

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sixmo 74,2 mg implantat

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert implantat indeholder buprenorphinhydrochlorid, svarende til 74,2 mg buprenorphin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Implantat

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

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Sixmo er indiceret til substitutionsbehandling for opioidafhængighed hos klinisk stabile voksne patienter, som har brug for ikke mere end 8 mg/dag sublinguall buprenorphin, i et medicinsk, socialt og psykologisk behandlingsregi.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal finde sted under overvågning fra læger eller sundhedspersonale med erfaring i behandling af opioidafhængighed/misbrug. Implantaterne skal indsættes og fjernes af en læge, som har kompetence til at udføre mindre kirurgiske indgreb, og som er trænet i at indsætte og fjerne implantatet. Der skal tages passende forholdsregler, såsom at udføre opfølgende besøg med patienten i henhold til patientens behov og efter den behandlende læges kliniske bedømmelse, i løbet af behandlingen.

Patienter, som tidligere blev behandlet med sublinguall buprenorphin eller sublinguall buprenorphin + naloxon skal være på stabile doser på 2 til 8 mg/dag i mindst 30 dage, og den behandlende læge eller sundhedspersonalet skal bedømme, at de er klinisk stabile.

De følgende faktorer bør overvejes, når den kliniske stabilitet og egnetheden til at få behandling med Sixmo bestemmes:

- periode uden misbrug af opioide lægemidler
- stabile bopælsforhold
- deltagelse i en struktureret aktivitet/arbejde
- vedvarende deltagelse i anbefalet adfærdsterapi/støtteprogram med ligestillede
- vedvarende overholdelse af kravene til klinikbesøgene
- minimalt eller intet ønske om eller behov for at misbruge opioider
- periode uden episoder med indlæggelse (afhængighed eller psykiske problemer), besøg på skadestuen eller kriseindgreb
- socialt støttesystem

## Dosering

Sixmo må kun anvendes til patienter, som er opioid-tolerante. Hver dosis består af fire implantater, til subkutan indsættelse på indersiden af overarmen.

Implantaterne er beregnet til at blive på plads i 6 måneder, og kontinuerligt frigive buprenorfin. De fjernes efter 6 måneder.

## *Behandling*

Sublingualt buprenorfin bør seponeres 12 til 24 timer før den subkutane indsættelse af implantaterne.

### *Kriterier for anvendelsen af tilskud af sublingualt buprenorfin*

Det er muligt, at en undergruppe af patienter kan have behov for lejlighedsvis tilskud af sublingualt buprenorfin for at opnå fuld kontrol over opioide-abstinenssymptomer og trang, f.eks. i perioder med personligt stress eller kriser.

Den behandlende læge bør overvåge administration af ekstra sublinguale doser, hvis:

- patienten oplever abstinenssymptomer, f.eks. øget svedtendens, tåreflåd, gaben, kvalme, opkastning, takykardi, hypertension, piloerektion, udvidede pupiller,
- i tilfælde af patientens selvrapporterede brug af heroin, andre opioider eller trang og/eller urinprøver, som er positive for opioider

Selvom nogle patienter kan have behov for lejlighedsvis tilskud af buprenorfin-doser, må patienterne ikke få recepter på præparater, der indeholder sublingualt buprenorfin til behovsbehandling. Patienterne, som føler behov for tilskuds-doser, skal i stedet indkaldes til et besøg og hurtigt evalueres.

### *Kriterier for at seponere behandlingen*

Den behandlende læge bør overveje at fjerne implantatet, hvis:

- patienten oplever svære eller intolerable bivirkninger (herunder svære fremkaldte abstinenser),
- der opstår tegn på forgiftning eller overdosering (miosis, læbecyanose, sedering, bradykardi, hypotension, respirationsundertrykkelse),
- patienten oplever en manglende virkning, vist ved varige abstinenssymptomer, der kræver gentagne behandlinger med sublingualt buprenorfin

## *Seponering*

Patienter, som seponerer behandlingen med Sixmo, skal have deres dosis ændret til den tidligere dosis af sublingualt buprenorfin inden for 12 til 24 timer efter implantaterne fjernes (dvs. den dosis de fik før de startede behandlingen med Sixmo). Dissociationen af buprenorfin fra  $\mu$ -opioidreceptorerne forventes at tage op til flere dage efter seponering af Sixmo-behandlingen, hvilket vil forhindre abstinenssymptomer umiddelbart efter, at implantaterne fjernes.

## *Genbehandling*

Hvis en fortsat behandling ønskes efter den første 6-måneders behandlingscyklus, kan der administreres et nyt sæt af 4 implantater, efter de gamle implantater fjernes, i en ekstra behandlingscyklus på 6 måneder. Erfaringen med en ekstra behandlingscyklus er begrænset. Der er ingen erfaring med gentagne implantationer over 12 måneder. Implantaterne skal indsættes på indersiden af den modsatte overarm, ved at følge indsættelsestrinene nedenfor, så det passende indsættelsessted findes.

Implantaterne til gentagen behandling skal indsættes subkutan så hurtigt som muligt efter de gamle implantater fjernes, helst den samme dag. Hvis implantaterne til gentagen behandling ikke indsættes på den samme dag, som de gamle implantater fjernes, skal patienten opretholdes på en fast dosis på 2 til 8 mg/dag sublingualt buprenorfin, efter klinisk indikation, indtil den gentagne behandling påbegyndes. Sublingualt buprenorfin bør seponeres 12 til 24 timer, før Sixmo-implantaterne indsættes.

Efter en subkutan indsættelse i hver arm (i alt 2 behandlingscyklusser) bør de fleste patienter vende tilbage til deres tidligere sublinguale buprenorphin-dosis (dvs. den dosis de fik før de startede behandlingen med Sixmo) med henblik på fortsat behandling. Der er ingen prospektive data med flere end 2 behandlingscyklusser med Sixmo, og der er ingen erfaring med at indsætte implantaterne på andre steder end i overarmen, eller med at indsætte dem igen på tidligere anvendte steder.

### Specielle populationer

#### *Ældre*

Kliniske studier af Sixmo omfattede ikke patienter over 65 år, og derfor bør præparatet ikke anvendes hos denne population. Buprenorphins virkning og sikkerhed hos ældre patienter > 65 år er ikke klarlagt. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### *Nedsat leverfunktion*

Da buprenorphin-niveauet ikke kan justeres i løbet af behandlingen, er Sixmo kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A og B) bør overvåges for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering forårsaget af forhøjede niveauer af buprenorphin (miosis, læbecyanose, sedering, bradykardi, hypotension, respirationsundertrykkelse). Patienterne, som udvikler nedsat leverfunktion, mens de bliver behandlet med Sixmo, skal overvåges for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering.

I tilfælde af, at der udvikles symptomer på toksicitet eller overdosering, er det nødvendigt at fjerne implantaterne og overgå til et lægemiddel, som gør det muligt at dosisjustere.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Nyreelimination spiller en relativt lille rolle (ca. 30 %) i den samlede clearance af plasmakoncentrationerne af buprenorphin, og plasmakoncentrationerne af buprenorphin blev ikke forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Det er ikke påkrævet at modificere Sixmo-dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed, når patienter med svært nedsat nyrefunktion doseres (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Sixmos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Sixmo bør ikke anvendes til børn i alderen 12 til under 18 år, da det ikke udgør en signifikant terapeutisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger.

Det er ikke relevant at anvende Sixmo til børn fra fødslen til under 12 år til indikationen substitutionsbehandling for opioidafhængighed, da det ikke forekommer i den specificerede pædiatriske population.

### Administration

#### Subkutan anvendelse

#### *Forberedelser for håndtering og administration af lægemidlet*

- Implantaterne skal indsættes og fjernes under aseptiske betingelser.
- Patienten skal være i stand til at ligge på ryggen.
- Det anbefales, at læger eller sundhedspersonalet er siddende i løbet af hele indsættelsesindgrebet, så indsættelsesstedet og kanylens bevægelser under huden kan ses tydeligt fra siden. Kun læger og sundhedspersonale med kompetence i mindre kirurgiske indgreb, og som er trænet i at indsætte Sixmo må udføre indgrebet, udelukkende ved at bruge implantatapplikatoren med anbefalede, tilgængelige lokalanæstetika.
- Der anvendes en applikator til at indsætte alle fire implantater.
- Bemærk, at der skal være apparatur til rådighed til ultralyds- og magnetisk resonansscanning (MR-scanning) på det kliniske center, hvor Sixmo indsættes og fjernes.
- Patienter, som har kontraindikationer mod MR-scanninger bør ikke få implantatet.

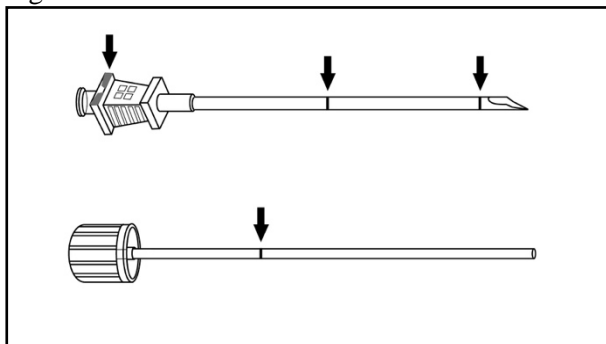
### Udstyr til subkutan indsættelse af Sixmo

Det følgende udstyr er nødvendigt for at indsætte implantatet under aseptiske betingelser:

- en undersøgelsesbriks, som patienten kan ligge på
- instrumentholder dækket med steril klæde
- tilstrækkelige lysforhold, såsom en pandelampe
- sterilt klæde med hul
- sterile handsker uden latex og talcum
- spritserviet
- kirurgisk tusch
- antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin
- lokalanæstetikum, såsom 1 % lidocain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøjte med 25G×1,5" kanyle (0,5×38 mm)
- Adson-vævstang med enkelt tand
- skalpel med #15-blad
- tynd selvklæbende strip ca. 6 mm bred (butterfly-strip)
- 100×100 mm sterilt gaze
- selvklæbende bandager
- trykbandage ca. 8 cm bred
- flydende klæbemiddel
- 4 Sixmo-implantater
- 1 implantatapplikator

Implantatapplikatoren (til engangsbrug) og dens dele er vist på figur 1.

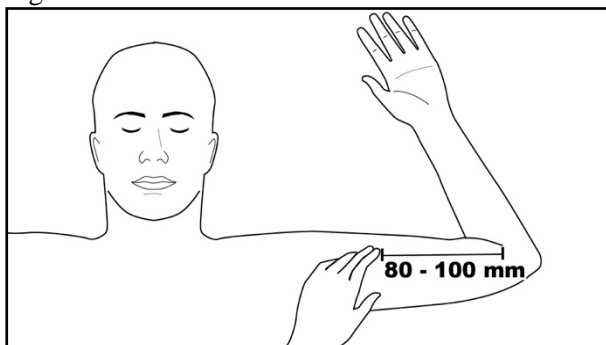
Figur 1



### Anvisninger i subkutan indsættelse af Sixmo

**Trin 1:** Patienten skal ligge på ryggen, med den valgte arm bøjet ved albuen og roteret udad, så hånden befinder sig ved siden af hovedet. Indsættelsesstedet identificeres på indersiden af overarmen, ca. 80 til 100 mm (8 til 10 cm) over epicondylus medialis, i sulcus mellem biceps- og tricepsmusklen. Hvis patienten spænder bicepsmusklen, kan det gøre det nemmere at identificere stedet (figur 2).

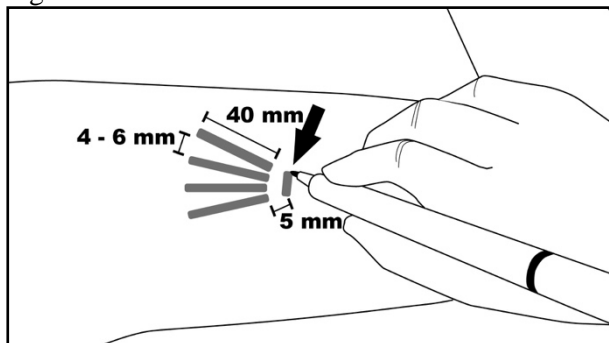
Figur 2



**Trin 2:** Indsættelsesstedet rengøres med en spritserviet. Indsættelsesstedet markeres med en kirurgisk tusch. Implantaterne vil blive indsat via et lille, 2,5 til 3 mm subkutant indsnit. Kanalerne, hvor hvert

implantat vil blive indsat, markeres ved at tegne 4 linjer - hver linje på 40 mm. Implantaterne vil blive indsat i et tæt, vifteformet mønster, med 4 til 6 mm mellemrum, hvor viften åbner mod skulderen (figur 3).

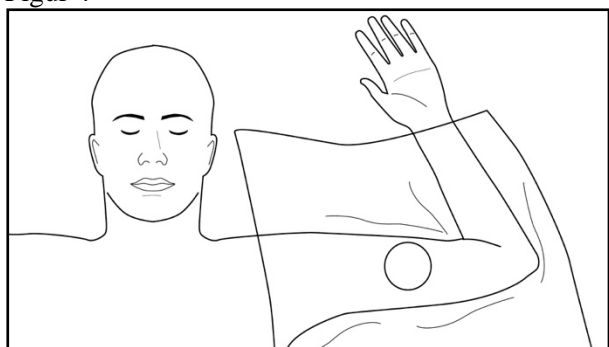
Figur 3



**Trin 3:** Sterile handske skal anvendes, og funktionen af implantatapplikatoren kontrolleres ved at fjerne obturatoren fra sprøjten og låse den igen. Indsættelsesstedet rengøres med en antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin. Må ikke duppes eller tørres af.

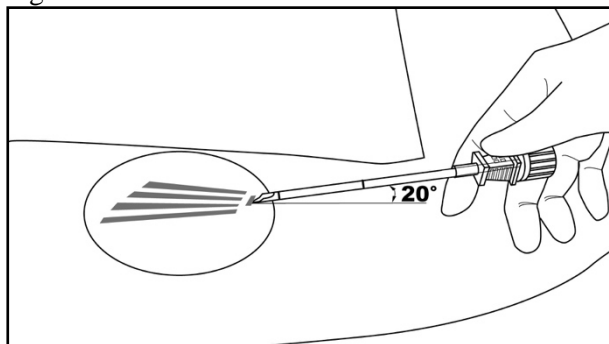
Det sterile klæde med hul sættes på patientens arm (figur 4). Indsættelsesområdet bedøves på indsnitstedet og lige under huden, langs de planlagte indsættelseskanaler, ved at injicere 5 ml lidocain 1 % med adrenalin 1:100 000. Efter det er blevet bestemt, at bedøvelsen er tilstrækkelig og effektiv, laves et overfladisk indsnit med en længde på 2,5 til 3 mm på stedet, hvor indsnittet blev markeret.

Figur 4



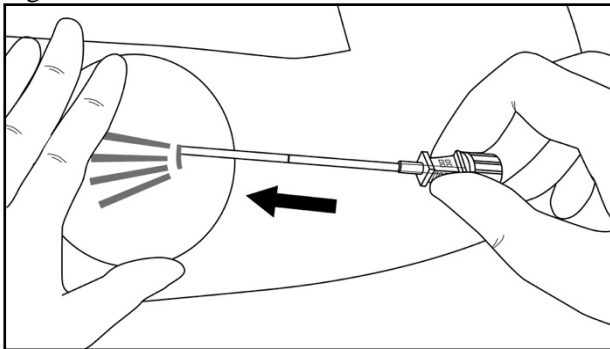
**Trin 4:** Løft kanterne på indsnittet med en pincet med tænder. Mens der påføres modtryk på huden, indsættes kun spidsen af applikatoren med en lille vinkel (ikke over 20 grader) i det subkutane rum (3 til 4 mm under huden), og den skrå stop-markering på sprøjten skal vende opad og være synlig, med obturatoren låst helt ind i sprøjten (figur 5).

Figur 5



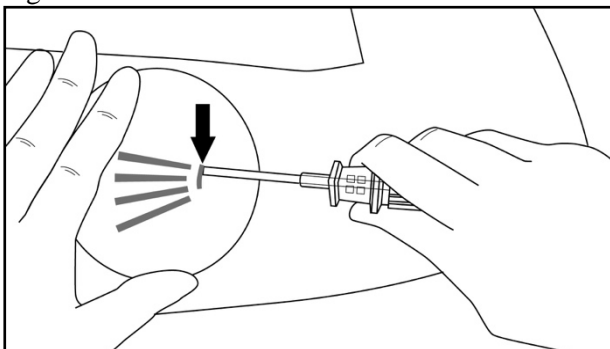
**Trin 5:** Applikatoren sænkes til en vandret position, huden løftes op med spidsen af applikatoren, men sprøjten holdes i det subkutane bindevæv (figur 6).

