina, ki so bili negativni na prepovedane opioide, od 1. do 24. tedna v skupini z zdravilom Sixmo in skupini s placebom (primarni sočasno opazovani dogodek 1), in CDF odstotka vzorcev urina, ki so bili negativni na prepovedane opioide, od 1. do 24. tedna v skupini z zdravilom Sixmo in skupini s placebom na podlagi podatkov samoporočanja o jemanju prepovedanih drog (primarni sočasno opazovani dogodek 2).

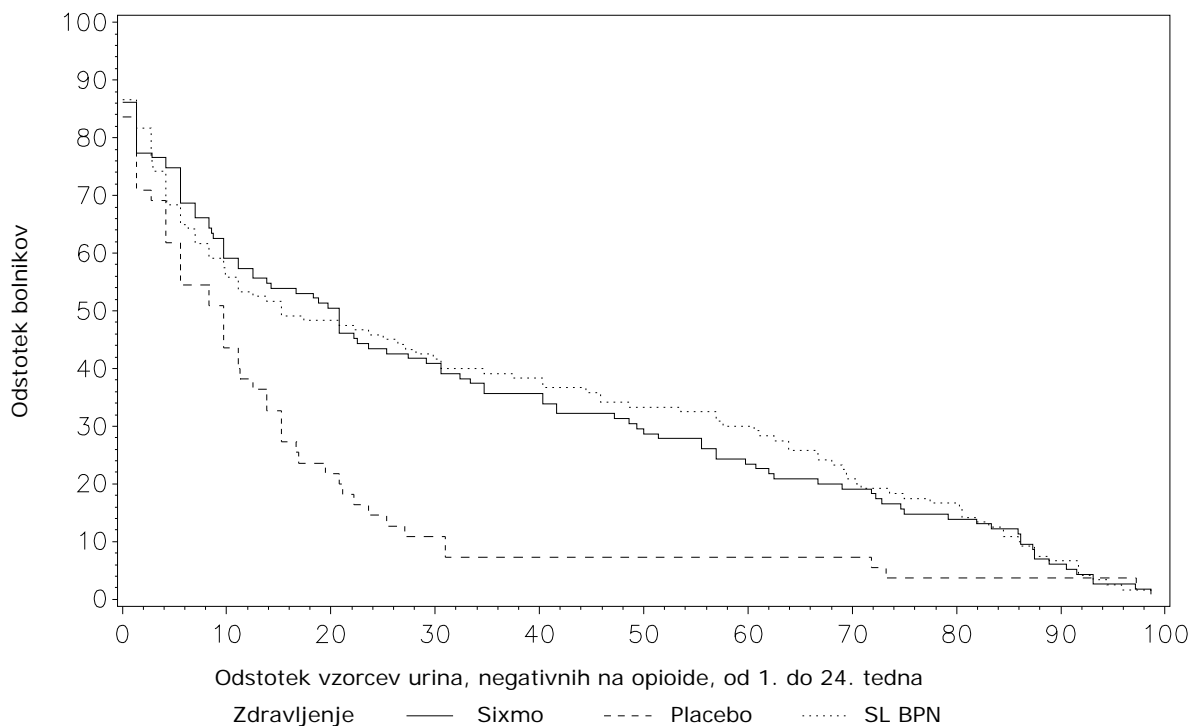
Preglednica 4: Odstotek urinskih vzorcev, negativnih na opioide, od 1. do 24. tedna, študija PRO-806 (ITT)

Odstotek negativnih rezultatov	Sixmo n = 114	Placebo n = 54	Podjezični buprenorfin n = 119
Povprečje (SN)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
IZ mediane	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Mediana (razpon)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

IZ = interval zaupanja, ITT = populacija z namenom zdravljenja (*intent-to-treat*), n = število preiskovancev, SN = standardna napaka

Pri analizi kumulativne funkcije porazdelitve (primarni sočasno opazovani dogodek 1) je bila opažena statistično pomembna razlika med zdravljenji ($p < 0,0001$), ki je bila v prid zdravilu Sixmo.

Slika 2: Kumulativna funkcija porazdelitve v odstotkih vzorcev urina, ki so bili negativni na opioide, od 1. do 24. tedna (primarni sočasno opazovani dogodek 1), študija PRO-806 (populacija ITT)



ITT = populacija z namenom zdravljenja (intent-to-treat), SL BPN = podjezični buprenorfin
Buprenorfin ni bil vključen v toksikološko ocenjevanje urina.

Rezultati CDF za primarni sočasno opazovani dogodek 2 so bili v osnovi enaki kot za opazovani dogodek 1 ($p < 0,0001$).

Ključni sekundarni opazovani dogodek v študiji PRO-806 je bila razlika v deležih vzorcev urina, ki so bili v 24 tednih negativni za opioide v skupini z zdravilom Sixmo v primerjavi s skupino, ki je jemala podjezični buprenorfin. Kljub uporabi odprtega primerjalnega kraka ta opazovani dogodek velja za robustnega, saj temelji na toksikoloških ocena urina. Pri tej analizi je bil odstotek urina, negativnega na opioide, v skupini s podjezičnim buprenorfinom zelo podoben rezultatom v skupini z zdravilom Sixmo (33 % proti 31 %) in dokazana je bila neinferiornost zdravila Sixmo v primerjavi z buprenorfinom.

V študijah PRO-805 in PRO-806 je 62,0 % oz. 39,5 % preiskovancev, ki so dobili zdravilo Sixmo, potrebovalo dodatni SL BPN. V študijah PRO-805 in PRO-806 je bil povprečni odmerek na teden pri osebah, zdravljenih z zdravilom Sixmo, 5,16 mg oz. 3,16 mg, z relativno nizkim povprečnim številom dni uporabe na teden, ki je znašalo 0,45 oziroma 0,31. V vsaki od obeh študij je bil delež preiskovancev, ki so potrebovali dodatni SL BPN, pomembno višji v skupini, ki je dobivala placebo, kot v skupini, ki je dobila zdravilo Sixmo (90,9 % proti 66,7 % preiskovancev, s povprečnim številom dni uporabe na teden 2,17 v študiji PRO-805 oziroma 1,27 v študiji PRO-806).

Stopnja vztrajanja bolnikov v programu zdravljenja je bila v skupinah z zdravilom Sixmo visoka – 65,7 % oziroma 64,0 % bolnikov, ki so bili do konca vključeni v študiji PRO-805 oziroma PRO-806. Večina bolnikov (približno 80 %) v obeh študijah je bila ustrezno zdravljena s 4 implantati; približno 20 % bolnikov je potrebovalo povečanje odmerka s petim implantatom.

V podskupini bolnikov se je implantat med odstranjevanjem zlomil. Število zlomov je bilo nižje v študijah, ki so uporabljale trenutno tehniko in usposabljanje. Na splošno raziskovalec zlomov implantata ni ocenil kot varnostno tveganje za bolnika.

Preglednica 5: Zlom implantata v dvojno slepih študijah zdravila Sixmo 3. faze

	Trenutna tehnika in usposabljanje		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo n = 99	Sixmo n = 78	Sixmo n = 82
Število (%) zlomljenih implantatov	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
Število (%) bolnikov z zlomljenim/zlomljenimi implantatom/implantati	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

n = število bolnikov, pri katerih so bili podatki na voljo.

Populacija nebelcev

Klinične izkušnje z zdravilom Sixmo v populaciji nebelcev so trenutno omejene.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sixmo za vse podskupine pediatrične populacije pri vzdrževalnem zdravljenju odvisnosti od opioidov (glejte poglavje 4.2).

