

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sixmo 74,2 mg implantátum

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

74,2 mg buprenorfinnak megfelelő buprenorfin-hidrokloridot tartalmaz implantátumonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Implantátum

Fehér/törtfehér vagy halványsárga színű, 26,5 mm hosszúságú és 2,4 mm átmérőjű pálcika alakú implantátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sixmo opioid függőség szubsztitúciós kezelésére javallott orvosi, szociális és pszichológiai terápia keretében olyan klinikailag stabil felnőtt betegeknél, akik legfeljebb napi 8 mg nyelvatti buprenorfin igényelnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelés csak opioid függőség/hozzászokás kezelésében jártas orvos felügyelete alatt végezhető. Az implantátumok beültetését és eltávolítását olyan orvosnak kell végeznie, aki a kisműtétek terén szakértelemmel rendelkezik és a beültetési, illetve eltávolítási eljárás elvégzését elsajátította. A kezelés alatt megfelelő óvintézkedéseket kell tenni, például a beteg szükségleteinek és a kezelőorvos klinikai megítélésének megfelelően el kell végezni a beteg utánkövetését.

A korábban nyelvatti buprenorfinnal vagy nyelvatti buprenorfin és naloxon kombinációjával kezelt beteg esetében feltétel, hogy legalább 30 napon át napi 2 és 8 mg közötti stabil dózisokat kapjon, és a kezelést végző egészségügyi szakember megítélése szerint klinikailag stabil állapotú legyen.

A klinikailag stabil állapot és a Sixmo-kezelésre való alkalmasság megítélésekor a következő tényezőket kell figyelembe venni:

- az opioid abúzus mentes időszak hossza
- az életkörnyezet stabilitása
- strukturált tevékenységben való részvétel/munkavégzés
- következetes részvétel az ajánlott viselkedésterápiás/felügyelői támogatási programban
- a klinikai vizitek előírásainak következetes betartása
- az opioid abúzus iránti vágyakozás vagy szükséglet minimális volta vagy hiánya
- a hospitalizáció (addikció vagy mentális egészségproblémák miatt), sürgősségi osztályon tett látogatás vagy krízisintervenció nélküli időszak hossza

- szociális támogató rendszer

Adagolás

A Sixmo kizárólag olyan betegeknél alkalmazható, akiknél opioid-tolerancia alakult ki. Adagonként négy implantátumból áll, amelyeket subcutan kell beültetni a felkar belső oldalára.

Az implantátumokat 6 hónapig kell bent hagyni, így a kezelés alatt állandó buprenorfin-leadást biztosítanak. Eltávolításuk a hatodik hónap végén történik.

Kezelés

A nyelvvalatti buprenorfin alkalmazását az implantátumok subcutan beültetése előtt 12-24 órával abba kell hagyni.

Kiegészítő nyelvvalatti buprenorfin alkalmazásának kritériumai

A betegek egy csoportjánál alkalmanként kiegészítő nyelvvalatti buprenorfin támogatásra lehet szükség, hogy teljes mértékben kontrollálni lehessen az opioid-megvonási tüneteket és a szer iránti sóvárgást, például személyes stressz vagy krízis időszakában.

A kiegészítő buprenorfin nyelvvalatti dózisok alkalmazását azokban az esetekben kell megfontolnia a kezelőorvosnak, ha:

- a betegnél megvonási tünetek, például verejtékezés, könnyezés, ásítózás, hányinger, hányás, tachycardia, hypertonia, piloerectio, pupilladilatáció jelentkeznek;
- a beteg saját elmondása szerint heroint vagy egyéb opioidot használ vagy a szer utáni sóvárgás áll fenn és/vagy a vizeletminták opioidokra pozitív eredményt adnak.

Bár néhány betegnél szükség lehet alkalmanként kiegészítő buprenorfin adagolására, szükség szerinti alkalmazásra nem szabad buprenorfin tartalmú készítményeket rendelni a betegeknél. Azokat a betegeket, akik szükségét érzik a kiegészítő adagolásnak, azonnal fogadni kell, és fel kell mérni az állapotukat.

A kezelés abbahagyásának kritériumai

A kezelőorvosnak fontolóra kell vennie az implantátum eltávolítását, ha:

- a beteg súlyos vagy tűrhetetlen mellékhatásokat tapasztal (a súlyos, felgyorsított megvonást is beleértve);
- intoxikáció vagy túladagolás tünetei (miosis, ajakcyanosis, szedáció, bradycardia, hypotonia, légzésdepresszió) jelentkeznek;
- a beteg a hatás hiányát tapasztalja, amit a tartósan fennálló, nyelvvalatti buprenorfinnal végzett ismételt kezelést igénylő megvonási tünetek jeleznek.