Figur 6

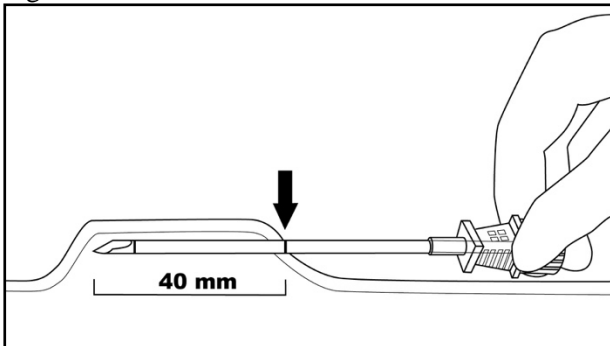


**Trin 6:** Mens der løftes fremføres applikatoren forsigtigt subkutant langs den markerede kanal på huden. Der skal straks stoppes når den proximale markering på sprøjten ikke længere kan ses i indsnittet (figur 7 og 8).

Figur 7

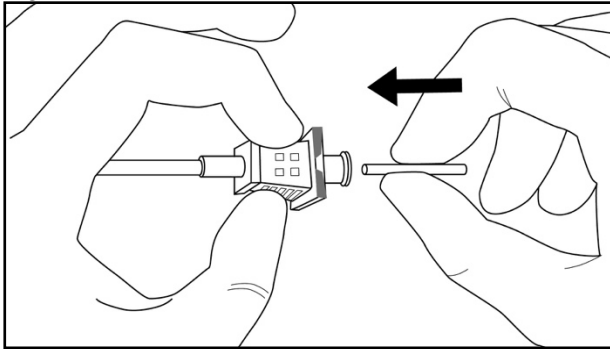


Figur 8

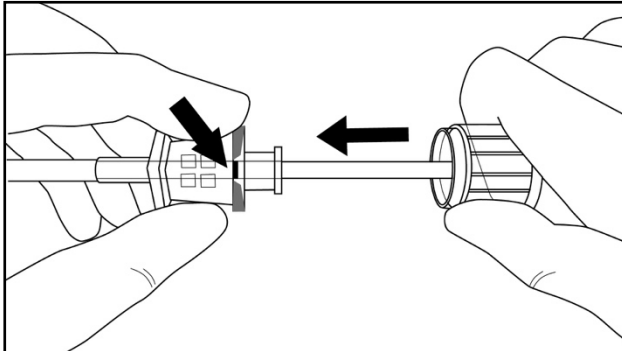


**Trin 7:** Mens sprøjten holdes på plads låses obturatoren op, og den fjernes. Et implantat indsættes i sprøjten (figur 9), obturatoren indsættes igen og den skubbes forsigtigt fremad (der skal føles en lille modstand), indtil obturatorens stoplinje er på linje med den skrå stop-markering opad, hvilket indikerer, at implantatet er placeret på spidsen af sprøjten (figur 10). **Implantatet må ikke trykkes længere end til enden af sprøjten med obturatoren.** Der skal være mindst 5 mm mellem indsnittet og implantatet, for at implantatet er placeret korrekt.

Figur 9

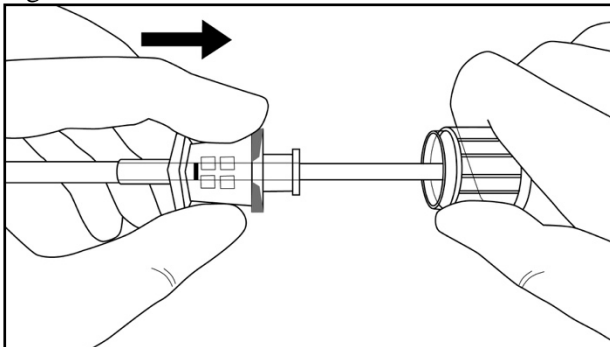


Figur 10

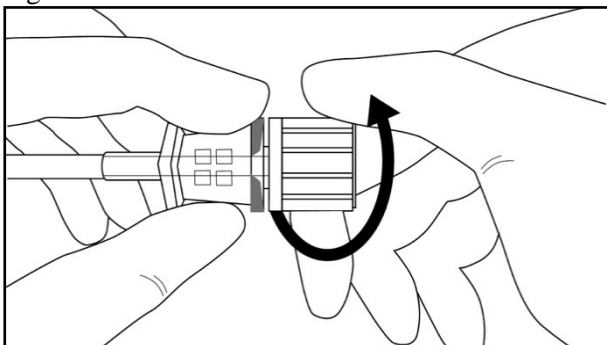


**Trin 8:** Mens obturatoren holdes på plads på armen, trækkes sprøjten langs obturatoren, og implantatet sættes på plads (figur 11). **Bemærk: Der må ikke trykkes på obturatoren.** Sprøjten trækkes tilbage, indtil porten er på linje med obturatoren, og derefter drejes obturatoren med uret, så den låses på sprøjten (figur 12). Applikatoren trækkes tilbage, med den skrå side opad, indtil de distale markeringer på sprøjten er synlige ved indsnittets åbning (den skarpe spids er stadig placeret subkutant).

Figur 11



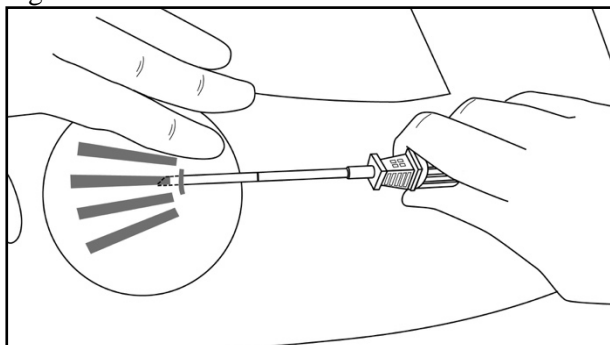
Figur 12





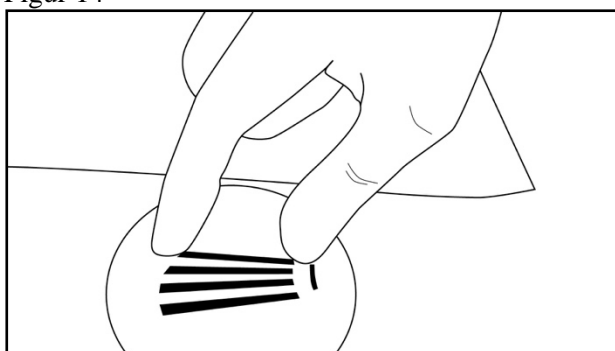
**Trin 9:** Applikatoren peges mod markeringen for den næste kanal, mens det allerede indsatte implantat stabiliseres med pegefingeren, væk fra den skarpe spids (figur 13). Trin 6 til og med trin 9 følges for at indsætte de 3 resterende implantater via det samme indsnit.

Figur 13



**Trin 10:** Tilstedeværelsen af hvert implantat (26,5 mm langt) verificeres ved at palpere patientens arm umiddelbart efter indsættelsen, som vist i figur 14. Hvis du ikke kan føle alle de 4 implantater, eller du er i tvivl om hvor de er, skal du tage andre metoder i brug til at bekræfte tilstedeværelsen af implantatet.

Figur 14



**Trin 11:** Der trykkes på indsnitstedet i ca. 5 minutter, hvis det er nødvendigt. Indsnitstedet rengøres. Det flydende klæbemiddel påføres ved hudkanterne, og det skal tørre, før indsnittet lukkes med den tynde klæbestrip, som er ca. 6 mm bred (butterfly-strip). En lille selvklæbende bandage sættes over indsættelsesstedet. En trykbandage med sterilt gaze påføres for at minimere blå mærker. Patienten informeres om, at trykbandagen kan fjernes efter 24 timer, og den selvklæbende bandage kan fjernes efter 3 til 4 dage, samt at sætte en ispose på armen i 40 minutter hver 2. time i løbet af de første 24 timer, og derefter efter behov.

**Trin 12:** Patientkortet udfyldes, og det gives til patienten. Detaljerne for implantatindgrebet scannes eller registreres i patientens medicinske journal. Patienten rådes til at pleje indsættelsesstedet på korrekt vis.

*Anvisninger i at lokalisere implantaterne, før de fjernes*

Placeringen af implantaterne verificeres ved palpation. **Implantater, som ikke kan palperes, skal lokaliseres før der gøres forsøg på at fjerne dem.** Hvis implantaterne ikke kan palperes, skal de fjernes med en vejledende ultralydsscanning (efter de er blevet lokaliseret). Egnede metoder til at lokalisere dem omfatter ultralyd med en højfrekvens lineær array transducer (10 MHz eller derover) eller, hvis ultralydsscanningen ikke er vellykket, magnetisk resonansscanning (MR-scanning). Sixmo-implantater er ikke radiologisk synlige, og kan ikke ses på røntgen- eller CT-scanninger. Det frarådes på det kraftigste at udføre eksplorativ kirurgi uden at kende til alle implantaternes præcise placering (se pkt. 4.4).

### Udstyr til at fjerne Sixmo

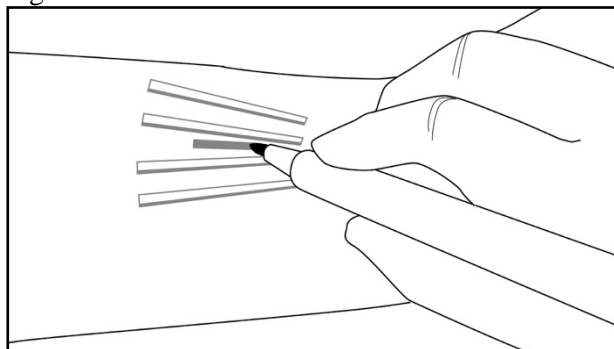
Implantaterne skal fjernes under aseptiske betingelser, hvor det følgende udstyr er nødvendigt:

- en undersøgelsesbriks, som patienten kan ligge på
- instrumentholder dækket med steril klæde
- tilstrækkelige lysforhold, såsom en hovedlampe
- sterile klæder med hul
- sterile handsker uden latex og talcum
- spritserviet
- kirurgisk tusch
- antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin
- lokalanæstetikum, såsom 1 % lidocain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøjte med 25G×1,5" kanyle (0,5×38 mm)
- Adson-vævstang med enkelt tand
- moskito-tang
- 2 X-plant-klemmer (fikseringsklemmer til vasektomi med 2,5 mm ringdiameter)
- iris-saks
- nåleholder
- skalpel med #15-blad
- steril lineal
- 100×100 mm sterilt gaze
- selvklæbende bandage
- trykbandage ca. 8 cm bred
- suturer, såsom 4-0 Prolene™ med en FS-2 skærende kanyle (evt. absorberende)

### Anvisninger i at fjerne Sixmo

**Trin 13:** Patienten skal ligge på ryggen, med armen med implantatet bøjet ved albuen og roteret udad, så hånden befinder sig ved siden af hovedet. Placeringen af implantaterne genbekræftes ved palpation. Stedet, hvor implantaterne skal fjernes, rengøres med en spritserviet, før huden markeres. Placeringen af implantaterne og indsnitstedet markeres med den kirurgiske tusch. Indsnittet skal laves parallelt med armens akse, mellem det andet og tredje implantat, for at få subkutan adgang (figur 15).

Figur 15

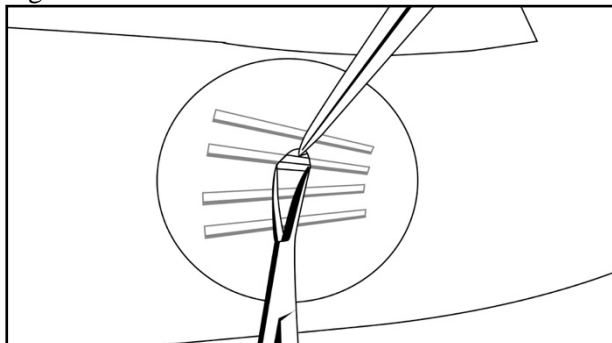


**Trin 14:** Der påføres sterile handsker. Med en aseptisk teknik placeres det sterile udstyr i det sterile område af instrumentholderen. Stedet, hvor implantaterne skal fjernes, rengøres med en antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin. Må ikke duppes eller tørres af. Det sterile klæde sættes på patientens arm. Indsnitstedet og det subkutane område med implantaterne bedøves (for eksempel ved at injicere 5 til 7 ml lidocain 1 % med adrenalin 1:100 000).

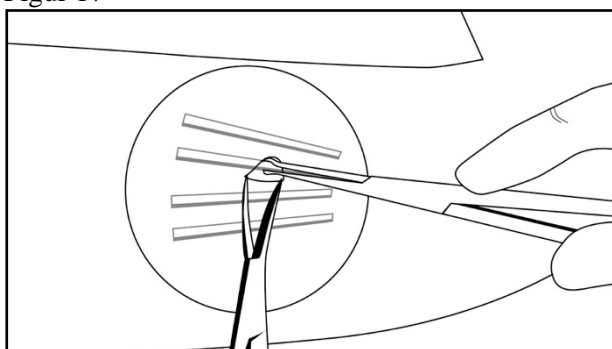
**BEMÆRK:** Der sørges for, at lokalanæstetika injiceres dybt i midten af implantaterne. Dette vil resultere i, at implantaterne løftes op mod huden, og gøre det nemmere at fjerne implantaterne. Efter det er besluttet at bedøvelsen er tilstrækkelig og effektiv, gøres et 7 til 10 mm indsnit med en skalpel, parallel med armens akse, mellem det andet og det tredje implantat.

**Trin 15:** Huden løftes med Adson-vævstangen med en enkelt tand og vævet separeres over og under det synlige implantat, ved at bruge en iris-saks eller en buet moskito-tang (figur 16). Der gribes fat i midten af implantatet med X-plant-klemmen/klemmerne (figur 17) og der trækkes forsigtigt. Hvis implantatet er indkapslet, eller du observerer en fordybning, anvendes skalpellen til at skære det væv væk, som har sat sig fast på implantatet, og frigøre det.

Figur 16



Figur 17



**Trin 16:** Efter hvert implantat fjernes, bekræftes det, at hele det 26,5 mm lange implantat er blevet fjernet ved at måle længden. Trin 15 og 16 følges for at fjerne de resterende implantater gennem det samme indsnit. Den samme teknik anvendes til at fjerne fremspringende eller delvis udstødte implantater. Det frarådes på det kraftigste at udføre eksplorativ kirurgi uden at kende til alle implantaternes præcise placering (se pkt. 4.4).

**Trin 17:** Efter alle implantaterne er fjernet, rengøres indsnitstedet. Indsnittet lukkes med suturer. En selvklæbende bandage placeres over indsnittet. Det sterile gaze anvendes og der trykkes let på indsnittet i 5 minutter, så der sikres hæmostase. En trykbandage med steril gaze påføres for at minimere blå mærker. Patienten informeres om, at trykbandagen kan fjernes efter 24 timer, og den selvklæbende bandage efter 3 til 5 dage. Patienten skal rådgives om korrekt aseptisk sårbehandling. Patienten skal instrueres i at sætte en ispose på armen i 40 minutter hver 2. time i de første 24 timer, og dernæst efter behov. Der arrangeres et besøg for at fjerne suturerne.

**Trin 18:** Sixmo-implantaterne skal bortskaffes i henhold til lokale krav, da de indeholder buprenorphin.

Hvis implantatet/implantaterne eller fragment(er) fra implantatet ikke fjernes under et forsøg på at fjerne det/dem, skal der foretages en visualiseringsprocedure med henblik på lokalisering så snart det er muligt, og det næste forsøg på at fjerne implantatet skal finde sted på samme dag som lokaliseringen. Hvis lokaliseringen og det andet forsøg på at fjerne implantatet ikke udføres på samme dag som det første forsøg på at fjerne det, skal såret lukkes med suturer i mellemtiden.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær respirationsinsufficiens.

Svært nedsat leverfunktion.

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

Samtidig administration af opioidantagonister (naltrexon, nalmefen) til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed (se pkt. 4.5).

Patienter med en anamnese med keloid eller hypertrofisk ardannelse må ikke gennemgå en subkutan indsættelse (se pkt. 4.4).

Patienter, som har kontraindikationer mod MR-scanninger.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Overvågning af behandlingen

Patienterne kan opleve somnolens, især i løbet af den første uge efter indsættelsen af implantaterne, og de skal advares om dette (se pkt. 4.7).