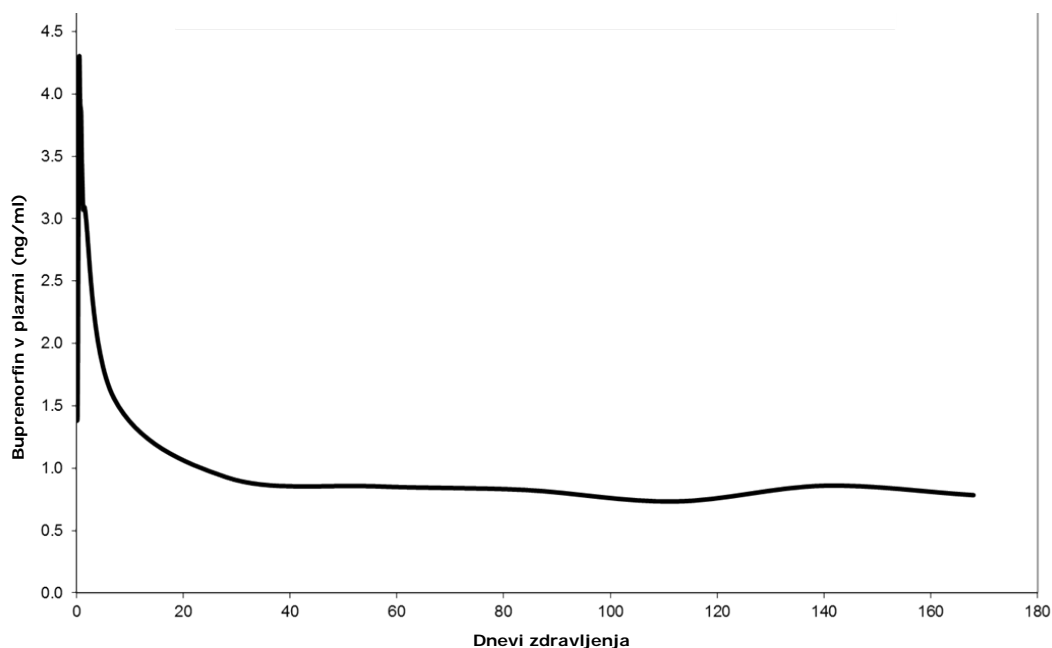
5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetične lastnosti zdravila Sixmo so ocenjevali pri bolnikih, odvisnih od opioidov, ki so se zdravili z zdravilom Sixmo v študijah TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 in PRO-811. Pred vstopom v akutne študije PRO-805, PRO-806, PRO-810 in TTP-400-02-01 so bili bolniki odrasle osebe, ki se še niso zdravile, z zmerno do hudo odvisnostjo od opioidov. Pri večini bolnikov je bil primarni uporabljeni opioid heroin. Po vstavitvi implantata Sixmo je bil opažen začetni višek buprenorfina, z medianim T_{max} 12 ur po vstavitvi. Po začetnem višku buprenorfina so se koncentracije buprenorfina v plazmi počasi zmanjševale in so dosegle stanje dinamičnega ravnovesja do približno 4. tedna. Povprečne plazemske koncentracije buprenorfina v stanju dinamičnega ravnovesja so bile podobne v vseh kliničnih študijah in so znašale približno 0,5 do 1 ng/ml (z odmerkom 4 implantatov) ter so se obdržale približno 20 tednov (od 4. tedna do 24. tedna) v 24-tedenskem obdobju zdravljenja. V stanju dinamičnega ravnovesja je bilo manjše zmanjšanje koncentracije buprenorfina opaženo tudi med 4. in 24. tednom. Na splošno so bile koncentracije primerljive z najnižjo koncentracijo buprenorfina, doseženo pri odmerku 8 mg na dan v obliki podjezičnega buprenorfina.

Koncentracije buprenorfina v plazmi po vstavitvi zdravila Sixmo so prikazane na sliki 3. Povprečne koncentracije buprenorfina v plazmi do 28. dneva temeljijo na podatkih študije o relativni biološki uporabnosti PRO-810 (z intenzivnim farmakokinetičnim vzorčenjem), medtem ko so koncentracije po 28. dnevu temeljile na združenih podatkih iz študij PRO-805, PRO-806, PRO-807 in PRO-811.

Slika 3: Koncentracije buprenorfina v plazmi po vstavitvi zdravila Sixmo (koncentracije do 28. dneva temeljijo na študiji PRO-810, koncentracije po 28. dnevu pa na študijah PRO-805, PRO-806, PRO-807 in PRO-811)



Porazdelitev

Buprenorfin je približno 96-odstotno vezan na beljakovine, predvsem na alfa in beta globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se N-dealkilira v svoj glavni farmakološko aktivni presnovek norbuprenorfin in se zatem glukuronidira. Najprej je bilo ugotovljeno, da norbuprenorfin nastaja prek citokroma CYP3A4, nadaljnje študije pa so pokazale tudi vpletenost citokroma CYP2C8. Tako buprenorfin kot tudi norbuprenorfin se lahko naknadno glukuronidirata z UDP-glukuronoziltransferazami.

Izločanje

Študija masnega ravnovesja buprenorfina je pokazala popolno izločenje radioaktivno označene spojine z urinom (30 %) in blatom (69 %), katerih vzorci so bili odvzeti do 11. dni po odmerjanju. Skoraj ves odmerek je bil zajet v obliki buprenorfina, norbuprenorfina in dveh neprepoznanih presnovkov buprenorfina. V urinu je bila večina buprenorfina in norbuprenorfina konjugirana (buprenorfin: 1 % prostega in 9,4 % konjugiranega; norbuprenorfin: 2,7 % prostega in 11 % konjugiranega). V blatu sta bila skoraj ves buprenorfin in norbuprenorfini prosta (buprenorfin: 33 % prostega in 5 % konjugiranega; norbuprenorfin: 21 % prostega in 2 % konjugiranega).

Mediana razpolovne doba izločanja buprenorfina iz plazme znaša 24 do 48 ur.

Posebne populacije

Okvara jeter

Učinka okvare jeter na farmakokinetiko zdravila Sixmo niso preučevali.

Buprenorfin se v veliki meri presnavlja v jetrih, pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter so bile opažene povišane ravni v plazmi.

Zdravilo Sixmo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice igra relativno majhno vlogo (približno 30 %) pri celokupnem očišču buprenorfina, koncentracije buprenorfina v plazmi pa se pri bolnikih z okvaro ledvic niso povečale. Zato pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Sixmo ni potrebna.

Starejši

Klinične študije zdravila Sixmo niso vključevale bolnikov, starejših od 65 let, zato uporaba tega zdravila pri tej populaciji ni priporočljiva. Učinkovitost in varnost buprenorfina pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Standardna serija preskusov genotoksičnosti, ki je bila opravljena na izvlečkih zdravila Sixmo in implantatov iz etilen vinil acetata, ki so vsebovali placebo, je bila negativna. Podatki iz literature ne navajajo genotoksičnih lastnosti buprenorfina.

Sum na kancerogenost na podlagi klinične uporabe buprenorfina ne obstaja.

Na voljo ni novih objavljenih informacij v zvezi z morebitnimi učinki buprenorfina na plodnost pri moških in ženskah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja.

Ko so bile breje podgane preko osmotskih mini črpalk izpostavljene buprenorfinu od 7. dneva brejosti naprej, je bila pri samicah od 7. do 20. dneva brejosti poraba hrane in vode manjša. Stopnja umrljivosti je bila v skupini z buprenorfinom pomembno zvišana. Pojavnost resorpcije je bila večja, prav tako je bilo večje število mrtvoskotenih mladičev. Skoteni mladiči so 1. ponatalni dan v primerjavi s kontrolami v večini primerov tehtali manj. Mladiči, ki so bili buprenorfinu izpostavljeni le v prenatalnem obdobju, so imeli v prvih 3 ponatalnih tednih telesno maso podobno kontrolni skupini. Se je pa pri mladičih, ki so bili opioidom izpostavljeni v ponatalnem obdobju, telesna masa pomembno zmanjšala. Izpostavljenost mater buprenorfinu je povečala perinatalno umrljivost in povzročila zakasnitve pri nekaterih razvojnih mejnikih novoskotenih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kopolimer etilen vinil acetata

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak implantat je pakiran posamično v laminirane vrečice iz folije PET/LDPE/Alu/LDPE. Komplet implantatov: 4 implantati z 1 aplikatorjem

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Odstranjeni implantat vsebuje znatno količino preostalega buprenorfina.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1369/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20 Junij 2019
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Sixmo na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva, vključno sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Sixmo trži, vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo vstavljali/odstranjevali podkožni implantat Sixmo prejeli izobraževalna gradiva. Namen teh gradiv je preprečevanje/zmanjševanje pomembnega ugotovljenega tveganja protruzije/(spontane) ekspulzije implantata in pomembnih možnih tveganj poškodbe živcev ali krvnih žil tekom postopka vstavljanja/odstranjevanja, (dislokacije in) migracije/manjkajočega (delnega) implantata.