Indsættelsesstedet skal undersøges en uge efter indsættelsen af implantatet og derefter regelmæssigt for infektionstegn eller problemer med sårheling, herunder evidens for udstødning af implantat fra huden, samt forkert brug eller misbrug. Det anbefalede besøgs-skema for de fleste patienter er en hyppighed på ikke mindre end én gang månedligt til fortsat rådgivning og psykosocial støtte.

#### Alvorlige komplikationer fra indsættelsen og fjernelsen af implantaterne

Forkert indsættelse af implantaterne i overarmen kan føre til sjældne men alvorlige komplikationer, herunder nerveskade og migration, resulterende i embolisme og dødsfald (se pkt. 4.8). Yderligere komplikationer kan omfatte lokal migration, fremspringning, udstødning og knækning af implantatet efter indsættelse eller når det fjernes. Det er nødvendigt med kirurgisk intervention for at fjerne et implantat, som har migreret.

En subkutan indsættelse er afgørende for at bekræfte en korrekt placering ved palpation. Hvis implantaterne er placeret for dybt (intramuskulært eller i fascia), kan det føre til neural eller vaskulær skade under indsættelse eller fjernelse.

Der kan forekomme infektion på stedet, hvor implantatet er indsat eller fjernet fra. For kraftig palpation kort efter indsættelsen af implantaterne kan øge risikoen for infektion. En forkert fjernelse kan medføre en risiko for infektion på implantatstedet, eller at implantatet knækker.

I sjældne tilfælde kunne implantaterne eller de partielle implantater ikke lokaliseres, og de blev derfor ikke fjernet (se pkt. 4.2).

#### Udstødning af implantatet

Hvis der opstår en spontan udstødning af implantatet efter indsættelsen, skal der udføres de følgende trin:

- Patienten skal snarest muligt aftale et besøg hos den læge eller sundhedspersonalet, som indsatte implantatet.
- Patienten skal anvises i at placere implantatet i et glas med et låg, opbevare det sikkert væk fra andre, især børn, og bringe det til lægen eller sundhedspersonalet for at bestemme, om hele implantatet er blevet udstødt.  
Buprenorphin kan forårsage svære, muligvis dødelige, respirationsundertrykkelser hos børn, som eksponeres over for det ved et uheld.
- Hvis patienten bringer det udstødte implantat tilbage, skal det måles for at sikre, at hele implantatet blev udstødt (26,5 mm langt).
- Indsnitstedet skal inspiceres for infektion. Hvis det er inficeret, skal det behandles

- hensigtsmæssigt, og det skal besluttes, om de resterende implantater skal fjernes.
- Hvis det udstødte implantat ikke er intakt, skal lægen eller sundhedspersonalet palpere indsætningsstedet for at identificere, hvor evt. resterende delvise implantater befinder sig. Det resterende delvise implantat skal fjernes ved hjælp af teknikkerne, som beskrives i pkt. 4.2.
  - Hvis det ikke er muligt at palpere det resterende implantat, skal der udføres en ultralyds- eller MR-scanning med de teknikker, som beskrives i pkt. 4.2.
  - Lægen eller sundhedspersonalet skal overvåge patienten nøje, indtil implantatet er udskiftet, for at evaluere for abstinenser eller andre kliniske indikationer, som tyder på, at tilskud af sublingualt buprenorphin kan være nødvendigt.
  - Det/de implantat(er), der udskiftes med, skal indsættes i samme arm, enten medialt eller lateralt til *in situ*-implantaterne. Ellers kan det(de) implantat(er), der udskiftes med, indsættes i den modsatte arm.

### Misbrug og diversion

Det er muligt at misbruge buprenorphin og det kan udsættes for illegal diversion. Sixmo er formuleret til at virke afskrækkende for diversion og misbrug. Det er imidlertid muligt at udvinde buprenorphin fra implantatet. Disse risici og patientens stabilitet under behandlingen mod opioidafhængighed skal overvejes, når det besluttes om Sixmo er hensigtsmæssigt for patienten.

Et misbrug af buprenorphin udgør en risiko for overdosering og dødsfald. Denne risiko øges ved samtidig misbrug af buprenorphin og alkohol og andre stoffer, især benzodiazepiner. Alle patienter, der får Sixmo, skal overvåges for tilstande, der kunne tyde på diversion, eller progression af opioidafhængighed og vanedannende adfærd, der tyder på et behov for mere intensiv og struktureret behandling mod stofmisbrug.

### Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist ved  $\mu$  (mu)-opioidreceptoren, og kronisk administration danner afhængighed af opioidtypen. Dyreforsøg og klinisk erfaring har vist, at buprenorphin kan være vanedannende, men på et lavere niveau end en fuld agonist, f.eks. morfin.

Hvis implantaterne ikke straks udskiftes efter de fjernes, skal patienten vedligeholdes med sublingualt buprenorphin (2 til 8 mg/dag) efter klinisk indikation, indtil behandlingen med Sixmo genoptages. Patienter, som vælger at seponere behandlingen med Sixmo, skal overvåges for abstinenssyndrom, og det skal overvejes at anvende en nedtrappende dosis af sublingualt buprenorphin.

### Fremkaldelse af opioidt abstinenssyndrom

De partielle opioidagonistegenskaber ved buprenorphin kan fremkalde tegn og symptomer på opioide abstinenser hos personer, som aktuelt er fysisk afhængige af fulde opioidagonister - såsom heroin, morfin eller methadon - før virkningerne af den fulde opioidagonist har fortaget sig. Verificer, at patienterne har gennemført en relevant induktionsperiode med sublingualt buprenorphin eller buprenorphin/naloxon, eller at de allerede er klinisk stabile på buprenorphin eller buprenorphin/naloxon, før implantaterne indsættes (se pkt. 4.2).

## Undertrykkelse af respirationen og centralnervesystemet (CNS)

Et antal dødsfald som følge af respirationsundertrykkelse er blevet rapporteret, mens patienterne fik buprenorphin, især når buprenorphin blev anvendt i kombination med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev anvendt i henhold til ordinationen. Der er også blevet rapporteret dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorphin og andre midler med undertrykkende egenskaber, såsom alkohol, gabapentinoider (såsom pregabalin og gabapentin) (se pkt. 4.5) eller andre opioider. Hvis buprenorphin administreres til nogle personer uden opioidafhængighed, som ikke er tolerante over for virkningerne af opioider, kan der opstå potentielt dødelig respirationsundertrykkelse.

Dette præparat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med astma eller respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoxi, hyperkapni, eksisterende respirationsundertrykkelse eller kyfaskoliose [krumning af rygsøjlen, der potentielt kan medføre stakåndethed]).

Buprenorphin kan medføre dødsghed, især når det tages sammen med alkohol eller CNS-undertrykkende midler (såsom beroligende midler, sedativa eller hypnotika) (se pkt. 4.5).

Før behandlingen med Sixmo påbegyndes, skal patientens medicinske anamnese og tidligere behandlinger gennemgås, herunder brugen af ikke-opioide psykoaktive stoffer, for at sørge for, at det er sikkert at påbegynde behandlingen med Sixmo.

## Hepatitis og leverhændelser

Tilfælde af akut leverskade (herunder dødelige tilfælde) er blevet rapporteret med det aktive stof buprenorphin hos opioid-afhængige misbrugere, både i kliniske studier og i rapporter om bivirkninger efter markedsføring, se pkt. 4.8. Spektret af anomalier rækker fra forbigående asymptomatiske forhøjede levertransaminaser til rapporter om leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og dødsfald. I mange tilfælde kan eksisterende nedsat leverfunktion (genetisk sygdom, leverenzym anomalier, infektion med hepatitis B- eller hepatitis C-virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig brug af andre potentielt hepatotoksiske lægemidler) og samtidigt intravenøst stofmisbrug spille en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer, herunder bekræftelse af viral hepatitis-status, skal tages i betragtning, inden ordination af Sixmo og under behandlingen. Hvis der er mistanke om en leverhændelse, er en evaluering af leverfunktionen nødvendig, herunder en overvejelse af, om behandlingen med Sixmo skal seponeres. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen overvåges nøje.

## Nedsat leverfunktion

Buprenorphin metaboliseres i omfattende grad i leveren. I et farmakokinetisk studie med sublingualt buprenorphin blev der fundet, at plasmaniveauerne var højere og halveringstiden længere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, men ikke hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion skal overvåges for tegn og symptomer på toksicitet, eller overdosering forårsaget af forhøjede niveauer af buprenorphin (se pkt. 4.2). Sixmo er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

## Behandling af akutte smerter i løbet af behandlingen

Mens patienterne får Sixmo, kan der opstå situationer, hvor patienterne får behov for akut smertebehandling eller anæstesi. Disse patienter skal behandles med ikke-opioide analgetika, når det er muligt. Patienter, der får opioidbehandling til analgesi, kan blive behandlet med fuld, højaffinitetsanalgesi under overvågning af læger eller sundhedspersonale, med særlig opmærksomhed på vejrtrækningsfunktionen. Højere doser kan være nødvendige for en analgetisk virkning. Derfor er der et større potentiale for toksicitet med opioidadministration. Hvis opioidbehandling er nødvendig som følge af anæstesen, skal patienterne vedvarende overvåges på anæstesiologiske afdelinger af personer, som ikke er involveret i at udføre de kirurgiske eller diagnostiske procedurer. Opioidbehandling skal administreres af læger og sundhedspersonale med træning i at anvende anæstetiske lægemidler og i at behandle de potente opioiders virkninger på vejrtrækningen, særlige oprettelsen og vedligeholdelsen af patente luftveje og assisteret ventilation.

## Nedsat nyrefunktion

Nyreeliminationen kan være forlænget, da 30 % af den administrerede dosis elimineres via nyrerne. Buprenorphins metabolitter akkumulerer hos patienter med nyresvigt. Der rådes til forsigtighed, når patienter med svært nedsat nyrefunktion doseres (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

## CYP3A-hæmmere

Lægemidler, der hæmmer enzymet CYP3A4, kan medføre forhøjede koncentrationer af buprenorfin. Patienter, der får Sixmo, skal overvåges nøje for tegn på toksicitet, hvis behandlingen kombineres med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. proteasehæmmere, såsom ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-antimykotika, såsom ketoconazol og itraconazol eller makrolid-antibiotika). Læger og sundhedspersonale skal gennemgå patientens behandlingsanamnese for samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere, før behandlingen med Sixmo påbegyndes, for at bestemme egnetheden (se pkt. 4.5).

## Generelle forsigtighedsregler, som er relevante for administrationen af opioider

Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan øge cerebrospinalvæsketrykket, hvilket kan fremkalde krampeanfald, så opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hovedlæsioner, intrakranielle læsioner, andre omstændigheder, hvor cerebrospinaltrykket kan være forhøjet, eller en anamnese med krampeanfald. Opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypotension, prostatisk hypertrofi eller uretrastenose.

Opioidinduceret miosis, ændret bevidsthedsniveau eller ændret smerteopfattelse som et sygdomssymptom kan påvirke evalueringen af patienten, og sløre en diagnose eller et klinisk forløb af en samtidig sygdom.

Opioider skal anvendes med forsigtighed hos patienter med myksødem, hypotyroidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist sig at øge trykket i choledochus, og bør anvendes med forsigtighed hos patienter med dysfunktion af galdevejene.

Opioider skal administreres med forsigtighed hos ældre eller handicappede patienter.

Den samtidige anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan give en forstærket virkning af opioider, baseret på erfaringen med morfin (se pkt. 4.5).

## Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Sixmo og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotonin syndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotonin syndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

## Hud

Sixmo bør også administreres med forsigtighed hos patienter med bindevævssygdom i anamnesen (f.eks. skleroderma) eller en anamnese med tilbagevendende methicillinresistente *Staphylococcus aureus*-infektioner. Sixmo er kontraindiceret hos patienter, som tidligere har dannede keloide eller hypertrofiske ar på implantatstedet for Sixmo, da det er muligt, at det kan være svært at tage implantatet ud igen (se pkt. 4.3).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Sixmo.

Buprenorphin må ikke administreres sammen med:

- Opioidantagonister: naltrexon og nalmeften kan blokere de farmakologiske virkninger af buprenorphin. Samtidig administration i løbet af behandlingen med buprenorphin er kontraindiceret som følge af mulige farlige interaktioner, der kan fremkalde pludseligt indsættende og intense opioid-abstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- Alkoholiske drikkevarer eller lægemidler, der indeholder alkohol, da alkohol øger den sedative virkning af buprenorphin. Sixmo er kontraindiceret til akut alkoholisme (se pkt. 4.3).

Buprenorphin bør anvendes med forsigtighed, når det administreres sammen med:

- Benzodiazepiner: Denne kombination kan føre til dødsfald som følge af respirationsundertrykkelse af central oprindelse. Derfor skal doserne være begrænsede, og denne kombination skal undgås i tilfælde, hvor der er risiko for misbrug. Patienterne skal advares om, at det er ekstremt farligt at selvadministrere ikke ordinerede benzodiazepiner, mens de tager dette præparat, og de skal også rådes til kun at bruge benzodiazepiner samtidigt med dette præparat efter lægens eller sundhedspersonalets anvisninger (se pkt. 4.4).
- Gabapentinoide: Denne kombination kan føre til døden som følge af respirationsundertrykkelse. Derfor skal doseringen overvåges nøje, og denne kombination skal undgås i tilfælde, hvor der er risiko for misbrug. Patienterne skal rådes til kun at bruge gabapentinoide (såsom pregabalin og gabapentin) samtidigt med dette præparat efter lægens anvisninger (se pkt. 4.4).
- Andre CNS-undertrykkende midler: Andre opioidderivater (f.eks. methadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sedative H1-receptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika end benzodiazepiner, neuroleptika, clonidin og beslægtede stoffer: disse kombinationer forstærker CNS-undertrykkelsen. Det nedsatte opmærksomhedsniveau kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.7).
- Opioidanalgetika: Det kan være vanskeligt at opnå tilstrækkelig analgesi, når en fuld opioidagonist administreres til patienter, der får buprenorphin. Derfor eksisterer muligheden for en overdosering med en fuld agonist, især når der forsøges at afhjælpe de delvise opioidagonistvirkninger af buprenorphin, eller når plasmaniveauerne af buprenorphin falder (se pkt. 4.4).
- CYP3A4-hæmmere og -inducere: Buprenorphin metaboliseres til norbuprenorphin primært af CYP3A4. Derfor kan der opstå mulige interaktioner, når buprenorphin gives samtidigt med lægemidler, som påvirker CYP3A4-aktiviteten. CYP3A4-hæmmere kan hæmme metabolismen af buprenorphin, og føre til forhøjede  $C_{max}$  og AUC for buprenorphin og norbuprenorphin. Patienter behandlet med CYP-hæmmere (f.eks. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodaron, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fluconazol, erythromycin og grapefrugtjuice) skal overvåges for tegn og symptomer på toksicitet eller overdosering (miosis, læbecyanose, sedering, bradykardi, hypotension, respirationsundertrykkelse). I tilfælde af, at der observeres



toksicitet eller symptomer på overdosering, er det nødvendigt at fjerne implantaterne, og overgå til et lægemiddel, som gør det muligt at dosisjustere.

- På samme måde kan induktorer af CYP3A4 (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampin) have potentiale til at reducere plasmakoncentrationerne af buprenorphin som følge af den forhøjede metabolisme af buprenorphin til norbuprenorphin.
- Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): En muligt forstærket virkning af opioider, baseret på erfaring med morfin.
- Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorphin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den mulige risiko for mennesker er ukendt.

Mod slutningen af graviditeten kan buprenorphin inducere respirationsundertrykkelse hos det nyfødte spædbarn, selv efter en kort administrationsperiode. Langvarig administration af buprenorphin i løbet af det sidste trimester i graviditeten kan forårsage abstinenssymptomer hos den nyfødte (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller krampeanfald). Syndromet kan være lettere og mere forlænget end syndromet fra korttidsvirkende fulde  $\mu$ -opioidagonister. Syndromet er generet forsinket i flere timer til flere dage efter fødslen. Arten af syndromet kan variere, afhængigt af moderens brug af lægemidler.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør det sidst i graviditeten overvejes at overvåge fosteret i flere dage for at forebygge risikoen for respirationsundertrykkelse og abstinenssyndrom hos den nyfødte.