Izobraževalni program za zdravnike mora biti na voljo skupaj s povzetkom glavnih značilnosti

zdravila. Vsebovati mora neposredno usposabljanje v obliki predstavitve in podroben opis postopka po korakih ter predstavitev kirurškega postopka za vstavitve in odstranitev implantata Sixmo. Zdravnike je treba obvestiti tudi o tveganjih in zapletih tega postopka (tj. migracija, protruzija, ekspulzija implantata in poškodovanje živcev).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Sixmo trži, vsak bolnik, ki prejme ta podkožni implantat, od lečečega zdravnika prejel navodilo za uporabo za bolnika in opozorilno kartico za bolnika (v velikosti, primerni za v denarnico), ki jo mora imeti pri sebi ves čas zdravljenja z zdravilom Sixmo in jo pokazati drugim zdravstvenim delavcem pred vsakim zdravljenjem/posegom. Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje informacije:

- imetnik te kartice uporablja zdravilo Sixmo (zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opioidov, ki vsebuje samo buprenorfin, v obliki podkožnega implantata na notranji strani nadlakti);
- datum vstavitve implantata ter datum njegove odstranitve po 6 mesecih;
- ime in kontaktni podatki lečečega zdravnika;
- zadržke glede varnosti zdravljenja z zdravilom Sixmo (tj. morebitne življenjske ogrožajoče interakcije z drugimi sočasnimi zdravili).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
MOLTeNI-2019-01 – Retrospektivna in prospektivna, opazovalna (neintervencijska) kohortna študija v obdobju trženja za ocenitev incidence zloma in zapletov z vstavitvijo/odstranitvijo implantatov buprenorfina (Sixmo) v rutinski klinični negi	4. četrletje 2026

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zunanja škatla (komplet)****1. IME ZDRAVILA**

Sixmo 74,2 mg implantat
buprenorfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En implantat vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 74,2 mg buprenorfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi kopolimer etilen vinil acetata

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

implantat

4 implantati
1 aplikator za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1369/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Vrečica

1. IME ZDRAVILA

Sixmo 74,2 mg implantat
buprenorfin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En implantat vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 74,2 mg buprenorfina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi kopolimer etilen vinil acetata

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 implantat

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1369/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

Opozorilna kartica za bolnika

- Imetnik te kartice uporablja zdravilo za zdravljenje odvisnosti od opioidov, ki vsebuje samo buprenorfin in se imenuje Sixmo.
- Implantati so vstavljeni pod kožo, na notranji strani nadlakti.
- To kartico imejte v času zdravljenja vedno pri sebi.
- To kartico pokažite zdravniku, zobozdravniku ali kirurgu pred vsakim zdravljenjem ali kirurškim posegom.
- Če opazite kakršne koli nenavadne simptome, kot so težave z dihanjem, poškodba glave, povečan tlak v glavi, se obrnite na zdravnika.

1. IME ZDRAVILA

Sixmo 74,2 mg implantat
buprenorfin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Lečeči zdravnik (ime/kontaktne podatki):

Ime bolnika:

PODATKI O POSTOPKU

Datum vstavitve:

Datum odstranitve po 6 mesecih:

Mesto implantata: (nadlaket: levo/desno)

POMEMBNE INFORMACIJE

En implantat vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 74,2 mg buprenorfina.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sixmo 74,2 mg implantat buprenorfin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sixmo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sixmo
3. Kako uporabljati zdravilo Sixmo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sixmo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sixmo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sixmo vsebuje učinkovino buprenorfin, ki je vrsta opioidnega zdravila. Uporablja se za zdravljenje odvisnosti od opioidov pri odraslih, ki so deležni tudi zdravstvene, socialne in psihološke podpore.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sixmo

Ne uporabljajte zdravila Sixmo:

- če ste alergični na buprenorfin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z dihanjem;
- če imate močno oslABLJENO delovanje jeter;
- če imate akutni alkoholizem ali alkoholni delirij zaradi odtegnitve od alkohola;
- če uporabljate naltrekson ali nalmefen za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov;
- če imate v anamnezi prekomerno rast tkiva na področju okoli celjenja rane.

Bolniki, pri katerih preiskava z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) ni dovoljena, ne smejo uporabljati zdravila Sixmo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Sixmo se posvetujte z zdravnikom, če imate katerega od naslednjih stanj:

- astmo ali druge težave z dihanjem,
- blage ali zmerne težave z jetri,
- slabše delovanje ledvic,

- poškodbo glave ali druge okoliščine, kjer lahko pride do povišanega tlaka v glavi, ker opiodi lahko povzročijo povišanje tlaka cerebrospinalne tekočine (tekočine, ki obdaja možgane in hrbtenjačo),
 - anamnezo epileptičnin krčev,
 - nizek krvni tlak,
 - povečano prostato ali zoženo sečnico,
 - zmanjšano delovanje ščitnice,
 - poslabšano delovanje nadledvične žleze, npr. Addisonovo bolezen,
 - nenormalno delovanje žolčevoda,
 - splošno šibkost ali slabo zdravje, ali če ste starejši,
 - anamnezo bolezeni vezivnega tkiva, kot je skleroderma, ker to lahko povzroči težave pri odstranjevanju implantatov,
 - anamnezo ponavljajoče okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus*, odporno proti metilicinu (MRSA),
 - depresijo ali drugo bolezen, ki se zdravi z antidepresivi.
- Uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Sixmo lahko povzroči serotoninški sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte „Druga zdravila in zdravilo Sixmo“).

Pomembni dejavniki, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem:

- Lahko se pojavi **zaspanost**, zlasti v prvem tednu po vstavitvi. Glejte „Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev“.
- Zdravnik mora pregledati **mesto vstavitve** glede okužb in težav z rano:
 - en teden po vstavitvi implantata in
 - zatem vsaj enkrat na mesec.
- **Na mestu vstavitve ali odstranjevanja** implantata se lahko pojavi **okužba**. Prekomerno dotikanje implantata ali mesta vstavitve tik po vstavitvi lahko poveča tveganje za okužbo. Če se na mestu vstavitve ali odstranjevanja pojavijo znaki okužbe (npr. rdečina ali vnetje) o tem takoj obvestite zdravnika.
- V primeru nepravilne vstavitve ali kot posledica okužbe **lahko implantat** po vstavitvi **izstopi** iz roke. Če se to zgodi, ga ne poskušajte odstraniti sami, ker je to lahko zelo nevarno, in se nemudoma obrnite na zdravnika.
- Če **implantat** po vstavitvi **izstopi**, ukrepajte takole:
 - Čim prej se dogovorite za termin pri zdravniku, ki je opravil vstavev.
 - Implantat dajte v steklen kozarec s pokrovom. Varno ga shranite pred drugimi osebami, zlasti otroki. Prinesite ga zdravniku, ki je opravil vstavev, da oceni, ali se je iztisnil celoten implantat.
Pozor: buprenorfin lahko povzroči hudo, lahko celo usodno, depresijo dihanja (kratko sapo ali prenehanje dihanja) pri otrocih, ki so buprenorfinu nehote izpostavljeni.
 - Zdravnik vas bo spremljal, dokler implantat ne bo zamenjan, da bo ocenjeval simptome odtegnitve.
- Po vstavitvi zdravila Sixmo **ne premikajte implantatov** pod kožo in ne pridobite preveč na telesni masi, saj bi zaradi tega lahko otežili iskanje implantatov ob odstranjevanju.
- **Nepravilna uporaba oziroma zloraba:** Če buprenorfin zlorabljate, lahko pride do prevelikega odmerjanja in smrti. To tveganje se še poveča ob sočasni uporabi alkohola ali drugih snovi.
- To zdravilo lahko povzroči **odvisnost**, toda v manjši meri kot druge snovi, na primer morfin. Če zdravljenje z zdravilom Sixmo prekinete, vas bo zdravnik spremljal glede **odtegnitvenih simptomov** (npr. potenja, občutka vročine ali mraza).
- Med uporabo buprenorfina so poročali o številnih primerih smrti zaradi **depresije dihanja**. To se zgodi predvsem pri sočasni uporabi alkohola, drugih opiodov ali določenih zdravil za pomiritev, uspaval ali zdravil, ki sproščajo mišice. Buprenorfin lahko povzroči usodne težave z dihanjem oseb, ki niso odvisne, ali pri otrocih.
Pri astmatičnih bolnikih ali bolnikih, ki imajo druge težave z dihanjem, je treba zdravilo Sixmo uporabljati previdno.
- Med jemanjem buprenorfina so poročali o **poškodbi jeter**, vključno z odpovedjo jeter. To je lahko povezano z obstoječim delovanjem jeter in sočasno uporabo drog, ki se injicirajo. Če sumite na težave z jetri, bo zdravnik opravil teste, da bo odločil, ali je treba zdravljenje prekiniti.

- Med uporabo zdravila Sixmo lahko pride do situacij, ko boste potrebovali **obvladovanje akutne bolečine** ali **anestezijo**. V teh primerih se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Snovi, kot je buprenorfin, lahko povzročijo **zoženje zenic, spremembo zavesti** ali spremembo načina, kako **občutite bolečino**.
- Snovi, kot je buprenorfin, lahko povzročijo nenaden padec **krvnega tlaka**, ki povzroči omotico, če hitro vstanete.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Sixmo ni priporočljivo za otroke, mlajše od 18 let.

Bolniki, stari več kot 65 let

Zdravilo Sixmo ni priporočljivo za bolnike, starejše od 65 let.

Druga zdravila in zdravilo Sixmo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne uporabljajte tega zdravila in obvestite zdravnika, če uporabljate zdravila za zdravljenje odvisnosti, kot sta:

- naltrekson in
- nalmefen.

Ta zdravila lahko blokirajo učinkovanje buprenorfina in lahko nenadoma sprožijo dolgotrajne, intenzivne odtegnitvene simptome (glejte poglavje 2, „Ne uporabljajte zdravila Sixmo“).

Obvestite zdravnika med uporabo zdravila Sixmo, preden vzamete:

- benzodiazepine (uporabljajo se za pomiritev, uspavanje ali za sproščanje mišic), kot so diazepam, temazepam ali alprazolam. Ta kombinacija lahko povzroči smrt zaradi depresije dihanja, zato taka zdravila v času uporabe zdravila Sixmo vzemite le po nasvetu zdravnika in v predpisanem odmerku;
- gabapentinoide (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije ali nevropatske bolečine): gabapentin ali pregabalin. Prevelika količina gabapentinoida lahko povzroči smrt, ker obe zdravili lahko povzročata zelo počasno in plitko dihanje (depresija dihanja). Uporabljati morate odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- druga zdravila, ki vas lahko uspavajo in zmanjšujejo pozornost, zaradi česar sta vožnja in upravljanje strojev nevarna:
 - druge opioide, kot so metadon, nekatera protibolečinska sredstva in zdravila proti kašlju,
 - antidepresive (uporabljajo se za zdravljenje depresije),
 - antihistaminike (uporabljajo se za zdravljenje alergijskih reakcij, motenj spanja, prehlada ali za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja),
 - barbiturate (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije ali za sedacijo), kot sta fenobarbital ali sekobarbital,
 - nekatere anksiolitike, razen benzodiazepinov (uporabljajo se za zdravljenje tesnobe),
 - nevroleptike (uporabljajo se za zdravljenje duševnih bolezni ali anksioznih motenj, ki imajo učinke sedacije),
 - klonidin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka in visokega očesnega tlaka);
- opioidna protibolečinska sredstva, kot je morfij. Ta zdravila morda ne delujejo pravilno, če jih jemljete skupaj z zdravilom Sixmo, in lahko povečajo tveganje za preveliko odmerjanje;
- zdravila, ki lahko povečajo učinke tega zdravila:
 - protiretrovirusna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV), kot so ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir;
 - nekatera protiglivična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb, npr. kandidoze), kot so ketokonazol, itrakonazol, flukonazol;

- makrolidne antibiotike (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb), kot so klaritromicin, eritromicin, troleandomicin;
- nefazodon (zdravilo za zdravljenje depresije);
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka in srčnih bolezni, na primer verapamil, diltiazem, amiodaron;
- aprepitant (zdravilo za preprečevanje slabosti in bruhanja);
- zaviralce monoaminooksidaze (uporabljajo se za zdravljenje depresije ali Parkinsonove bolezni), kot so fenelzin, izokarboksazid, iproniazid in tranilcipromin;
- zdravila, ki lahko zmanjšajo učinke tega zdravila:
 - zdravila za zdravljenje epilepsije in drugih bolezni, kot so fenobarbital, karbamazepin, fenitoin;
 - rifampicin (zdravilo za zdravljenje tuberkuloze ali določenih drugih okužb);
- antidepresivov, kot so moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ali trimipramin. Ta zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Sixmo in pojavijo se lahko simptomi, kot so neprostovoljno, ritmično krčenje mišic, vključno z mišicami, ki nadzorujejo premikanje oči, razburjenost, halucinacije, koma, čezmerno potenje, tresenje, pretirani refleksi, povečanje napetosti mišic, telesna temperatura nad 38 °C. Če se pojavijo takšni simptomi, obvestite zdravnika.

Zdravilo Sixmo skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Med uporabo zdravila Sixmo ne pijte alkohola, ker povečuje učinek sedacije (glejte tudi poglavje 2, „Pomembni dejavniki, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem“).
- Ne pijte soka grenivke, da preprečite morebitne neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nosečnost**
Uporaba zdravila Sixmo ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
Če ga uporabljate med nosečnostjo, zlasti v pozni nosečnosti, lahko buprenorfin pri novorojenem otroku povzroči odtegnitvene simptome, tudi težave z dihanjem. To se lahko pojavi nekaj dni po rojstvu.
- **Dojenje**
Med uporabo zdravila Sixmo ne dojite, ker buprenorfin prehajata v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Buprenorfin lahko poslabša sposobnost upravljanja vozil in strojev, zlasti v prvih 24 do 48 urah ter do enega tedna po vstavitvi implantata. Lahko boste omotični, zaspani in manj pozorni.

Ne vozite in ne opravljajte nevarnih opravil, dokler niste prepričani, da zdravilo Sixmo ne zmanjšuje vaše sposobnosti za opravljanje teh aktivnosti.

3. Kako uporabljati zdravilo Sixmo

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Vstavljanje in odstranjevanje implantatov Sixmo ter spremljanje bolnika mora izvajati zdravstveni delavec, ki je seznanjen s postopkom in ima izkušnje z obvladovanjem odvisnosti od opioidov.

Preden vam dajo implantate Sixmo

Morate prejemati stabilen odmerek buprenorfina 2 do 8 mg na dan, ki se daje pod jezik. To mora trajati vsaj 30 dni in o tem odloči vaš zdravnik.

Z jemanjem buprenorfina, ki se daje pod jezik, boste prenehali 12 do 24 ur pred vstavitvijo implantatov Sixmo.

Zdravljenje z implantati Sixmo

En odmerek vsebuje **4 implantate**.

Preden bo zdravnik vstavil zdravilo Sixmo, vam bo dal lokalni anestetik, da bo omrtvičil območje. Implantate bo nato vstavil pod kožo na notranjo stran nadlakti.

Ko bodo implantati vstavljeni, bo zdravnik namestil sterilno gazo s kompresijskim povojem, da bo zmanjšal nastajanje modric. Kompresijski povoj lahko odstranite po 24 urah, obliž pa po petih dneh. V prvih 24 urah na roki držite ledeni obkladek 40 minut vsaki dve uri, kasneje pa po potrebi.

Zdravnik vam bo izročil tudi opozorilno kartico za bolnika, na kateri so navedeni

- mesto in datum vstavitve,
- zadnji dan, ko je treba implantat odstraniti.

To kartico shranite na varnem mestu, ker informacije na kartici lahko olajšajo odstranjevanje implantatov.

Zdravnik bo pregledal mesto vstavitve en teden po vstavitvi implantata, zatem pa vsaj enkrat na mesec, pri čemer bo pozoren na naslednje:

- okužba ali druge težave s celjenjem rane,
- znaki, da implantat sili ven iz kože.

Držite se vseh potrebnih terminov pri zdravniku. Zdravnika takoj obvestite, če menite, da imate okužbo na mestu implantata ali če implantat začne izstopati.

Če menite, da potrebujete dodatne odmerke buprenorfina, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Odstranjevanje implantatov Sixmo

Implantati Sixmo so predvideni za vstavev za **6 mesecev** in stalno dovajajo buprenorfin. Na koncu obdobja 6 mesecev jih zdravnik odstrani.

Implantate sme odstraniti le zdravnik, ki je seznanjen s postopkom. Če implantata ni mogoče locirati, bo zdravnik morda uporabil ultrazvok ali vrsto preiskave, ki ji pravimo magnetnoresonančno slikanje (MRI).

Ko bodo implantati odstranjeni, bo zdravnik namestil sterilno gazo s kompresijskim povojem, da bo zmanjšal nastajanje modric. Kompresijski povoj lahko odstranite po 24 urah, obliž pa po petih dneh. V prvih 24 urah na roki držite ledeni obkladek 40 minut vsaki dve uri, kasneje pa po potrebi.