Som følge af, at Sixmo ikke er fleksibelt hvad angår dosisstigninger, og da dosiskravene er forhøjede under graviditeten, anses Sixmo ikke for at være et optimalt behandlingsvalg for gravide kvinder. Derfor bør behandlingen med Sixmo ikke startes hos gravide kvinder. Sixmo bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis der opstår graviditet under behandlingen med Sixmo, skal fordelene for patienten opvejes mod risikoen for fosteret. Generelt anses andre behandlinger/formuleringer med buprenorphin for at være mere hensigtsmæssige i denne situation.

##### Amning

Buprenorphin og dets metabolitter udskilles i human mælk i så stor en mængde, at en påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn er sandsynlig. Derfor skal amning ophøre under behandling med Sixmo.

##### Fertilitet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om virkningen af buprenorphin på human fertilitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Buprenorphin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, og kan hæmme de psykiske eller fysiske evner, som er nødvendige for at udføre muligvis farlige opgaver, såsom at køre bil eller betjene maskiner. Dette præparat kan forårsage svimmelhed, somnolens eller sedering, især ved behandlingsstart.

Plasmakoncentrationerne af buprenorphin efter indsættelsen af Sixmo er størst i løbet af de første 24 til 48 timer. Især kan patienterne opleve somnolens i op til en uge efter den subkutane indsættelse, og derfor skal de advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, især i løbet af denne

periode. Før patienterne begynder at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, skal de være rimeligt sikre på, at Sixmo ikke påvirker deres evne til at udføre sådanne aktiviteter negativt.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofil

Bivirkninger blev kategoriseret som implantat- eller ikke-implantat-bivirkninger. De hyppigste ikke-implantat-bivirkninger i kliniske studier med Sixmo var hovedpine (5,8 %), forstoppelse (5,5 %) og insomni (3,9 %). Disse er almindelige bivirkninger med buprenorphin.

Almindelige bivirkninger relateret til implantatstedet, såsom smerter, pruritus, hæmatom, blødning, erytem og ar på implantatstedet blev rapporteret hos 25,9 % og 14,1 % af patienterne i hhv. dobbeltblinde studier og forlængelsesstudier.

### Tabel over bivirkninger

Rapporterede bivirkninger i kliniske studier og fra data efter markedsføring for buprenorphin, herunder Sixmo, er opstillet i den følgende tabel 1. Disse bivirkninger er opstillet pr. systemorganklasse, foretrukken terminologi og hyppighed.

Hyppighedskategorierne er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger opstillet pr. legemssystem**

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	almindelig	virusinfektion, bronkitis**, infektion**, influenza**, faryngitis**, rhinitis**
	ikke almindelig	cellulitis, hudinfektion, peritonsillær byld, pustuløst udslæt, urinvejsinfektion, vulvovaginal mykotisk infektion, infektion på implantatstedet*, byld på implantatstedet*
Blod og lymfesystem	ikke almindelig	lymfadenopati, neutropeni
Metabolisme og ernæring	almindelig	nedsat appetit
	ikke almindelig	unormal vægtøgning, dehydrering, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	almindelig	insomni, angst, fjendtlighed**, nervøsitet**, paranoia**
	ikke almindelig	depression, nedsat libido, søvnforstyrrelser, apati, eufori, nedsat orgasmefølelse, rastløshed, irritabilitet, lægemiddelafhængighed***, agitation***, unormale tanker***
Nervesystemet	almindelig	hovedpine, svimmelhed, somnolens, hypertoni**, synkope**
	ikke almindelig	hypoæstesi, migræne, nedsat bevidsthedsniveau, hypersomni, paræstesi, tremor
Øjne	almindelig	mydriasis**
	ikke almindelig	øjenudfald, lakrimale forstyrrelser, sløret syn
Hjerte	almindelig	palpitationer**
	ikke almindelig	atrieflagren, bradykardi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkninger</b>
Vaskulære sygdomme	almindelig	hedetur, vasodilatation**, hypertension**
Luftveje, thorax og mediastinum	almindelig	hoste**, dyspnø**
	ikke almindelig	respirationsundertrykkelse, gæben
Mave-tarm-kanalen	almindelig	forstoppelse, kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, mave-tarmsygdom**, tandsygdom**
	ikke almindelig	mundtørhed, dyspepsi, flatulens, hæmatokezi
Hud og subkutane væv	almindelig	hyperhidrose
	ikke almindelig	koldsved, tør hud, udslæt, hudlæsion, ekkymose*
Knogler, led, muskler og bindevæv	almindelig	knoglesmerter**, myalgi**
	ikke almindelig	muskel spasmer, utilpashed i lemmer, muskuloskeletale smerter, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter, temporomandibulært ledsyndrom, artralgi***
Nyrer og urinveje	ikke almindelig	vandladningsretention, vandladningstrang, pollakisuri
Det reproduktive system og mammae	ikke almindelig	dysmenorré, erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	almindelig	træthed, kulderystelser, asteni, smerter, hæmatom på implantatstedet*, smerter på implantatstedet*, pruritus på implantatstedet*, blødning på implantatstedet*, erytem på implantatstedet*, ar på implantatstedet*, brystsmerter**, utilpashed***, abstinenssyndrom***
	ikke almindelig	perifert ødem, ubehag, ansigtsødem, kuldefølelse, pyreksi,

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
		hævelse, ødem på implantatstedet*, reaktion på implantatstedet*, udstødning af implantat*, nedsat hørelse*, paræstesi på implantatstedet*, udslæt på implantatstedet*, ardannelse*
Undersøgelser	almindelig	forhøjet alaninaminotransferase
	ikke almindelig	forhøjet aspartataminotransferase, vægttab, forhøjet lactatdehydrogenase i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, vægtøgning, nedsat basisk fosfatase i blodet, forhøjet amylase, forhøjet bicarbonat i blodet, forhøjet bilirubin i blodet, nedsat kolesterol i blodet', forhøjet glucose i blodet, nedsat hæmatokrit, nedsat hæmoglobin, forhøjet lipase', nedsat lymfocytal, forhøjet gennemsnitligt hæmoglobin i cellerne, unormalt gennemsnitligt cellevolumen, forhøjet monocytal, forhøjet neutrofilal, nedsat trombocytal, nedsat antal røde blodlegemer
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	almindelig	smerter fra indgrebet*, reaktion på indgrebsstedet*
	ikke almindelig	komplikation efter indgrebet (*), kontusion (*), sårdehiscens*, migration af implantat***, knækket implantat***

\* Bivirkning på implantatstedet

(\*) Observeret som bivirkning på implantatstedet og ikke på implantatstedet

\*\* Rapporteret med andre godkendte lægemidler kun med buprenorphin

\*\*\* Kun data efter markedsføring

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Risiko for alvorlige komplikationer ved indsættelse og fjernelse af implantaterne*

Sjældne men alvorlige komplikationer, herunder nerveskade og migration, der fører til embolisme og død, kan være resultatet af en forkert indsættelse af implantaterne (se pkt. 4.4). Efter markedsføring blev der rapporteret 2 tilfælde, hvor implantaterne havde migreret lokalt fra indsættelsesstedet. Hos 3 patienter, der blev behandlet i kliniske studier, og hos 1 patient, der blev behandlet efter markedsføring, kunne implantater eller fragmenter ikke lokaliseres, og de blev derfor ikke fjernet ved endt behandling. I kliniske studier og fra data efter markedsføring blev der observeret 7 tilfælde af klinisk relevante knækkede implantater (dvs. knækket i forbindelse med en bivirkning).

#### *Risiko for udstødning*

Forkerte indsættelser eller infektioner kan føre til, at implantatet er fremspringende eller udstødes. Der blev rapporteret få tilfælde af, at implantatet var fremsprunget eller blev udstødt, primært som følge af en forkert indsættelsesteknik, i kliniske studier med Sixmo (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

Manifestationerne af en akut overdosering med buprenorphin omfatter knappenålpupiller, sedering, hypotension, respirationsundertrykkelse og død.

#### Behandling

Prioriteterne er at genetablere patienten og beskyttede luftveje og påbegynde assisteret ventilation, hvis det er nødvendigt. Støtteforanstaltninger (herunder oxygen, vasopressorer) skal iværksættes ved behandling af kredsløbssjok og lungeødem, som indiceret. Ved hjertestop eller arytmi vil det være nødvendigt med avancerede livreddende teknikker.

Opioidantagonisten naloxon er en specifik antidot mod respirationsundertrykkelse som følge af en overdosering med opioider. Naloxon kan være nyttigt til at behandle en overdosering med buprenorphin. Det kan være nødvendigt med højere doser end normalt, og gentagne administrationer. Læger og sundhedspersonale bør overveje buprenorphins mulige rolle og bidrag, når det gives sammen med andre CNS-undertrykkende lægemidler, CYP3A4-hæmmere, andre opioider og i tilfælde af nedsat leverfunktion, når det beslutes, om implantaterne skal fjernes (se pkt. 4.4 og 4.5).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på centralnervesystemet, midler mod opioidafhængighed, ATC-kode: N07BC01

#### Virkningsmekanisme

Buprenorphin er en partiel opioidagonist/antagonist, som binder sig til  $\mu$  (mu)- og  $\kappa$  (kappa)-receptorer i hjernen. Dets aktivitet i forbindelse med opioidvedligeholdelsesbehandling tilskrives dets langsomme, reversible egenskaber ved  $\mu$  receptorerne, som over en længere periode minimerer behovet for at bruge andre opioider.

I kliniske farmakologiske studier hos opioidafhængige patienter viser buprenorphin et loft for et antal farmakodynamiske parametre og sikkerhedsparametre. Det har et relativt bredt terapeutisk vindue som følge af dets partielle agonist/antagonist-egenskaber, der attenuerer undertrykkelsen af den kardiovaskulære og respiratoriske funktion.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Buprenorphinimplantaternes sikkerhed og virkning blev undersøgt i 3 dobbeltblinde fase 3 kliniske studier, hvor i alt 309 patienter blev behandlet i op til 6 måneder (1 implantatcyklus) med Sixmo. Ud af disse 309 patienter blev 107 patienter behandlet i yderligere 6 måneder i forlængelsesstudier (dvs. i 2 implantatcykluser).

Påvisningen af virkning beror primært på studie PRO-814, et randomiseret, dobbeltblindet og aktivt kontrolleret fase 3-studie hos voksne patienter, der opfyldte DSM-IV-TR-kriterierne for opioidafhængighed, og som var klinisk stabiliserede på sublinguall buprenorphin. I dette studie rapporterede ca. 75 % af patienterne receptpligtige opioider som det primære misbrugsopioid, og 21 % af patienterne rapporterede heroin som det primære misbrugsopioid. Implantatperioden var 24 uger. I dette studie indgik der 84 patienter i Sixmo-gruppen og 89 patienter i gruppen med sublinguall buprenorphin, med en medianalder (interval) på 36 (21 til 63) år og 37 (22 til 64) år i grupperne med hhv. Sixmo og sublinguall buprenorphin. I dette dobbeltblinde og dobbeltdummy-studie blev patienterne, der blev opretholdt på doser af sublinguall buprenorphin på 8 mg/dag eller mindre, overført til 4 Sixmo-implantater (og daglig sublinguall placebo), eller sublinguall buprenorphin 8 mg/dag eller mindre (og 4 placeboimplantater). Det primære endepunkt var andelen af patienter, der responderede, defineret som patienter, der ikke havde mere end 2 ud af 6 måneder med evidens for illegal opioidanvendelse, baseret på en sammensætning af både urintests og selvrapporterede resultater. Dette endepunkt blev anset for at være af klinisk relevans for den målrettede indikation. Sixmo viste sig at være non-inferiort til sublinguall buprenorphin, hvor andelen af patienter, der responderede var 87,6 % i gruppen med sublinguall buprenorphin, og 96,4 % i Sixmo-gruppen. Efter non-inferioriteten blev fastlagt, blev superioriteten af Sixmo over sublinguall buprenorphin testet og fastlagt ( $p=0,034$ ). Behandlingsretention var høj, med 96,4 % af Sixmo-patienterne, og 94,4 % af patienterne, der fik sublinguall buprenorphin, som gennemførte studiet.

Yderligere 2 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-studier leverede støttende data for virkning og farmakokinetik (studie PRO-805 og PRO-806). I begge studier blev voksne patienter med opioidafhængighed, som ikke havde fået behandling med buprenorphin før, behandlet i løbet af 24 uger med 4 Sixmo- eller 4 placeboimplantater. Patienterne, som ikke fik tilstrækkelig behandling med en dose fra 4 implantater, kunne få et 5. implantat. Studie PRO-806 inkluderede en åben komparatorarm med sublinguall buprenorphin (12 til 16 mg/dag). Det var tilladt for patienterne i alle grupperne at få tilskud af sublinguall buprenorphin til at kontrollere mulige abstinenssymptomer/trang i henhold til præspecificerede kriterier. Patientkarakteristikken i disse studier er vist nedenfor.

**Tabel 2: Patientkarakteristikken i studie PRO-805 og PRO-806**

	Studie PRO-805		Studie PRO-806		
	Sixmo N = 108	Placebo N = 55	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	sublinguall buprenorphin N = 119
<b>Medianalder (interval), år</b>	33 (19 - 62)	39 (20 - 61)	36 (19 - 60)	33 (19 - 59)	32 (18 - 60)
<b>Primært opioid, der blev misbrugt, n (%)</b>					
Heroin	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Receptpligtige opioider	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

\* For 1 patient (0,8 %) var det primære misbrugsopioid "andet".

Det primære endepunkt for virkning i begge studier var den kumulative fordelingsfunktion (CDF) af procentdelen af urinprøver, som var negative for illegale opioider (evalueret via toksikologiske undersøgelser af urinen 3 gange ugentligt og patientens selvrapporterede opioidforbrug). I studie PRO-805 var det primære endepunkt CDF af procentdelen af urinprøver, der var negative for illegale opioider i løbet af uge 1 til 16, mens CDF i løbet af uge 17 til 24 blev evalueret som sekundært endepunkt.

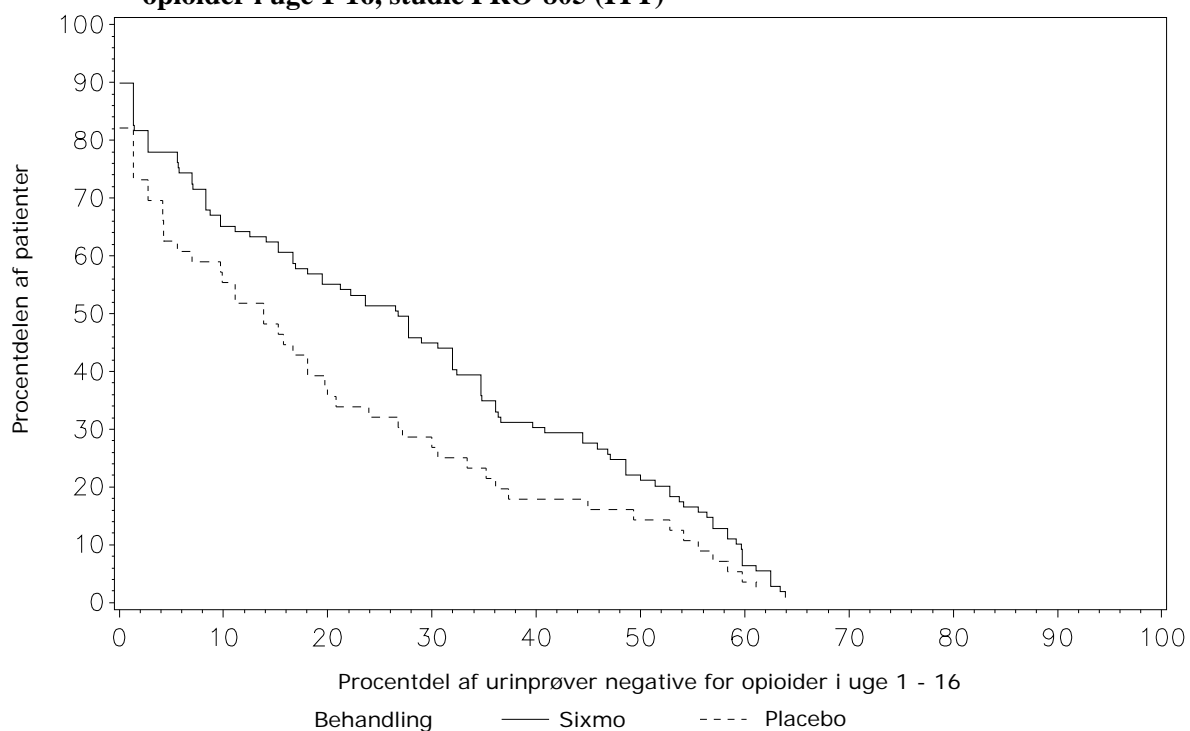
**Tabel 3: Procentdel af urinprøver negative for opioider for uge 1 til 16 og uge 17 til 24, studie PRO-805 (ITT)**

Procentdel negative resultater	Sixmo N = 108	Placebo N = 55
<b>Uge 1 til 16</b>		
Gennemsnit (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
CI af gennemsnit	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Median (interval)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
<b>Uge 17 til 24</b>		
Gennemsnit (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
CI af gennemsnit	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Median (interval)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

CI=konfidensinterval, ITT=intent-to-treat, N=antal personer, SE=standardfejl

I analysen af CDF (uge 1 til 16) blev der set en statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne ( $p=0,0361$ ), til Sixmos fordel.