Ponovno zdravljenje z implantati Sixmo

Ko preteče prvo 6-mesečno obdobje zdravljenja, vam lahko vstavijo nov komplet implantatov Sixmo, ko odstranijo stare implantate. Najbolje je nove implantate vstaviti še isti dan. Novi implantati se vstavijo v drugo roko.

Če vam ne vstavijo novega kompleta implantatov isti dan, ko so vam odstranili stare: Priporočljiva je uporaba odmerka od 2 do 8 mg na dan, ki se daje pod jezik, dokler vam ne uvedejo ponovnega zdravljenja. Z uporabo podjezičnih odmerkov je treba prenehati 12 do 24 ur pred vstavitvijo novega kompleta implantatov.

Ne izpustite nobenega termina pri zdravniku.

Ne prekinite zdravljenja, ne da bi se posvetovali z zdravnikom, ki vas zdravi. Če želite prekiniti zdravljenje z zdravilom Sixmo, vprašajte zdravnika, kako lahko to storite. Prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Sixmo, kot bi smeli

V nekaterih primerih je lahko odmerek, ki ga dovajajo implantati, lahko večji od potrebnega. Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo:

- zožene zenice,
- sedacijo,
- nizek krvni tlak,
- težave z dihanjem, počasno dihanje.

V najslabšem primeru se dihanje lahko ustavi, lahko pride do odpovedi srca in smrti.

Če se pojavijo ti simptomi, o tem takoj obvestite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico in ta navodila ter opozorilno kartico za bolnika prinesite s seboj. Implantatov ne poskušajte odstraniti sami, saj je to lahko zelo nevarno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če se pri vas pojavijo neželeni učinki, kot so:

- bolečina v roki, ki jo občutite kot krče, oteklina v roki, pordela ali pomodrela koža, šibkost ali negibljivost roke. To so lahko znaki krvnega strdka zaradi nepravilne vstavitve implantata;
- težave z dihanjem ali omotica, otekle veke, obraz, jezik, ustnice, grlo ali dlani, izpuščaji ali srbečica, zlasti po vsem telesu. To so lahko znaki življenjsko nevarne alergijske reakcije.

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjo pogostostjo:

Pogosti, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zaprtost, slabost, bruhanje, driska,
- druge težave z želodcem in črevesjem, boleznimi zob,
- bolečina, kot je bolečina v trebuhu, bolečina v kosteh, bolečina v mišicah, bolečina v prsnem košu, glavobol,
- omotica, zaspanost,
- nespečnost, tesnoba, sovražnost, živčnost,
- duševna bolezen, za katero so značilne blodnje in nerazumnost,
- visok krvni tlak, zaznaven srčni utrip,
- omedlevica,
- razširjene zenice,
- vročinski oblivi, modrice, razširitev krvnih žil,
- sindrom odtegnitve, na primer potenje, občutek vročine ali mraza,
- utrujenost, mrzlica, šibkost, povečanje mišičnega tonusa,
- okužba, kot je virusna okužba (npr. gripa),
- kašelj, zasoplost,
- vnetje spodnjih dihalnih poti, grla ali nosne sluznice,
- povečano potenje, slabo počutje,

- zmanjšan apetit,
- povišane vrednosti jetrnih encimov, alanin-aminotransferaze, pri krvnih pregledih,
- reakcije na mestu implantata:
 - bolečina, srbenje,
 - reakcija na mestu postopka, kot je bolečina med postopkom vstavljanja,
 - modrice, pordelost kože, brazgotina,
 - krvavitve.

Občasni, pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- suha usta, vetrovi, prebavne motnje, kri v blatu,
- migrena, tresavica,
- prekomerna zaspanost,
- nenormalni občutki, kot so ščemenje, zbadanje, mravljinčenje, srbenje,
- zmanjšana zavest,
- motnje spanja, ravnodušnost,
- depresija, euforia,
- zmanjšana spolna sla, zmanjšano občutenje orgazma,
- nemirnost, vznemirjenje, razdražljivost, nenormalne misli,
- odvisnost,
- zmanjšan občutek dotika ali zmanjšane čutne zaznave,
- zvišana telesna temperatura, občutek mraza, nelagodje,
- otekanje, vključno z otekanjem tkiva v rokah, nogah ali na obrazu, ki ga povzroča odvečna tekočina,
- mišični krči, nelagodje v okončinah,
- bolečina v mišicah in kosteh, v vratu, okončinah in sklepih,
- bolečina in nedelovanje žvečilnih mišic in sklepov, kar imenujemo sindrom temporomandibularnega sklepa,
- depresija dihanja, zehanje,
- celulitis, okužba kože, tur,
- zapleti z mandlji (tonzilami),
- izpuščaj, pustularni izpuščaj, kožna lezija,
- mrzel pot, suha koža,
- manjše krvavitve pod kožo,
- spremembe vrednosti v krvi:
 - zvišanje ravni encimov: aspartat-aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze, laktat dehidrogenaze v krvi, lipaze, amilaze,
 - znižanje ravni encimov: alkalne fosfataze,
 - zvišanje ravni bikarbonata,
 - zvišanje ravni bilirubina – rumena snov, ki nastaja pri razgradnji krvnega pigmenta,
 - zvišanje ravni krvnega sladkorja,
 - znižanje ravni holesterola,
 - znižanje hematokrita – odstotek krvničk v krvnem volumnu,
 - znižanje hemoglobina – barvilo rdečih krvničk, zvišanje povprečnega celičnega hemoglobina,
 - zvečanje števila določenih belih krvničk: monociti, nevtrofilci,
 - zmanjšanje števila celic: krvnih ploščic, rdečih krvničk, limfocitov,
- nenormalen povprečni celični volumen,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase, vključno z nenormalnim povečanjem telesne mase,
- dehidracija, povečan apetit,
- boleča menstruacija, motnje erekcije,
- izcedek iz očesa, zamegljen vid, motnje solznih žlez,
- počasen srčni utrip, nenormalen srčni ritem, ki se začne v srčnih preddvorih (atrijih),
- težave z začetkom mokrenja, nujna potreba po uriniranju, pogostejše uriniranje z malo izločenega urina,
- okužba sečil,

- vulvovaginalna glivična okužba,
- bolezen bezgavk,
- pomanjkanje belih krvničk, ki jih imenujemo nevtrofilci,
- zapleti po postopku,
- premik, zlom ali iztis implantata/implantatov,
- vnovično odprtje zaprte rane,
- reakcije na mestu implantata:
 - okužba, vključno z okužbo rane,
 - izpuščaj, brazgotinjenje,
 - slabše celjenje,
 - oteklo območje, ki se gnoji.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sixmo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Če implantat po vstavitvi zleze iz kože, ga dajte v stekleni kozarec s pokrovom in ga hranite ločeno od drugih (glejte tudi poglavje 2).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sixmo

- Učinkovina je buprenorfin.
En implantat vsebuje buprenorfinijev klorid v količini, ki ustreza 74,2 mg buprenorfina.
- Druga sestavina zdravila je kopolimer etilen vinil acetata.

Izgled zdravila Sixmo in vsebina pakiranja

Zdravilo Sixmo je bel/belkast do blede rumen implantat v obliki paličice, z dolžino 26,5 mm in premerom 2,4 mm.

Zdravilo Sixmo je pakirano v škatli. Vsebuje štiri implantate, ki so posamično pakirani v laminiranih vrečicah iz folije, in en posamično pakiran sterilen aplikator za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vstavljanje in odstranjevanje zdravila Sixmo mora potekati v okolju, ki omogoča vstavljanje v aseptičnih pogojih in kjer bolnik lahko leži na hrbtu. Priporočljivo je, da je zdravstveni delavec med celotnim postopkom vstavljanja v sedečem položaju, tako da lahko s strani jasno vidi mesto vstavitve in premikanje igle tik pod kožo.

Postopek lahko izvede samo zdravstveni delavec, ki je usposobljen za vstavljanje zdravila Sixmo, pri tem postopku pa mora uporabljati aplikator za implantate in imeti na voljo priporočeni lokalni anestetik. En aplikator se uporabi za vstavitev vseh štirih implantatov. Implantatov, ki so vstavljeni globlje kot subkutano (globoka vstavitev) morda ne bo mogoče zatipati in bosta lokalizacija in/ali odstranitev otežena. Če so implantati vstavljeni globoko, lahko pride do poškodb živcev ali žilja. Pri bolnikih, ki pridejo zaradi nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Sixmo, se je treba pripraviti tako na odstranitev kot tudi vstavitev novih implantatov Sixmo v sklopu enega obiska. Odstranjeni implantat vsebuje znatno količino preostalega buprenorfina. Z njimi je treba ravnati na ustrezno varen in odgovoren način ter jih pravilno zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Glavna navodila za pravilno vstavitev

Osnova za uspešno uporabo in zatem odstranitev zdravila Sixmo je pravilna in skrbno izvedena subkutana vstavitev implantatov v skladu z navodili. Ustrezno vstavljeni implantati so tisti, ki so nameščeni tik pod kožo, vstavljeni pa so bili s pomočjo aplikatorja za implantate približno 80 do 100 mm (8 do 10 cm) nad medialnim epikondilom v sulkus med dvoglavo in triglavo mišico na notranji strani nadlakti. Implantati morajo biti pahljačasto razporejeni vsaj 5 mm stran od reza in morajo biti po namestitvi otipljivi. Manjši ko je razmik med implantati po vstavitvi, lažje jih bo odstraniti.

Oprema za subkutano vstavljanje zdravila Sixmo

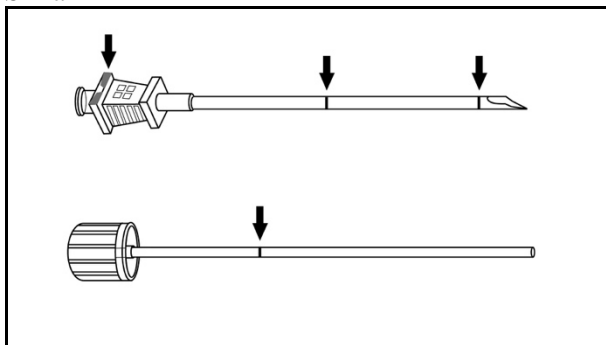
Za vstavljanje implantata v aseptičnih pogojih je potrebna naslednja oprema:

- preiskovalna miza,
- instrumentarska mizica, prekrita s sterilno prevleko,
- ustrezna osvetlitev, kot je čelna luč,
- sterilna fenestrirana prevleka,
- sterilne rokavice iz lateksa brez smukca,
- alkoholna blazinica,
- kirurški marker,
- antiseptična raztopina, kot je klorheksidin,
- lokalni anestetik, kot je 1-% lidokain z adrenalinom 1 : 100 000,
- 5-ml brizga z iglo velikosti 25 G × 1,5 palca (0,5 × 38 mm),
- kirurška pinceta Adson,

- skalpel, rezilo št. 15,
- tanki lepilni trak, širok pribl. 6 mm (metuljasti trak),
- sterilna gaza 100 × 100 mm,
- obliži,
- kompresijski povoj, širok pribl. 8 cm,
- tekoči adheziv,
- 4 implantati Sixmo,
- 1 aplikator za implantate.

Aplikator za implantate (za enkratno uporabo) in njegovi deli so prikazani na sliki 1.

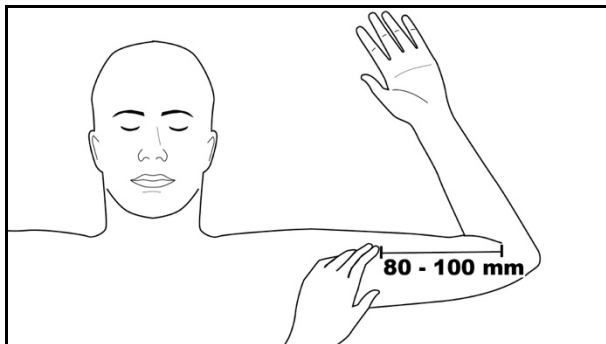
Slika 1



Navodila za subkutano vstavljanje zdravila Sixmo

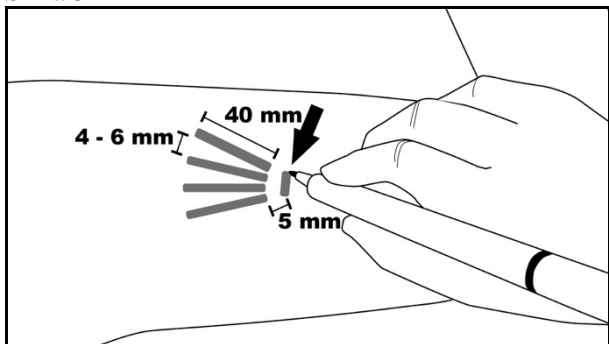
1. korak: Bolnik naj leži na hrbtu, roka naj bo v komolcu upognjena in obrnjena navzven, tako da je dlan poleg glave. Določite mesto vstavitve, ki je na notranji strani nadlakti, približno 80 do 100 mm (8 do 10 cm) nad medialnim epikondilom, v sulkusu med dvoglavo in triglavo mišico. Če bolnik napne dvoglavo mišico, je lažje prepoznati mesto vstavitve (slika 2).

Slika 2



2. korak: Mesto vstavitve očistite z alkoholno blazinico. Mesto vstavitve označite s kirurškim markerjem. Implantati se vstavijo skozi majhen subkutani rez velikosti 2,5 do 3 mm. Označite sledi kanalov, kjer bodo vstavljeni implantati, in sicer narišite 4 črte, vsaka naj bo dolga 40 mm. Implantati bodo razporejeni v pahljačasti obliki od 4 do 6 mm narazen, pri čemer se pahljača odpira proti rami (slika 3).

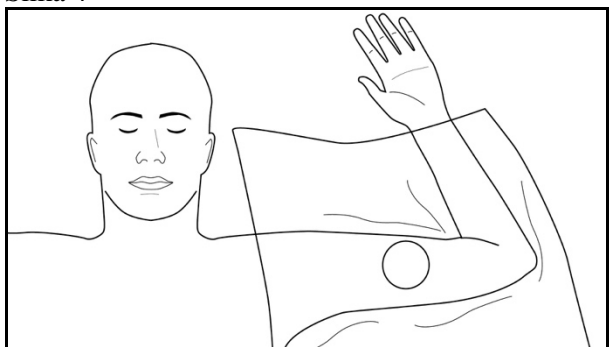
Slika 3



3. korak: Nadenite si sterilne rokavice in preverite delovanje aplikatorja za implantate tako, da odstranite mandren iz kanile in ga znova vstavite. Mesto vstavitve na koži očistite z antiseptično raztopino, kot je klorheksidin. Ne pivnajte ali obrišite.

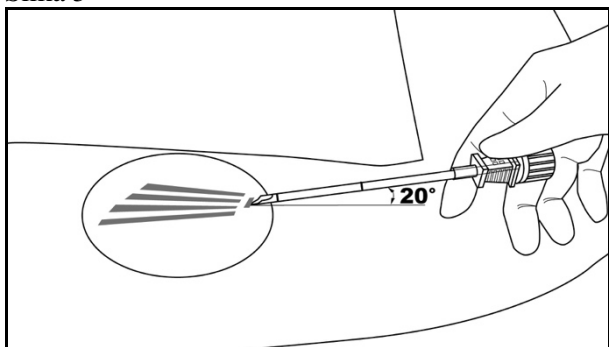
Na bolnikovo roko namestite sterilno fenestrirano prevleko (slika 4). Mesto vstavitve in predel tik pod kožo vzdolž predvidenih kanalov za vstavljanje anestezirajte tako, da injicirate 5 ml 1 % lidokaina z adrenalinom 1 : 100 000. Ko se prepričate, da je anestezija ustrezna in učinkovita, naredite plitev rez dolžine 2,5 do 3 mm vzdolž označenega mesta reza.

Slika 4



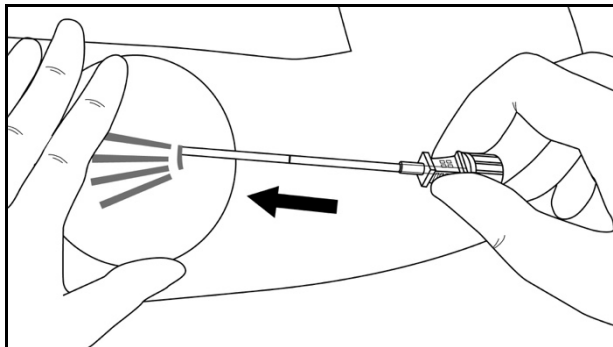
4. korak: S kirurško pinceto privzdignite rob odprtine reza. Medtem ko kožo vlečete v nasprotni smeri, pod majhnim kotom (ki ni večji od 20 stopinj) vstavite samo konico aplikatorja v subkutani prostor (globina 3 do 4 mm pod kožo), pri tem pa naj bo, pri navzgor obrnjeni poševnini konice oznaka za ustavev na kanili obrnjena navzgor in vidna, ko je mandren popolnoma pritrjen na kanili (slika 5).