**Figur 1: Kumulativ fordelingsfunktion for procentdelen af urinprøver, der var negative for opioider i uge 1-16, studie PRO-805 (ITT)**



ITT=intent-to-treat

Buprenorphin blev ikke inkluderet i toksikologiske vurderinger af urinen.

Studie PRO-806 har 2 co-primære endepunkter, som var CDF af procentdelen af urinprøver, som var negative for illegale opioider for uge 1 til 24 i grupperne med Sixmo og placebo (co-primær 1) og CDF for procentdelen af urinprøver, der var negative for illegale opioider for uge 1 til 24 i grupperne med Sixmo og placebo, hvor imputationen var baseret på selvrapporterede data om illegale drugs (co-primær 2).



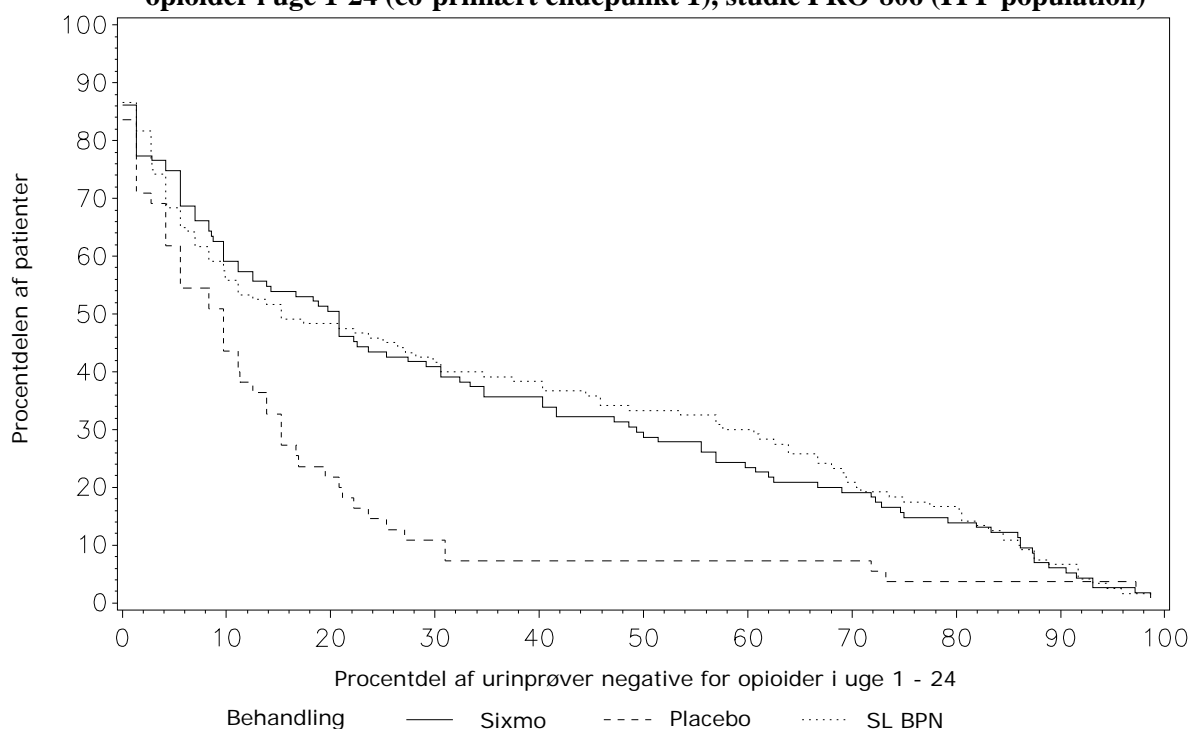
**Tabel 4: Procentdel af urinprøver negative for opioider for uge 1 til 24, studie PRO-806 (ITT)**

Procentdel negative resultater	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Sublingualt buprenorphin N = 119
Gennemsnit (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
CI af gennemsnit	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Median (interval)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

CI=konfidensinterval, ITT=intent-to-treat, N=antal personer, SE=standardfejl

I analysen af CDF (co-primært endepunkt 1) blev der set en statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne ( $p < 0,0001$ ), til Sixmos fordel.

**Figur 2: Kumulativ fordelingsfunktion af procentdelen af urinprøver, der var negative for opioider i uge 1-24 (co-primært endepunkt 1), studie PRO-806 (ITT-population)**



ITT=intent-to-treat, SL BPN = sublingualt buprenorphin  
Buprenorphin blev ikke inkluderet i toksikologiske vurderinger af urinen.

CDF-resultaterne for det co-primære endepunkt 2 var i alt væsentlighed de samme as for endepunkt 1 ( $p < 0,0001$ ).

Et afgørende sekundært endepunkt i studie PRO-806 var forskellen i andelen af urinprøver, der var negative for opioider i løbet af 24 uger for Sixmo versus sublingualt buprenorphin. Trods anvendelsen af en åben komparatorarm, anses dette endepunkt som værende robust, da det er baseret på urintoksikologi. I denne analyse var procentdelen af opioid-negative urinprøver i gruppen med sublingualt buprenorphin meget lig resultaterne i Sixmo-gruppen (33 % versus 31 %), og der blev vist non-inferioritet for Sixmo, sammenlignet med sublingualt buprenorphin.

I studie PRO-805 og PRO-806 havde 62,0 % og 39,5 % af personerne behandlet med Sixmo behov for tilskud af sublingualt buprenorphin. De gennemsnitlige doser pr. uge hos personerne, der fik Sixmo i PRO-805- og PRO-806-studierne var 5,16 mg og 3,16 mg, med relativt lave gennemsnitlige dage med forbrug pr. uge på hhv. 0,45 og 0,31. I hver af de 2 studier var andelen af personer, der havde behov for tilskud af sublingualt buprenorphin signifikant højere i placebogruppen end i Sixmo-gruppen (90,9 % og 66,7 % af personerne, med et gennemsnitligt antal dage med tilskud på 2,17 og 1,27 for hhv. PRO-805 og PRO-806).

Behandlingsretention var høj i Sixmo-grupperne, hvor 65,7 % og 64,0 % af patienterne gennemførte hhv. PRO-805- og PRO-806-studierne.

Hovedparten af patienterne (ca. 80 %) i begge studier blev tilstrækkeligt behandlet med 4 implantater. Ca. 20 % af patienter havde behov for en dosisøgning med et 5. implantat.

I en undergruppe af patienterne knækkede Sixmo-implantaterne, da implantaterne blev fjernet. Der var færre knækkede implantater i studier, der anvendte den aktuelle teknik og træning. Generelt anså investigatorerne ikke knækkede implantater for at udgøre et sikkerhedsproblem for patienterne.

**Tabel 5: Knækket implantat i dobbeltblindede, fase 3-studier med Sixmo**

	Aktuel teknik og træning		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N = 99	Sixmo N = 78	Sixmo N = 82
<b>Antal (%) knækkede implantater</b>	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
<b>Antal (%) patienter med knækket/knækkede implantat(er)</b>	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

N=antal patienter, hvor data er tilgængelige.

#### Ikke-kaukasisk population

Den kliniske erfaring med Sixmo hos ikke-kaukasiske patienter er aktuelt begrænset.

#### Pædiatrisk population

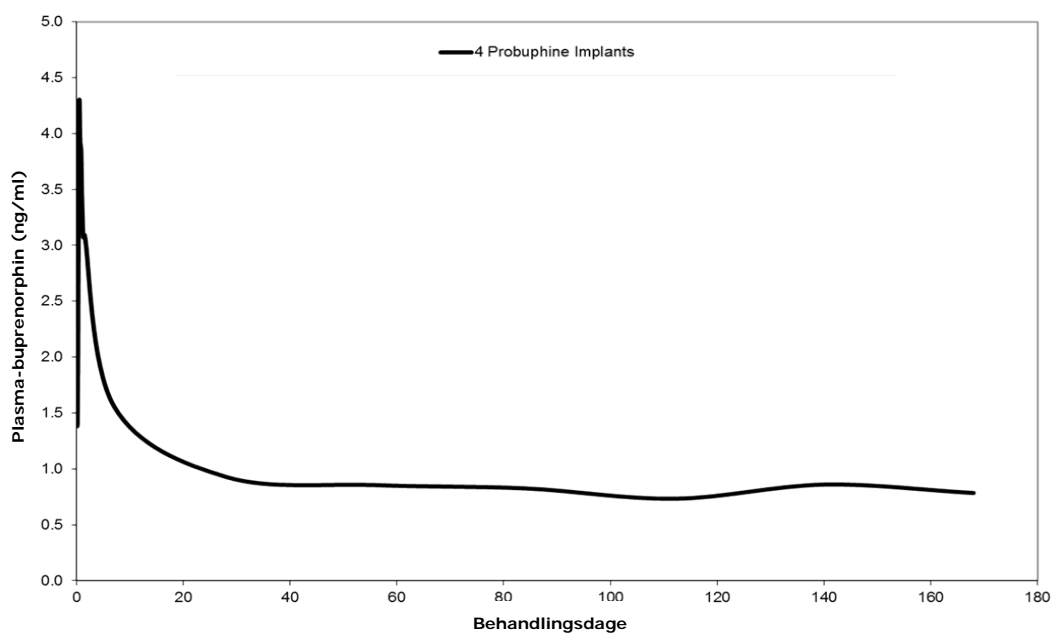
Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Sixmo i alle undergrupper af den pædiatriske population for vedligeholdelsesbehandling af opioidafhængighed (se pkt. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Farmakokinetikken af Sixmo blev vurderet hos opioidafhængige patienter i behandling med Sixmo i studie TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 and PRO-811. Før patienterne indgik i de akutte studier PRO-805, PRO-806, PRO-810 og TTP-400-02-01 var patienterne behandlingsnaive voksne med moderat til svær opioidafhængighed. Hos de fleste patienter var heroin det primært anvendte opioid. Efter indsættelsen af Sixmo-implantatet blev der observeret en indledende buprenorphintop, og den mediane  $T_{max}$  opstod 12 timer efter indsættelsen. Efter den indledende buprenorphintop faldt plasmakoncentrationerne af buprenorphin langsomt, og der blev opnået *steady-state* plasmakoncentrationer af buprenorphin ved ca. uge 4. Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af buprenorphin var konsekvente i alle de kliniske studier, ved ca. 0,5 til 1 ng/ml (med 4-implantatdosen), og de blev opretholdt i ca. 20 uger (uge 4 til og med uge 24) i en 24-ugers behandlingsperiode. Ved *steady-state* blev der også registreret en lille reduktion i buprenorphinkoncentrationen mellem uge 4 og uge 24. Generelt var koncentrationerne sammenlignelige til den laveste buprenorphinkoncentration på 8 mg dagligt sublingualt buprenorphin. Plasmakoncentrationerne af buprenorphin efter Sixmo er vist i figur 3. De gennemsnitlige plasmakoncentrationer af buprenorphin op til dag 28 er baseret på data fra studiet af relativ biotilgængelighed, PRO-810 (som havde en intensiv farmakokinetisk prøvetagning), mens koncentrationerne efter dag 28 er baseret på puljede data fra studierne PRO-805, PRO-806, PRO-807 og PRO-811.

**Figur 3: Plasmakoncentrationer af buprenorfin efter indsættelse af Sixmo (koncentrationerne op til dag 28 er baseret på studie PRO-810, mens koncentrationerne efter dag 28 er baseret på studie PRO-805, PRO-806, PRO-807 og PRO-811)**



### Fordeling

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

### Biotransformation

Buprenorfin gennemgår N-dealkylering til den primære, farmakologisk aktive metabolit, norbuprenorfin, og efterfølgende glukuronidering. Først fandt man, at dannelsen af norbuprenorfin blev udført af CYP3A4, men efterfølgende studier viste, at CYP2C8 også var involveret. Både buprenorfin og norbuprenorfin kan gennemgå glukuronidering af UDP-glukuronosyltransferaser.

### Elimination

Et masse/balance-studie af buprenorfin viste fuldstændig genfindning af den radioaktive mærkning i urinen (30 %) og fæces (69 %), indsamlet op til 11 dage efter dosering. Der blev redegjort for næsten hele dosen, i form af buprenorfin, norbuprenorfin og 2 ikke identificerede buprenorfin-metabolitter. I urin var det meste buprenorfin og norbuprenorfin konjugeret (buprenorfin: 1 % frit og 9,4 % konjugeret; norbuprenorfin: 2,7 % frit og 11 % konjugeret). I fæces var næsten alt buprenorfin og norbuprenorfin frit (buprenorfin: 33 % frit og 5 % konjugeret; norbuprenorfin: 21 % frit og 2 % konjugeret).

Buprenorfin har en gennemsnitlig eliminationshalveringstid fra plasma fra 24 til 48 timer.

### Specielle populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Virningen af nedsat leverfunktion på Sixmos farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

Buprenorfin metaboliseres i omfattende grad i leveren, og der blev fundet forhøjede plasmaniveauer hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Sixmo er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

### *Nedsat nyrefunktion*

Nyreelimination spiller en relativt lille rolle (ca. 30 %) i den samlede clearance af buprenorphin, og plasmakoncentrationen af buprenorphin var ikke forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion. En dosisjustering anses ikke for at være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### *Ældre*

Kliniske studier af Sixmo omfattede ikke patienter over 65 år, og derfor bør præparatet ikke anvendes hos denne population. Buprenorphins virkning og sikkerhed hos ældre patienter > 65 år er ikke klarlagt.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Et standardarsenal af genotoksicitetstests, der blev udført på ekstrakter af Sixmo- og ethylenvinylacetat (EVA) placeboimplantater var negative. Data fra litteraturen indikerede ingen genotoksiske egenskaber ved buprenorphin.

Der er ingen mistanke om karcinogenicitet baseret på den kliniske anvendelse af buprenorphin.

Der er ingen tilgængelig publiceret information om en mulig virkning af buprenorphin på fertiliteten hos kvinder og mænd. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet.

Når drægtige rotter blev eksponeret over for buprenorphin via osmotiske minipumper fra og med gestationsdag 7, var føde- og vandindtagelsen hos moderdyret nedsat fra gestationsdag 7 til 20. Mortalitätsindekset var signifikant forhøjet i buprenorphingrupperne. Der var en større forekomst af resorptioner, og en stigning i antallet af dødfødsler. Afkommet blev født med en tendens til at veje mindre på den postnatale dag 1, sammenlignet med kontroller. Afkommet, der kun blev eksponeret for buprenorphin i løbet af den prænatale periode, havde en legemsvægt, der svarede til kontrollernes i løbet af de første 3 postnatale uger. Afkommet eksponeret over for opioider postnatalt viste signifikante reduktioner i legemsvægten. Moderdyrets eksponering for buprenorphin forøgede den perinatale mortalitet, og forårsagede en forsinkelse i nogle af milepælene for udvikling hos nyfødte rotter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Ethylenvinylacetat-copolymer

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse**

Hvert implantat er individuelt pakket i et PET/LDPE/Alu/LDPE-brev med folielaminat, der kan trækkes af.

Implantatsæt: 4 implantater med 1 applikator

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Det fjernede implantat indeholder en signifikant restmængde af buprenorphin.  
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1369/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 Juni 2019

Dato for seneste fornyelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før Sixmo markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle lægerne, der forventes at indsætte/fjerne Sixmo subkutane (s.c.) implantater, i alle de medlemslande, hvor Sixmo markedsføres, får et uddannelsesprogram udleveret for at forhindre/minimere de vigtige identificerede risici for, at implantatet fremspringer/udstødes (spontant), de vigtige mulige risici for at beskadige nerver eller blodkar under indgrebet, hvor implantatet indsættes/fjernes, ved (flytning og) migration/manglende (delvise) implantater.