Slika 5



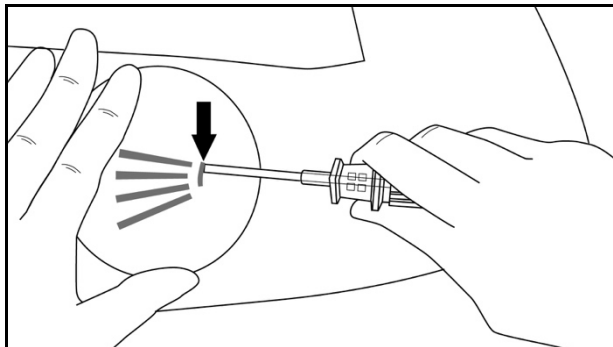
5. korak: Aplikator spustite v vodoravni položaj, s konico aplikatorja dvignite kožo tako, da bo kanila še naprej v subkutanem vezivnem tkivu (slika 6).

Slika 6

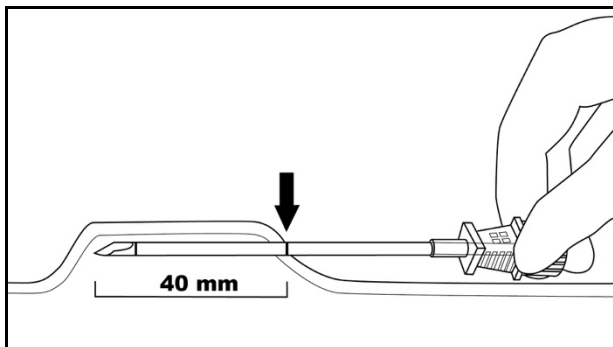


6. korak: Med dviganjem aplikator nežno potisnite subkutano vzdolž označenih kanalov na koži. Takoj se ustavite, ko proksimalna oznaka na kanili izgine v rez (sliki 7 in 8).

Slika 7

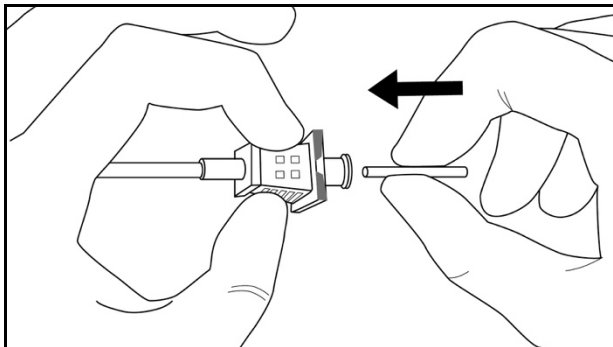


Slika 8

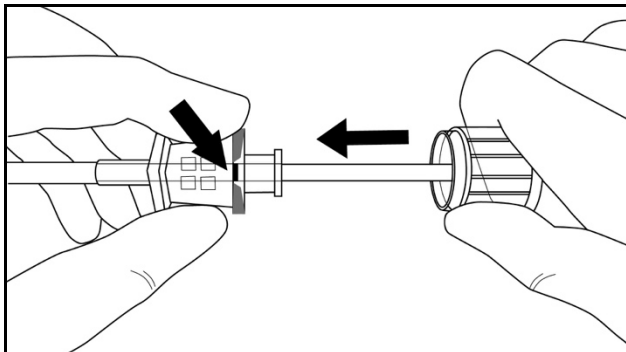


7. korak: Medtem ko kanilo držite pri miru, odklenite mandren in ga odstranite. En implantat vstavite v kanilo (slika 9), znova vstavite mandren in ga nežno potiskajte naprej (občutili boste blag upor), dokler se črta za ustavitev na mandrenu ne poravna z oznako za ustavitev pri navzgor obrnjeni poševnini konice, kar pomeni, da se implantat nahaja na konici kanile (slika 10). **Implantata z mandrenom ne potiskajte preko konca kanile.** Med rezom in implantatom mora biti vsaj 5 mm prostora, če je implantat ustrezno nameščen.

Slika 9

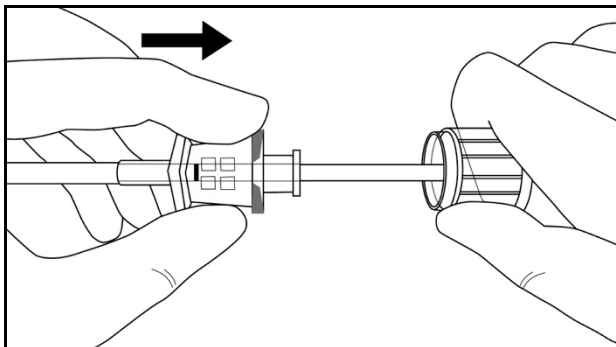


Slika 10

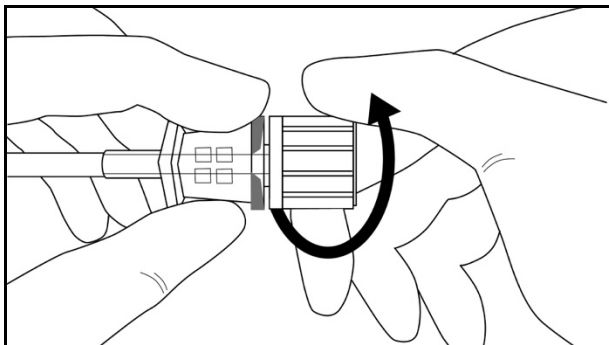


8. korak: Medtem ko mandren držite pri miru na nadlakti, kanilo vlecite nazaj vzdolž mandrena, s čimer bo implantat ostal na mestu (slika 11). **Opomba: Mandrena ne potiskajte.** Kanilo pomikajte nazaj, dokler nastavek ni poravnani z mandrenom, nato mandren zasučite v smeri urnega kazalca, da se zaklene na kanilo (slika 12). Aplikator s poševnino konice navzgor vlecite nazaj, dokler distalna oznaka kanile ni vidna na odprtini reza (ostra konica ostaja subkutano).

Slika 11



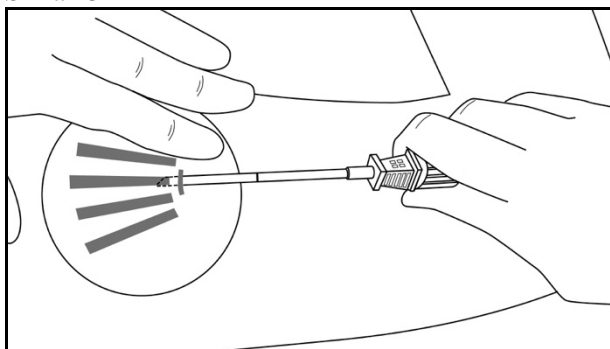
Slika 12



9. korak: Aplikator preusmerite na naslednji označeni kanal, pri tem pa predhodno vstavljeni implantat držite s kazalcem proč od ostre konice (slika 13). Za vstavljanje preostalih treh implantatov

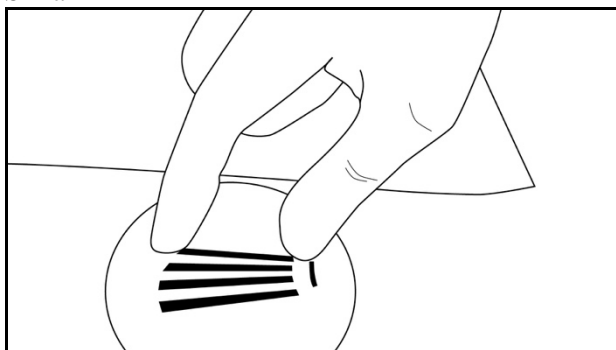
skozi isti rez glejte 6. do 9. korak.

Slika 13



10. korak: Potrdite prisotnost vsakega implantata (dolžine 26,5 mm) tako, da potipate bolnikovo roko tik za rezom, kot prikazuje slika 14. Če ne zatipate vsakega od štirih implantatov ali dvomite o njihovi prisotnosti, uporabite kakšno drugo metodo za preverjanje prisotnosti implantata.

Slika 14



11. korak: Približno pet minut pritiskajte na mesto reza, če je to potrebno. Očistite mesto reza. Na robove kože nanesite tekoče lepilo in pustite, da se posuši, preden rez zaprete s tankim lepilnim trakom širine pribl. 6 mm (metuljasti trak). Čez mesto vstavitve namestite manjši obliž. Namestite kompresijski povoj s sterilno gazo, da čim bolj zmanjšate modrice. Bolniku povejte, da lahko kompresijski povoj sname po 24 urah, obliž pa po treh do petih dneh, ter da naj v prvih 24 urah na roki drži ledeni obkladek 40 minut vsaki dve uri, kasneje pa po potrebi.

12. korak: Izpolnite opozorilno kartico za bolnika in jo izročite bolniku, ki naj jo shrani. Prav tako v bolnikovo zdravstveno kartoteko zabeležite oz. vnesite podatke o postopku implantacije.

Navodila glede iskanja mesta implantatov pred odstranitvijo

S tipanjem preverite lokacijo implantatov. **Implantate, ki jih ne morete zatipati, je treba najprej poiskati, preden se lotite postopka odstranjevanja.** Če implantatov ni mogoče zatipati, je treba postopek odstranjevanja izvesti pod ultrazvočnim vodenjem (po njihovi lokalizaciji). Med ustrezne metode za iskanje položaja spadajo ultrazvok z visokofrekvenčnim pretvornikom z linearnim nizom (10 MHz ali več) ali, če ultrazvok ni uspešen, magnetnoresonančno slikanje (MRI). Implantati Sixmo so prepustni za rentgenske žarke in jih pri rentgenskem ali CT-slikanju ni mogoče videti. Kirurški poseg brez predhodne natančne določitve lokacije vseh implantatov močno odsvetujemo.

Oprema za odstranjevanje implantatov Sixmo

Implantate je treba odstraniti v aseptičnih pogojih, potrebna pa je naslednja oprema:

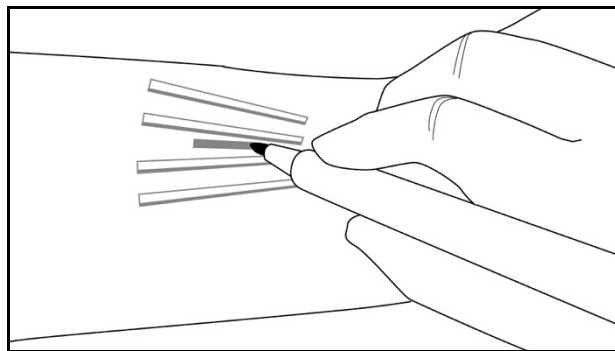
- preiskovalna miza,
- instrumentarska mizica, prekrita s sterilno prevleko,
- ustrezna osvetlitev, kot je čelna luč,

- sterilne fenestrirane prevleke,
- sterilne rokavice iz lateksa brez smukca,
- alkoholna blazinica,
- kirurški marker,
- antiseptična raztopina, kot je klorheksidin,
- lokalni anestetik, kot je 1-odstotni lidokain z adrenalinom 1 : 100 000,
- 5-ml brizga z iglo velikosti 25 G × 1,5 palca (0,5 × 38 mm),
- kirurška pinceta Adson,
- hemostatske prijemalke,
- dve sponki X-plant (fiksacijske sponke za vazektomijo s premerom odprtine 2,5 mm),
- kratke škarje (kot so škarje za šarenico),
- vodilo za iglo,
- skalpel, rezilo št. 15,
- meter, sterilen,
- sterilna gaza 100 × 100 mm,
- obliž,
- kompresijski povoj, širok pribl. 8 cm,
- kirurške niti, na primer 4-0 Prolene™ z rezalno iglo FS-2 (lahko je resorbilna).

Navodila za odstranjevanje implantatov Sixmo

13. korak: Bolnik naj leži na hrbtu. Roka, v kateri je implantat, naj bo v komolcu upognjena in obrnjena navzven, tako da je dlan poleg glave. S tipanjem znova preverite lokacijo implantatov. Preden kožo označite, mesto odstranjevanja očistite z alkoholno blazinico. S kirurškim markerjem označite mesto implantatov in mesto reza. Rez je treba narediti vzporedno z osjo roke, med drugim in tretjim implantatom, da omogočite dostop do subkutane prostora (slika 15).

Slika 15

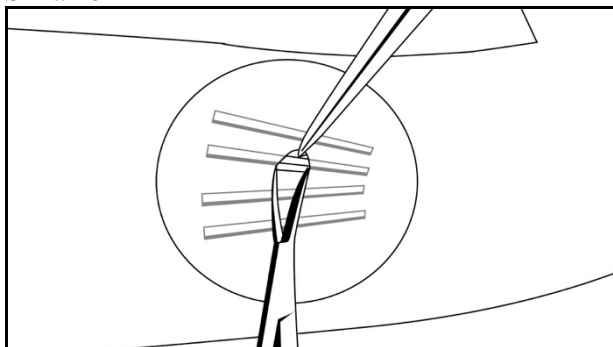


14. korak: Nadenite si sterilne rokavice. Z aseptično tehniko sterilno opremo postavite v sterilno polje na instrumentarsko mizico. Mesto odstranjevanja očistite z antiseptično raztopino, kot je klorheksidin. Ne pivnjajte ali obrišite. Na bolnikovo roko namestite sterilno prevleko. Mesto reza in subkutani prostor, kjer so implantati, anestezirajte (na primer z injiciranjem 5 do 7 ml 1 % lidokaina z adrenalinom 1 : 100 000).

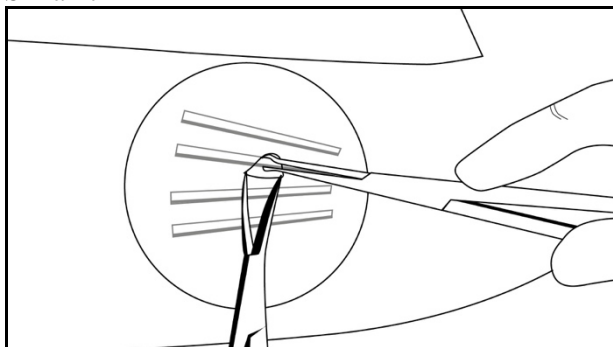
OPOMBA: Lokalni anestetik je treba injicirati globoko v sredino implantatov; na ta način se bodo implantati učinkovito dvignili proti koži, kar olajša njihovo odstranjevanje. Ko se prepričate, da je anestezija ustrezna in učinkovita, s skalpelom naredite rez dolžine 7 do 10 mm vzporedno z osjo roke, med drugim in tretjim implantatom.

15. korak: S kirurško pinceto Adson privzdignite rob kože in ločite tkivo nad vidnim implantatom in tkivo pod njim, pri tem pa uporabite kratke škarje ali ukrivljene hemostatske prijemalke (slika 16). Implantat primite na sredini s sponko/sponkami X-plant (slika 17) in nežno povlecite. Če je implantat vraščen ali pogreznjen, s skalpelom odstranite prilepljeno tkivo, da sprostite implantat.

Slika 16



Slika 17



16. korak: Ko odstranite vsak implantat, potrdite, da ste odstranili celoten 26,5-milimetrski implantat tako, da pomerite njegovo dolžino. Za odstranjevanje preostalih treh implantatov skozi isti rez glejte 15. in 16. korak. Enaka tehnika se uporablja za odstranjevanje ven štrlečih ali delno iztisnjenih implantatov. Kirurški poseg brez predhodne natančne določitve lokacije vseh implantatov močno odsvetujemo.

17. korak: Ko odstranite vse implantate, očistite mesto reza. Rez zaprite s šivanjem. Čez mesto reza namestite obliž. Uporabite sterilno gazo in pet minut nežno pritiskajte na mesto reza, da zagotovite hemostazo. Namestite kompresijski povoj s sterilno gazo, da čim bolj zmanjšate modrice. Bolniku povejte, da lahko kompresijski povoj sname po 24 urah, obliž pa po treh do petih dneh. Bolniku svetujte, kako naj ustrezno aseptično neguje rano. Bolniku naročite, naj v prvih 24 urah na roki drži ledeni obkladek 40 minut vsaki dve uri, kasneje pa po potrebi. Dogovorite se za naslednji termin, da boste odstranili šive.

18. korak: Implantate Sixmo je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami, saj implantat vsebuje buprenorfin.

Če med postopkom odstranjevanja implantata/implantatov ali delcev implantata ne morete odstraniti, je bolnika treba slikati za določitev položaja čim prej, ko je mogoče, in še isti dan znova poskusiti s postopkom odstranjevanja. Če lokalizacije in drugega poskusa odstranitve ne opravite isti dan kot prvi poskus odstranitve, je treba rano začasno zapreti s šivi.