Uddannelsesprogrammet til læger, der leveres sammen med produktresuméet, skal omfatte

præsentationer til undervisning, detaljerede, trinvis beskrivelser direkte til brugeren, og live demonstration af det kirurgiske indgreb til at indsætte og fjerne Sixmo. Lægerne skal også informeres om risici og komplikationer ved dette indgreb (dvs. implantatmigration, fremspring, udstødning og nerveskade).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også sikre, at alle patienter, der får ordineret dette subkutane implantat, i hvert medlemsland, hvor Sixmo markedsføres, får udleveret indlægssedlen af den behandlende læge og et patientkort (på størrelse med et kreditkort). Det skal bæres under hele behandlingen med Sixmo og vises til andre læger eller sundhedspersonale, før der gives medicinsk behandling/intervention. Patientkortet skal nævne:

- At indehaveren af kortet bruger Sixmo (opioidafhængighedsbehandling med buprenorphine alene via et subkutant implantat, der er indsat på indersiden af overarmen)
  - Datoen/datoerne for indsættelse og fjernelse efter 6 måneder
  - Navn og kontaktoplysninger for den behandlende læge
  - Sikkerhedsproblematik i forbindelse med Sixmo-behandlingen (dvs. mulige livstruende interaktioner med andre behandlinger, der gives samtidigt)
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
MOLTeNI-2019-01 - En retrospektiv og prospektiv observations- og sikkerhedsundersøgelse (ikke-intervention) af en kohorte til at evaluere forekomsten af knæk og komplikationer i forbindelse med indsættelse/fjernelse af buprenorphinimplantaterne (Sixmo) i den rutinemæssige, kliniske behandling	Q4 2026



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre karton (sæt)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorphin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert implantat indeholder buprenorphinhydrochlorid svarende til 74,2 mg buprenorphin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også ethylenvinylacetat-copolymer

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Implantat

4 implantater  
1 applikator til engangsbrug

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1369/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Brev**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorphin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert implantat indeholder buprenorphinhydrochlorid svarende til 74,2 mg buprenorphin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også ethylenvinylacetat-copolymer

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 implantat

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1369/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## PATIENTKORT

### Patientinformationskort

- Indehaveren af dette kort bruger en opioidafhængighedsbehandling med buprenorfin , der hedder Sixmo.
- Implantaterne befinder sig under huden, på indersiden af overarmen.
- Du bør altid have dette kort på dig, mens du får behandlingen.
- Vis dette kort til lægen, tandlægen eller kirurgen), før nogen medicinsk behandling eller kirurgi.
- Kontakt lægen, hvis du oplever usædvanlige symptomer, såsom vejrtrækningsproblemer, hovedtraume, øget tryk i hovedet.

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sixmo 74,2 mg implantat  
buprenorfin

### 2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti  
Kontakt for lokal repræsentant

### 3. UDLØBSDATO

### 4. BATCHNUMMER

Lot

### 5. ANDET

Behandlerende læge (navn / kontaktoplysninger):

Patientnavn:

#### OPLYSNINGER OM INDGREB

Indsættelsesdato:

Dato for fjernelse efter 6 måneder:

Lokalisering af implantat: (overarm venstre / højre)

#### VIGTIGE OPLYSNINGER

Hvert implantat indeholder buprenorfinhydrochlorid svarende til 74,2 mg buprenorfin.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Sixmo 74,2 mg implantat buprenorphin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Sixmo
3. Sådan skal du bruge Sixmo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Sixmo indeholder det aktive stof buprenorphin, som er en type opioid-lægemiddel. Det anvendes til at behandle opioidafhængighed hos voksne, som også får medicinsk, social og psykologisk hjælp.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Sixmo

##### Brug ikke Sixmo, hvis du:

- er allergisk over for buprenorphin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sixmo (angivet i punkt 6)
- har svære vejrtrækningsproblemer
- har en svært nedsat leverfunktion
- lider af akut alkoholisme eller alkohol-delirium forårsaget af alkoholabstinenser
- bruger naltrexon eller nalmefen til at behandle alkohol- eller opioidafhængighed
- har tidligere haft for meget vævsdannelse under sårheling

Patienter, som ikke kan undersøges med en magnetisk resonansscanning (MR-scanning) må ikke få Sixmo.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Sixmo, hvis du har:

- astma eller andre vejrtrækningsproblemer
- lette eller moderate leverproblemer
- nedsat nyrefunktion
- hovedlæsioner eller andre omstændigheder, hvor trykket i hovedet kan være øget da opioider kan forårsage en stigning i trykket af cerebrospinalvæsken (væske, der omgiver hjernen og rygmarven)

- krampeanfald i sygehistorien
- lavt blodtryk
- forstørret blærehalskirtel eller forsnævret urinrør
- underaktiv skjoldbruskkirtel
- nedsat binyrebarkfunktion, såsom Addisons sygdom
- unormal funktion af galdevejene
- generel svaghed og dårligt helbred, eller hvis du er ældre
- bindevævssygdom i sygehistorien, såsom skleroderma, da det kan give problemer med at fjerne implantaterne
- tilbagevendende methicillin-resistent Staphylococcus aureus-infektioner (MRSA) i sygehistorien
- depression eller andre tilstande, der behandles med antidepressive midler.  
Brug af disse lægemidler sammen med Sixmo kan medføre serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se "Brug af anden medicin sammen med Sixmo").

### Vigtige aspekter, der skal overvejes i løbet af behandlingen:

- Der kan opstå **døsighed**, især i løbet af den første uge efter indsættelsen. Se "Trafik- og arbejdssikkerhed".
- Lægen skal undersøge **indsættelsesstedet** for infektioner og sårproblemer:
  - en uge efter indsættelsen af implantatet og
  - mindst en gang månedligt derefter
- Der kan opstå **infektion på stedet, hvor implantatet blev indsat eller fjernet**. Hvis der røres for meget ved implantaterne eller ved indsættelsesstedet kort efter indsættelsen, kan det øge risikoen for infektion. Kontakt strakt lægen, hvis du har infektionstegn (såsom rødme eller betændelse) på stedet, hvor implantatet blev indsat eller fjernet.
- Hvis det indsættes forkert eller som følge af en infektion, kan **et implantat stikke ud** fra armen efter indsættelse. Hvis dette sker, må du ikke forsøge på selv at fjerne det, da det kan være meget farligt, og du skal straks kontakte lægen.
- Hvis **et implantat falder ud** efter indsættelsen, skal du gøre følgende:
  - Snarest muligt aftale et besøg hos lægen, som indsatte implantatet.
  - Placere implantatet i et glas med låg. Opbevar det på et sikkert sted, væk fra andre, især børn. Bring det til lægen, som indsatte det, for at bestemme, om hele implantatet er blevet udstødt.  
Bemærk: Buprenorphin kan forårsage svære, muligvis dødelige, undertrykkelser af vejrtrækningen (stakåndethed eller vejrtrækningen kan stoppe) hos børn, som bliver eksponeret for det ved et uheld.
  - Lægen vil overvåge dig, indtil implantatet er blevet udskiftet, for at evaluere abstinenssymptomer.
- **Undgå at flytte implantater** rundt under huden eller at tage meget på i vægt efter indsættelsen af Sixmo, da det kan gøre det besværligt at lokalisere implantaterne.
- **Forkert brug og misbrug:** Hvis buprenorphin misbruges, kan det føre til en overdosering og døden. Denne risiko øges, hvis der også anvendes alkohol eller andre stoffer.
- Dette lægemiddel kan forårsage **afhængighed**, men i mindre grad end for andre stoffer, såsom morfin. Hvis du stopper behandlingen med Sixmo, vil lægen overvåge dig for **abstinenssymptomer** (såsom svedtendens, varme- og kuldefølelse).
- Der er blevet rapporteret et antal dødsfald som følge af en **undertrykkelse af vejrtrækningen**, mens patienterne får buprenorphin. Dette sker især, når der også bruges alkohol, andre opioider eller visse lægemidler, som virker beroligende, søvndyssende eller muskelafslappende. Buprenorphin kan forårsage dødelige vejrtrækningsproblemer hos ikke-afhængige personer eller børn.  
Sixmo bør anvendes med forsigtighed hos patienter med astma eller andre vejrtrækningsproblemer.
- **Leverskade**, herunder leversvigt, er blevet rapporteret under anvendelsen af buprenorphin. Dette kan være forbundet med en eksisterende nedsat leverfunktion og aktuell injektion af stoffer. Hvis der er mistanke om leverproblemer, vil lægen udføre tests for at beslutte, om behandlingen skal stoppes.

- Når du bruger Sixmo, kan der opstå situationer, hvor du får behov for akut **smertebehandling** eller **bedøvelse**. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds i disse tilfælde.
- Stoffer som buprenorphin kan forårsage **knappenålpupiller, ændret bevidsthedsniveau** eller ændring af den måde, du **mærker smerter** på.
- Stoffer som buprenorphin kan forårsage et pludseligt **blodtryksfald**, og forårsage svimmelhed, hvis du rejser dig op for hurtigt.

### **Børn og unge**

Sixmo bør ikke anvendes til børn under 18 år.

### **Patienter over 65 år**

Sixmo bør ikke anvendes til patienter over 65 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Sixmo**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

**Brug ikke dette lægemiddel**, og fortæl det til lægen, hvis du bruger lægemidler til behandling af afhængighed, såsom:

- naltrexon
  - nalmefen
- De kan blokere virkningen af buprenorphin og kan forårsage pludseligt indsettende langvarige, intense abstinenssymptomer (se også punkt 2 "Brug ikke Sixmo, hvis du").

**Fortæl det til lægen** under din behandling med Sixmo, før du bruger:

- Benzodiazepiner (anvendes som beroligende, søvndyssende eller muskelafslappende), såsom diazepam, temazepam eller alprazolam.  
Denne kombination kan føre til døden som følge af, at vejrtrækningen undertrykkes. Derfor må du kun bruge disse lægemidler under behandlingen med Sixmo efter rådgivning fra lægen, og med den ordinerede dosis.
- gabapentinoider (anvendes til at behandle epilepsi eller neuropatiske smerter): gabapentin eller pregabalin. Det kan føre til døden at tage for meget af et gabapentinoide, fordi begge lægemidler kan forårsage en meget langsom og overfladisk vejrtrækning (respirationsundertrykkelse). Du skal bruge den dosis, som din læge har ordineret til dig.
- andre lægemidler, der kan gøre dig søvnløs, nedsætter opmærksomheden og gør det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner:
  - andre opioider, såsom methadon, visse smertelindrende præparater og lægemidler, der virker hosteundertrykkende
  - antidepressiva (anvendes til behandling af depressioner)
  - antihistaminer (anvendes til at behandle allergiske reaktioner, søvnforstyrrelser, forkølelse eller til at forhindre og behandle kvalme og opkastning)
  - barbiturater (anvendes til behandling af epilepsi eller som virker sløvende), såsom phenobarbital eller secobarbital
  - visse anxiolytika udover benzodiazepiner (anvendes til at behandle angst)
  - neuroleptika (anvendes til at behandle psykiske sygdomme eller angstsygdomme, med sløvende virkning)
  - clonidin (et lægemiddel, der anvendes til at behandle højt blodtryk og højt tryk i øjet).
- opioide smertestillende midler, såsom morfin. Det kan være, at disse lægemidler ikke virker korrekt, når de tages sammen med Sixmo, og de kan øge risikoen for overdosering.
- lægemidler, der kan øge virkningen af dette lægemiddel:
  - antiretrovirale midler (anvendes til at behandle hiv-infektioner), såsom ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir

- visse antimykotika (anvendes til at behandle svampeinfektioner, som candidiasis), såsom ketoconazol, itraconazol, fluconazol
- makrolidantibiotika (anvendes til at behandle bakterieinfektioner), såsom clarithromycin, erythromycin, troleandomycin
- nefazodon (et lægemiddel til at behandle depression)
- lægemidler, der anvendes til at behandle højt blodtryk og hjertesygdomme, såsom verapamil, diltiazem, amiodaron
- aprepitant (et lægemiddel til at forhindre kvalme og opkastning)
- monoaminoxidasehæmmere (anvendes til at behandle depression eller Parkinsons sygdom) såsom phenelzin, isocarboxazid, iproniazid og tranlycypromin.
- lægemidler, der kan nedsætte virkningen af dette lægemiddel:
  - lægemidler til at behandle epilepsi og andre sygdomme, såsom phenobarbital, carbamazepin, phenytoin
  - rifampicin (et lægemiddel til at behandle tuberkulose eller visse andre infektioner)
- antidepressive lægemidler, f.eks. moclobemid, tranlycypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin og trimipramin. Disse lægemidler kan interagere med Sixmo, og du kan opleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrækninger, herunder i de muskler, der styrer øjnenes bevægelser, rastløs uro, hallucinationer, koma, kraftig svedtendens, skælven, forstærkede reflekser, øget muskelspænding og kropstemperatur over 38 °C. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.

### **Brug af Sixmo sammen med mad, drikke og alkohol**

- Du må ikke drikke alkohol i løbet af behandlingen med Sixmo, da det forstærker den sløvende virkning (se også punkt 2 ”Vigtige aspekter, der skal overvejes i løbet af behandlingen”).
- Undgå grapefrugtjuice for at undgå bivirkninger.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

- **graviditet**  
Sixmo bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender prævention.  
Når det anvendes under graviditeten, især i den sene graviditet, kan buprenorphin forårsage abstinenssymptomer, herunder vejrtrækningsproblemer, hos det nyfødte barn. Dette kan forekomme flere dage efter fødslen.
- **amning**  
Du må ikke amme under behandlingen med Sixmo, da buprenorphin udskilles i brystmælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Buprenorphin kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, især i løbet af de første 24 til 48 timer og i op til en uge efter indsættelsen af implantatet. Du kan føle dig svimmel, døs og ikke så opmærksom.

Du må ikke føre motorkøretøj eller udføre farlige aktiviteter, indtil du er sikker på, at Sixmo ikke hæmmer dine evner til at udføre sådanne aktiviteter.

## **3. Sådan skal du bruge Sixmo**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Sixmo-implantater skal indsættes, fjernes og patienterne skal overvåges af en læge eller sundhedspersonale, som er bekendt med proceduren, med erfaring i at behandle opioidafhængighed.

## **Før du administrerer Sixmo-implantater**

Du skal være på en stabil buprenorphin-dosis fra 2 til 8 mg dagligt, der gives under tungen. Det skal have varet mindst 30 dage, og skal bestemmes af lægen.

Buprenorphin, der gives under tungen, vil blive stoppet 12 til 24 timer før Sixmo-implantaterne indsættes.

## **Behandling med Sixmo-implantater**

Hver dosis består af **4 implantater**.

Før Sixmo indsættes, vil lægen give dig lokalbedøvelse, så du bliver følelsesløs i området. Implantaterne vil så blive indsat under huden på indersiden af overarmen.

Efter implantaterne indsættes, vil lægen lægge en steril gaze med en trykbandage for at minimere blå mærker. Du kan fjerne trykbandagen efter 24 timer, og den selvklæbende bandage efter 5 dage. Sæt en ispose på armen i 40 minutter hver 2. time i de første 24 timer, og dernæst efter behov.

Lægen vil også give dig et patientkort, som informerer om

- indsættelsesstedet og datoen
- den dato, hvor implantatet senest skal fjernes

Opbevar dette kort på et sikkert sted, da oplysningerne på kortet kan gøre det nemmere at fjerne implantaterne.

Lægen vil undersøge indsættelsesstedet en uge efter indsættelsen af implantatet, og derefter mindst én gang månedligt for tegn på:

- infektion eller problemer med sårhelingen
- bevis forom implantatet stikker ud af huden

Du bedes venligst møde op til alle de nødvendige besøg. Informer straks lægen, hvis du mener at du har en infektion på implantatstedet, eller hvis implantatet begynder at komme ud.

Hvis du mener, at du har behov for ekstra buprenorphindoser, skal du straks kontakte lægen.

## **Fjernelse af Sixmo-implantater**

Sixmo-implantater er beregnet til at blive på plads i **6 måneder**, og kontinuerligt frigive buprenorphin. Lægen vil fjerne dem efter 6 måneder.

Implantaterne må kun fjernes af en læge, som er bekendt med proceduren. Hvis implantaterne ikke kan lokaliseres, kan lægen anvende ultralydsscanning eller en type scanning, der kaldes magnetisk resonansscanning (MR-scanning).

Efter implantaterne er fjernet, vil lægen lægge en steril gaze med en trykbandage for at minimere blå mærker. Du kan fjerne trykbandagen efter 24 timer, og den selvklæbende bandage efter 5 dage. Sæt en ispose på armen i 40 minutter hver 2. time i de første 24 timer, og dernæst efter behov.

## **Genbehandling med Sixmo-implantater**

Når den første 6-måneders behandlingsperiode er færdig, kan der gives et nyt sæt Sixmo-implantater efter de gamle implantater er fjernet, helst på samme dag. Nye implantater vil blive indsat i den anden arm.

Hvis der ikke indsættes et andet sæt implantater på den samme dag, som det tidligere sæt fjernes: Der anbefales en dosis fra 2 til 8 mg buprenorphin dagligt, der gives under tungen, indtil behandlingen gentages. Det skal stoppes 12 til 24 timer før det næste sæt implantater indsættes.

Husk at komme til alle dine lægebesøg.

Du må ikke stoppe behandlingen uden at spørge den læge, der behandler dig. Hvis du ønsker at stoppe behandlingen med Sixmo, skal du spørge din læge, hvordan du gør det. Hvis du stopper behandlingen kan det medføre abstinenssymptomer.

### **Hvis du får for meget Sixmo**

I nogle tilfælde kan den dosis, som frigives af implantaterne, være for stor. Symptomer på overdosering omfatter:

- knappenålsupilier
- sedering
- lavt blodtryk
- vejrtrækningsbesvær, langsom vejrtrækning

I det værste tilfælde kan det føre til, at vejrtrækningen holder op, hjertesvigt og døden.

Du skal straks informere lægen, hvis de ovenstående symptomer opstår, og tage på det nærmeste sygehus og medbringe denne indlægsseddel og dit patientkort. Du må ikke forsøge på selv at fjerne implantaterne, da det kan være meget farligt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp**, hvis du får bivirkninger, såsom:

- Smerter i armen, der føles som kramper, hævelse i armen, en rød- eller blåfarvet hud, svaghed eller manglende mobilitet i armen. Dette kan være tegn på en blodprop på grund af en forkert indsættelse af implantatet.
- Åndedrætsbesvær eller svimmelhed, hævelse af øjenlåg, ansigt, tunge, læber, hals eller hænder, udslæt eller kløe, især over hele kroppen. Det kan være tegn på en livstruende allergisk reaktion.

Andre bivirkninger kan forekomme med de følgende hyppigheder:

**Almindelige**, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- forstoppelse, kvalme, opkastning, diarré
- andre mave-tarmsygdomme, tandsygdom
- smerter, såsom mavesmerter, knoglesmerter, muskelsmerter, brystmerter, hovedpine
- svimmelhed, døsighed
- søvnighed, angst, fjendtlighed, nervøsitet
- psykisk sygdom, karakteriseret af vrangforestillinger og irrationalitet
- højt blodtryk, hjertebanken
- besvimelse
- udvidede pupiller
- hedetur, blå mærker, udvidede blodkar
- abstinenssyndrom, såsom svedtendens, varme- eller kuldefølelse
- træthed, kulderystelser, svaghed, øget muskeltonus
- infektion, såsom virusinfektion (f.eks. influenza)
- hoste, åndenød
- betændelse i luftvejene i lungerne, halsen eller den indre membran i næsen
- øget svedtendens, utilpashed
- nedsat appetit
- forhøjet niveau af et leverenzym, alaninaminotransferase, i blodprøver

- reaktioner på implantatstedet
  - smerter, kløe
  - reaktion på indgrebsstedet, såsom smerter i løbet af indsættelsen
  - blå mærker, hudrødme, ar
  - blødning

**Ikke almindelig**, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- mundtørhed, luftafgang, fordøjelsesbesvær, blodig afføring
- migræne, tremor
- overdreven søvnighed
- unormal følelse, såsom stikkende fornemmelse, ”prikken og stikken”, prikkende fornemmelse og kløe
- nedsat bevidsthed
- søvnforstyrrelse, manglende interesse
- depression, eufori
- nedsat sexlyst, nedsat orgasmefølelse
- rastløshed, begejstring, ophidselse, unormale tanker
- afhængighed
- nedsat berøringssans eller følelse
- feber, kuldefølelse, ubehag
- hævelse, herunder hævelse af vævet i arme, ben eller ansigt forårsaget af overskydende væske
- muskelspasmer, utilpashed i lemmer
- smerter, der påvirker musklerne og skelettet, nakken, lemmer, led
- smerter og dysfunktion i tyggemusklerne og leddene, hvilket kaldes temporomandibulært ledsyndrom
- undertrykkelse af vejrtrækningen, gaben
- cellulitis, hudinfektion, byld
- mandelkomplikationer
- udslæt, pustuløst udslæt, hudlæsion
- koldsved, tør hud
- små blødninger under huden
- ændringer af niveauer i blodet
  - forhøjede enzymniveauer: aspartataminotransferase, gamma-glutamyltransferase, lactatdehydrogenase i blodet, lipase, amylase
  - nedsatte enzymniveauer: basisk fosfatase
  - forhøjet niveau af bicarbonat
  - forhøjet niveau af bilirubin - et gult nedbrydningsprodukt fra blodpigmentet
  - forhøjet niveau af glucose
  - nedsat niveau af kolesterol
  - nedsat hæmatokrit - procentdelen af blodlegemer i blodvoluminet
  - nedsat hæmaglobin - pigmentet i de røde blodlegemer, forhøjet gennemsnitligt hæmaglobin i cellerne
  - forhøjet antal af visse hvide blodlegemer: monocytter, neutrofiler
  - nedsat antal blodplader, røde blodlegemer, lymfocytter
- unormalt gennemsnitligt cellevolumen
- vægtøgning eller -reduktion, herunder unormal vægtøgning
- dehydrering, øget appetit
- smertefuld menstruation, erektil dysfunktion
- øjenudflåd, sløret syn, unormal tåreflåd
- langsom puls, unormal hjerterytme, som begynder i hjertets forkamre
- vandladningsretention, vandladningstrang, hyppigere vandladning med lille mængde urin
- urinvejsinfektion
- vulvovaginal svampeinfektion
- lymfeknudesygdom
- mangel på en type hvide blodlegemer, der kaldes neutrofiler

- komplikation efter indgrebet
- migrering, knækning eller udstødning af implantatet(implantaterne)
- genåbning af et lukket sår
- reaktioner på implantatstedet
  - infektion, herunder sårinfektion
  - udslæt, ardannelse
  - nedsat heling
  - hævet område, der indeholder pus

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Hvis der kommer et implantat ud efter indsættelsen, skal du placere implantatet i en glasbeholder med låg og opbevare det utilgængeligt for andre (se også punkt 2).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Sixmo indeholder:**

- Aktivt stof: buprenorfin.  
Hvert implantat indeholder buprenorfinhydrochlorid svarende til 74,2 mg buprenorfin.
- Øvrige indholdsstoffer: ethylenvinylacetat-copolymer.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

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

Sixmo leveres i en karton. Den består af 4 implantater, individuelt pakket i laminerede foliebreve og en individuelt pakket steril engangsappikator.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:



**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.Ili Alitti Soc.Es.S.p.A  
Tel: +39 055 73611

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:**

Indsættelsen og fjernelsen af Sixmo skal foretages på områder, hvor det er muligt at indsætte implantatet under aseptiske betingelser, hvor patienten kan ligge på ryggen. Det anbefales, at læger eller sundhedspersonalet er siddende i løbet af hele indsættelsesindgrebet, så indsættelsesstedet og kanylens bevægelser lige under huden kan ses tydeligt fra siden.

Kun læger og sundhedspersonale med træning i at indsætte Sixmo må udføre indgrebet, udelukkende ved at bruge implantatapplikatoren med anbefalede tilgængelige lokalanæstetika. Der anvendes en applikator til at indsætte alle fire implantater. Implantater, der indsættes dybere end subkutan (dyb indsættelse) kan måske ikke palperes, og det kan være svært at finde dem og/eller fjerne dem. Hvis implantaterne er indsat dybt, er det muligt, at der kan opstå neurovaskulær skade. For patienter, der kommer tilbage til efterfølgende behandling med Sixmo, skal der forberedes på både at udføre fjernelsen og indsættelsen af Sixmo ved det samme besøg. Det fjernede implantat indeholder en signifikant restmængde af buprenorphin. Det skal håndteres med passende sikkerhed og ansvarlighed, og det skal bortskaffes korrekt i henhold til lokale krav.

### **Vigtige anvisninger i korrekt indsættelse**

Grundlaget for vellykket brug og efterfølgende fjernelse af Sixmo er en korrekt og nøje udført subkutan indsættelse af implantaterne i overensstemmelse med anvisningerne. Korrekt placerede implantater er indsat lige under huden med implantatapplikatoren, ca. 80 til 100 mm (8 til 10 cm) over den epicondylus medialis, i sulcus mellem biceps- og tricepsmusklen på indersiden af overarmen. Implantaterne skal placeres i et vifteformet mønster mindst 5 mm fra indsnittet, og de skal palperes efter placeringen. Jo tættere implantaterne er på hinanden på indsættelsestidspunktet, jo nemmere kan de fjernes.

### **Udstyr til subkutan indsættelse af Sixmo**

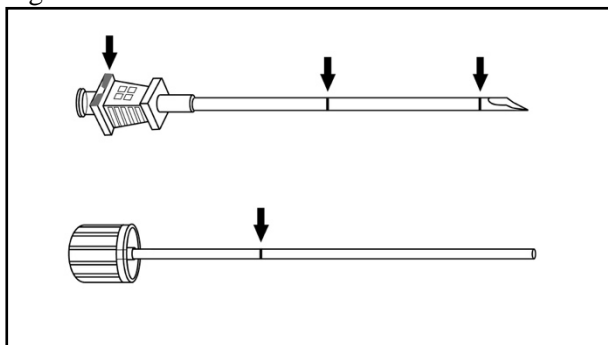
Det følgende udstyr er nødvendigt for at indsætte implantatet under aseptiske betingelser:

- en undersøgelsesbriks, som patienten kan ligge på
- instrumentholder dækket med steril klæde
- tilstrækkelige lysforhold, såsom en hovedlampe
- sterilt klæde med hul
- sterile handsker uden latex og talcum
- spritserviet
- kirurgisk tusch
- antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin
- lokalanæstetikum, såsom 1 % lidocain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøjte med 25G×1,5" kanyle (0,5×38 mm)
- Adson-vævstang med enkelt tand
- skalpel med #15-blad
- tynd selvklæbende strip ca. 6 mm bred (butterfly-strip)
- 100×100 mm sterilt gaze
- selvklæbende bandager

- trykbandage ca. 8 cm bred
- flydende klæbemiddel
- 4 Sixmo-implantater
- 1 implantatapplikator

Implantatapplikatoren (til engangsbrug) og dens dele er vist på figur 1.

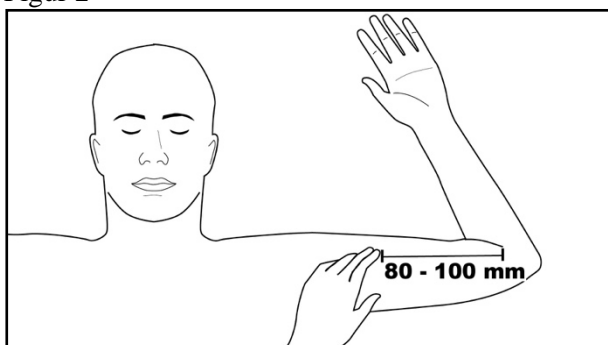
Figur 1



### Anvisninger i subkutan indsættelse af Sixmo

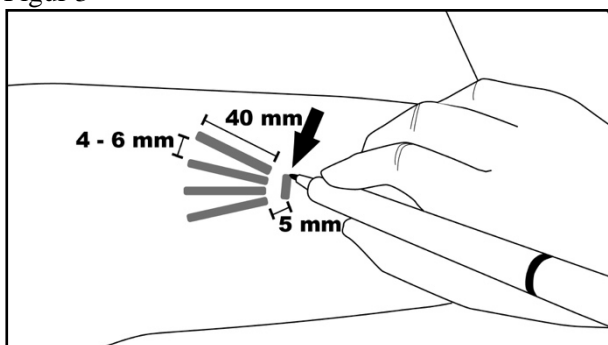
**Trin 1:** Patienten skal ligge på ryggen, med den valgte arm bøjet ved albuen og roteret udad, så hånden befinder sig ved siden af hovedet. Indsættelsesstedet identificeres på indersiden af overarmen, ca. 80 til 100 mm (8 til 10 cm) over epicondylus medialis, i sulcus mellem biceps- og tricepsmusklen. Hvis patienten spænder bicepsmusklen, kan det gøre det nemmere at identificere stedet (figur 2).

Figur 2



**Trin 2:** Indsættelsesstedet rengøres med en spritserviet. Indsættelsesstedet markeres med en kirurgisk tusch. Implantaterne vil blive indsat via et lille, 2,5 til 3 mm subkutan indsnit. Kanalerne, hvor hvert implantat vil blive indsat, markeres ved at tegne 4 linjer - hver linje på 40 mm. Implantaterne vil blive indsat i et tæt, vifteformet mønster, med 4 til 6 mm mellemrum, hvor viften åbner mod skulderen (figur 3).

Figur 3

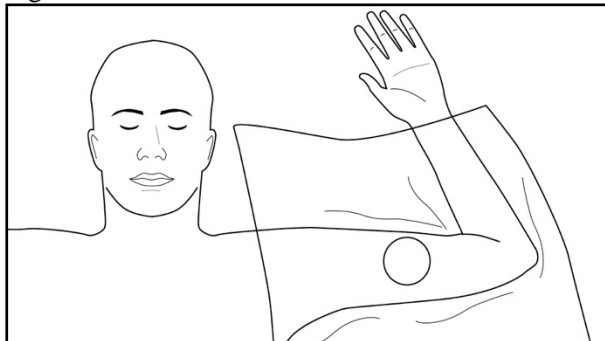


**Trin 3:** Sterile handsker skal anvendes, og funktionen af implantatapplikatoren kontrolleres ved at

fjerne obturatoren fra sprøjten og låse den igen. Indsættelsesstedet rengøres med en antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin. Må ikke duppes eller tørres af.

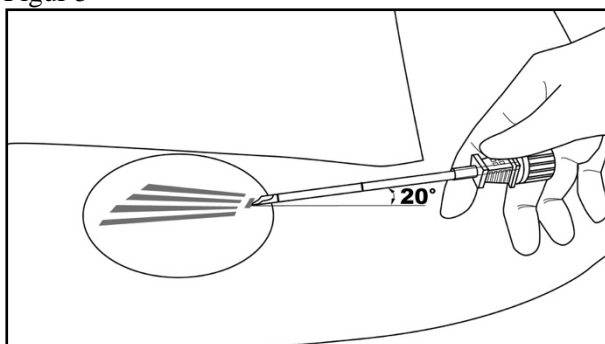
Det sterile klæde med hul sættes på patientens arm (figur 4). Indsættelsesområdet bedøves på indsnitstedet og lige under huden, langs de planlagte indsættelseskanaler, ved at injicere 5 ml lidocain 1 % med adrenalin 1:100 000. Efter det er blevet bestemt, at bedøvelsen er tilstrækkelig og effektiv, laves et overfladisk indsnit med en længde på 2,5 til 3 mm på stedet, hvor indsnittet blev markeret.

Figur 4



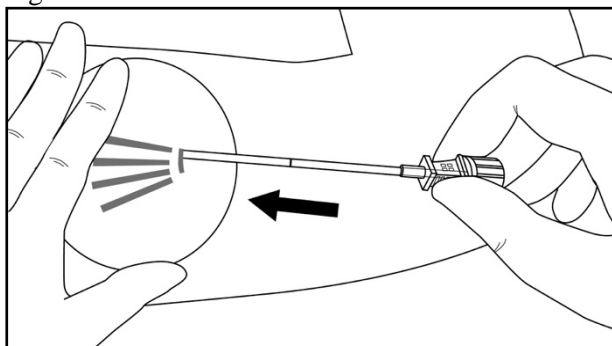
**Trin 4:** Løft kanterne på indsnittet med en pincet med tænder. Mens der påføres modtryk på huden, indsættes kun spidsen af applikatoren med en lille vinkel (ikke over 20 grader) i det subkutane rum (3 til 4 mm under huden), og den skrå stop-markering på sprøjten skal vende opad og være synlig, med obturatoren låst helt ind i sprøjten (figur 5).

Figur 5



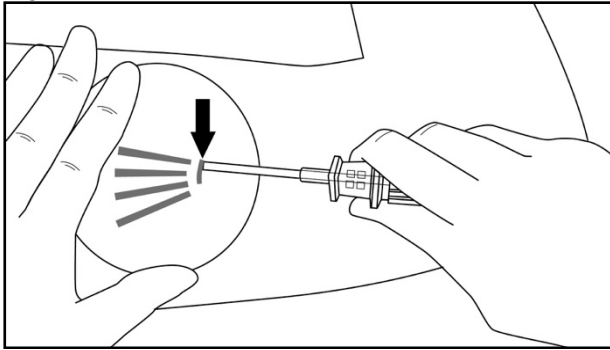
**Trin 5:** Applikatoren sænkes til en vandret position, huden løftes op med spidsen af applikatoren, men sprøjten holdes i det subkutane bindevæv (figur 6).

Figur 6

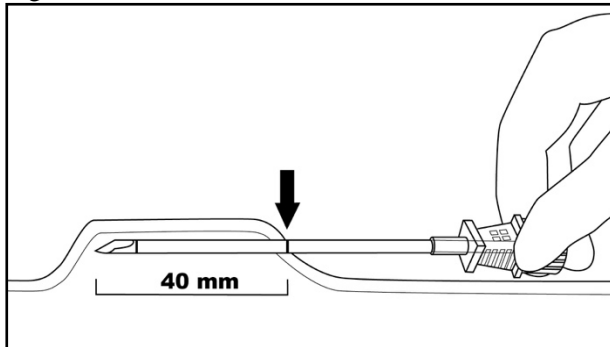


**Trin 6:** Mens der løftes fremføres applikatoren forsigtigt subkutant langs den markerede kanal på huden. Der skal straks stoppes når den proksimale markering på sprøjten ikke længere kan ses i indsnittet (figur 7 og 8).

Figur 7

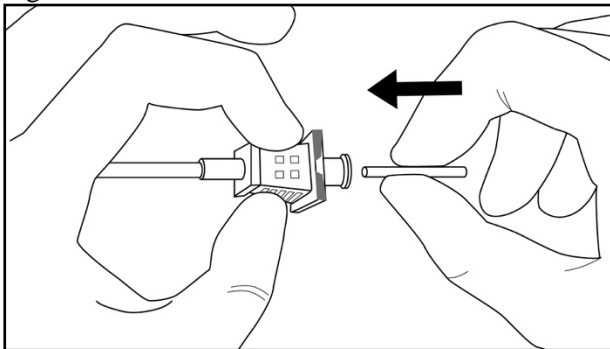


Figur 8

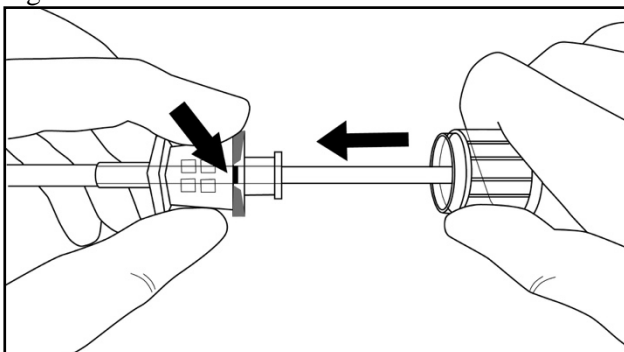


**Trin 7:** Mens sprøjten holdes på plads låses obturatoren op, og den fjernes. Et implantat indsættes i sprøjten (figur 9), obturatoren indsættes igen og den skubbes forsigtigt fremad (der skal føles en lille modstand), indtil obturatorens stoplinje er på linje med den skrå stop-markering opad, hvilket indikerer, at implantatet er placeret på spidsen af sprøjten (figur 10). **Implantatet må ikke trykkes længere end til enden af sprøjten med obturatoren.** Der skal være mindst 5 mm mellem indsnittet og implantatet, for at implantatet er placeret korrekt.

Figur 9

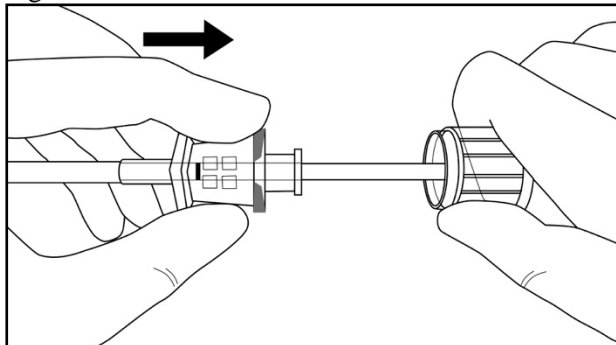


Figur 10

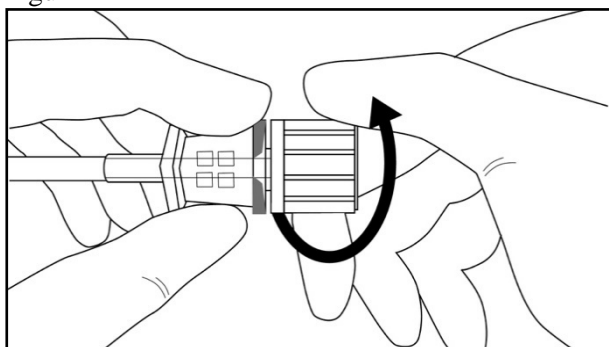


**Trin 8:** Mens obturatoren holdes på plads på armen, trækkes sprøjten langs obturatoren, og implantatet sættes på plads (figur 11). **Bemærk: Der må ikke trykkes på obturatoren.** Sprøjten trækkes tilbage, indtil porten er på linje med obturatoren, og derefter drejes obturatoren med uret, så den låses på sprøjten (figur 12). Applikatoren trækkes tilbage, med den skrå side opad, indtil de distale markeringer på sprøjten er synlige ved indsnittets åbning (den skarpe spids er stadig placeret subkutant).

Figur 11

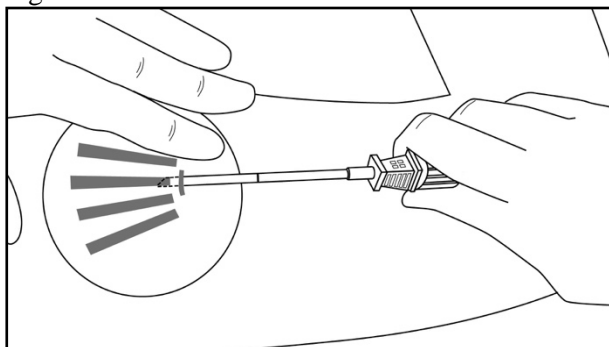


Figur 12



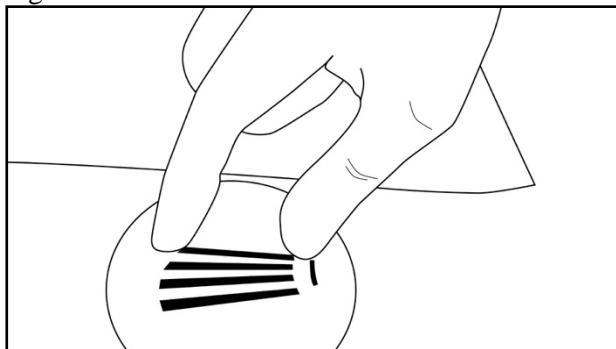
**Trin 9:** Applikatoren peges mod markeringen for den næste kanal, mens det allerede indsatte implantat stabiliseres med pegefingeren, væk fra den skarpe spids (figur 13). Trin 6 til og med trin 9 følges for at indsætte de 3 resterende implantater via det samme indsnit.

Figur 13



**Trin 10:** Tilstedeværelsen af hvert implantat (26,5 mm langt) verificeres ved at palpere patientens arm umiddelbart efter indsættelsen, som vist i figur 14. Hvis du ikke kan føle alle de 4 implantater, eller du er i tvivl om hvor de er, skal du tage andre metoder i brug til at bekræfte tilstedeværelsen af implantatet.

Figur 14



**Trin 11:** Der trykkes på indsnitstedet i ca. 5 minutter, hvis det er nødvendigt. Indsnitstedet rengøres. Det flydende klæbemiddel påføres ved hudkanterne, og det skal tørre, før indsnittet lukkes med den tynde klæbestrip, som er ca. 6 mm bred (butterfly-strip). En lille selvklæbende bandage sættes over indsættelsesstedet. En trykbandage med sterilt gaze påføres for at minimere blå mærker. Patienten informeres om, at trykbandagen kan fjernes efter 24 timer, og den selvklæbende bandage kan fjernes efter 3 til 4 dage, samt at sætte en ispose på armen i 40 minutter hver 2. time i løbet af de første 24 timer, og derefter efter behov.

**Trin 12:** Patientkortet udfyldes, og det gives til patienten. Detaljerne for implantatindgrebet scannes eller registreres i patientens medicinske journal. Patienten rådes til at pleje indsættelsesstedet på korrekt vis.

### Anvisninger i at lokalisere implantaterne, før de fjernes

Placeringen af implantaterne verificeres ved palpation. **Implantater, som ikke kan palperes, skal lokaliseres før der gøres forsøg på at fjerne dem.** Hvis implantaterne ikke kan palperes, skal de fjernes med en vejledende ultralydsscanning (efter de er blevet lokaliseret). Egnede metoder til at lokalisere dem omfatter ultralyd med en højfrekvens lineær array transducer (10 MHz eller derover) eller, hvis ultralydsscanningen ikke er vellykket, magnetisk resonansscanning (MR-scanning). Sixmo-implantater er ikke radiologisk synlige, og kan ikke ses på røntgen- eller CT-scanninger. Det frarådes på det kraftigste at udføre eksplorativ kirurgi uden at kende til alle implantaternes præcise placering.

### Udstyr til at fjerne Sixmo

Implantaterne skal fjernes under aseptiske betingelser, hvor det følgende udstyr er nødvendigt:

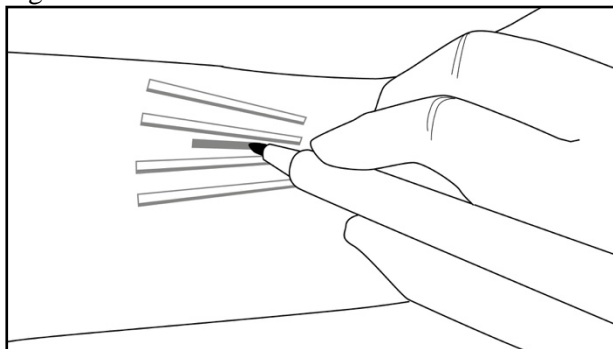
- en undersøgelsesbriks, som patienten kan ligge på
- instrumentholder dækket med steril klæde
- tilstrækkelige lysforhold, såsom en pandelampe
- sterile klæder med hul
- sterile handsker uden latex og talcum
- spritserviet
- kirurgisk tusch
- antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin
- lokalanæstetikum, såsom 1 % lidocain med adrenalin 1:100 000
- 5 ml sprøjte med 25G×1,5" kanyle (0,5×38 mm)
- Adson-vævstang med enkelt tand
- moskito-tang
- 2 X-plant-klemmer (fikseringsklemmer til vaskotomi med 2,5 mm ringdiameter)
- iris-saks
- nåleholder
- skalpel med #15-blad
- steril lineal
- 100×100 mm sterilt gaze
- selvklæbende bandage

- trykbandage ca. 8 cm bred
- suturer, såsom 4-0 Prolene™ med en FS-2 skærende kanyle (evt. absorberende)

### Anvisninger i at fjerne Sixmo

**Trin 13:** Patienten skal ligge på ryggen, med armen med implantatet bøjet ved albuen og roteret udad, så hånden befinder sig ved siden af hovedet. Placeringen af implantaterne genbekræftes ved palpation. Stedet, hvor implantaterne skal fjernes, rengøres med en spritserviet, før huden markeres. Placeringen af implantaterne og indsnitstedet markeres med den kirurgiske tusch. Indsnittet skal laves parallelt med armens akse, mellem det andet og tredje implantat, for at få subkutan adgang (figur 15).

Figur 15



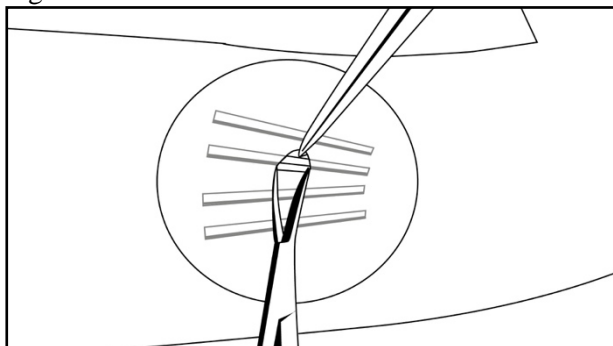
**Trin 14:** Der påføres sterile handsker. Med en aseptisk teknik placeres det sterile udstyr i det sterile område af instrumentholderen. Stedet, hvor implantaterne skal fjernes, rengøres med en antiseptisk opløsning, såsom chlorhexidin. Må ikke duppes eller tørres af. Det sterile klæde sættes på patientens arm. Indsnitstedet og det subkutane område med implantaterne bedøves (for eksempel ved at injicere 5 til 7 ml lidocain 1 % med adrenalin 1:100 000).

**BEMÆRK:** Der sørges for, at lokalanæstetika injiceres dybt i midten af implantaterne. Dette vil resultere i, at implantaterne løftes op mod huden, og gøre det nemmere at fjerne implantaterne. Efter det er besluttet at bedøvelsen er tilstrækkelig og effektiv, gøres et 7 til 10 mm indsnit med en skalpel, parallel med armens akse, mellem det andet og det tredje implantat.

**Trin 15:** Huden løftes med Adson-vævstangen med en enkelt tand og vævet separeres over og under det synlige implantat, ved at bruge en iris-saks eller en buet moskito-tang (figur 16).

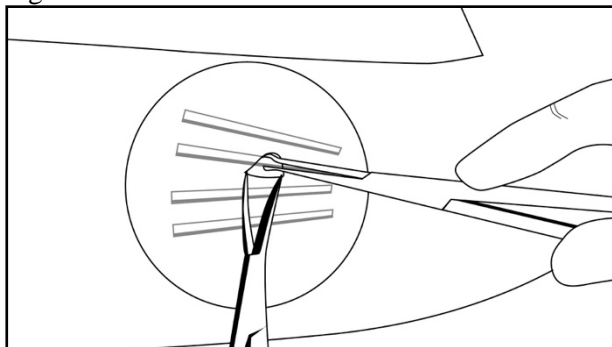
Der gribes fat i midten af implantatet med X-plant-klemmen/klemmerne (figur 17) og der trækkes forsigtigt. Hvis implantatet er indkapslet, eller du observerer en fordybning, anvendes skalpellen til at skære det væv væk, som har sat sig fast på implantatet, og frigøre det.

Figur 16





Figur 17



**Trin 16:** Efter hvert implantat fjernes, bekræftes det, at hele det 26,5 mm lange implantat er blevet fjernet ved at måle længden. Trin 15 og 16 følges for at fjerne de resterende implantater gennem det samme indsnit. Den samme teknik anvendes til at fjerne fremspringende eller delvis udstødte implantater. Det frarådes på det kraftigste at udføre eksplorativ kirurgi uden at kende til alle implantaternes præcise placering.

**Trin 17:** Efter alle implantaterne er fjernet, rengøres indsnitstedet. Indsnittet lukkes med suturer. En selvklæbende bandage placeres over indsnittet. Det sterile gaze anvendes og der trykkes let på indsnittet i 5 minutter, så der sikres hæmostase. En trykbandage med sterilt gaze påføres for at minimere blå mærker. Patienten informeres om, at trykbandagen kan fjernes efter 24 timer, og den selvklæbende bandage efter 3 til 5 dage. Patienten skal rådgives om korrekt aseptisk sårbehandling. Patienten skal instrueres i at sætte en ispose på armen i 40 minutter hver 2. time i de første 24 timer, og dernæst efter behov. Der arrangeres et besøg for at fjerne suturerne.

**Trin 18:** Sixmo-implantaterne skal bortskaffes i henhold til lokale krav, da de indeholder buprenorfin.

Hvis implantatet/implantaterne eller fragment(er) fra implantatet ikke fjernes under et forsøg på at fjerne det/dem, skal der foretages en visualiseringsprocedure med henblik på lokalisering så snart det er muligt, og det næste forsøg på at fjerne implantatet skal finde sted på samme dag som lokaliseringen. Hvis lokaliseringen og det andet forsøg på at fjerne implantatet ikke udføres på samme dag som det første forsøg på at fjerne det, skal såret lukkes med suturer i mellemtiden.