A kezelés abbahagyása

Azoknál a betegeknél, akik abbahagyják a Sixmo-kezelést, az implantátumok eltávolítását követő 12-24 órán belül vissza kell állítani az előző nyelvvalatti buprenorfin dózisukat (vagyis azt a dózist, amiről a Sixmo-kezelés megkezdése előtt áttértek). A Sixmo-kezelés abbahagyása után a buprenorfin μ -opioid-receptorokról történő disszociációja várhatóan akár több napot is igénybe vesz, ami megakadályozza, hogy az implantátumok eltávolítása után azonnal megvonásos tünetek alakuljanak ki.

Ismételt kezelés

Ha az első hat hónapos kezelés végén a kezelés folytatása kívánatos, a régi implantátumok eltávolítása után 4 implantátumból álló új készlet helyezhető be egy további hat hónapos kezelési ciklusra. A második kezelési ciklusról korlátozottan állnak rendelkezésre tapasztalatok. Nincsenek tapasztalatok 12 hónapon túl végzett ismételt behelyezéssel kapcsolatban. Az implantátumokat az ellenoldali felkar belső oldalára kell beültetni, és a megfelelő beültetési helyet az alábbiakban ismertetett lépéseket követve kell meghatározni.

Ismételt kezeléshez az implantátumokat subcutan kell beültetni a korábbi implantátumok eltávolítását követően, amint lehetséges, lehetőleg még aznap. Ha az ismételt kezeléshez nem helyezik be az implantátumokat még a korábbi implantátumok eltávolításának napján, akkor az ismételt kezelésig az

illetőnél nyelvlati buprenorfint kell alkalmazni 2-8 mg-os fenntartó adagban, ahogyan klinikailag indokolt. A nyelvlati buprenorfin alkalmazását a négy Sixmo implantátum beültetése előtt 12-24 órával abba kell hagyni.

Ha már mindkét karba történt subcutan beültetés (összesen két kezelési ciklus után) a betegeket az esetek többségében a további kezeléshez vissza kell állítani a korábbi nyelvlati buprenorfin dózisukra (vagyis arra a dózisa, amelyről a Sixmo-kezelésre áttértek). A Sixmo két kezelési cikluson túl történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre prospektív adatok, továbbá a felkar kivételével nincs tapasztalat az implantátumnak a kar egyéb részeire történő beültetésével vagy a korábbi implantációs helyekre történő ismételt beültetésével kapcsolatban.

Különleges populációk

Idősek

A Sixmo-val végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be 65 évnél idősebb betegeket, ezért a készítmény alkalmazása ebben a populációban nem javasolt. A buprenorfin hatásosságát és biztonságosságát 65 év feletti idős betegeknél nem igazolták. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Májkárosodás

Mivel a buprenorfin-szint a kezelés alatt nem módosítható, ezért a Sixmo súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). Az enyhe-közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh A és B) szenvedő betegeknél ellenőrizni kell az buprenorfin emelkedett koncentrációja okozta toxicitásra, illetve túladagolásra jellemző panaszok és tünetek (miosis, ajakcyanosis, szedáció, bradycardia, hypotonia, légzésdepresszió) előfordulását. Azoknál a betegeknél akiknél a Sixmo-kezelés alatt májkárosodás alakul ki, ellenőrizni kell a toxicitásra, illetve túladagolásra jellemző panaszok és tünetek előfordulását. Amennyiben toxicitás vagy túladagolás tünetei alakulnak ki, az implantátumokat el kell távolítani, és a beteget olyan gyógyszerre kell átállítani, amely lehetővé teszi a dózismódosítást.

Vesekárosodás

A buprenorfin teljes clearance-ében a vesén keresztüli kiválasztódás viszonylag kis szerepet játszik (körülbelül 30%), és a buprenorfin plazmakoncentrációja vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem volt emelkedett.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Sixmo adagjának módosítása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek kezelésekor óvatosság ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Sixmo biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Sixmo 12 – < 18 éves gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható, mert nem képvisel szignifikáns terápiás előnyt a jelenleg elérhető kezelésekhöz képest.

A Sixmo-nak újszülött és 12 évesnél fiatalabb kor közötti gyermekek esetén az opioidfüggőség szubsztitúciós kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása, mivel az nem fordul elő a gyermekek ezen korcsoportjában.

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

Előkészületek a gyógyszer felhasználásához vagy alkalmazásához

- Az implantátumok beültetését és eltávolítását aseptikus körülmények között kell végezni.
- A betegnek hanyatt kell tudnia feküdni.
- Az egészségügyi szakember számára az ülő helyzet javasolt a teljes beültetési eljárás alatt, hogy a beültetés területét és a tű mozgását a bőr alatt tisztán lehessen látni oldalról. Az eljárást csak a kisműtétkben jártas és a Sixmo beültetésével kapcsolatban oktatásban részesült egészségügyi szakember végezheti, kizárólag az implantátum applikátor használatával, a rendelkezésre álló

ajánlott helyi érzéstelenítővel.

- Egy applikátort kell használni mind a négy implantátum beültetéséhez.
- Felhívjuk a figyelmet, hogy ultrahang vagy mágneses rezonanciás képalkotó (MRI) berendezésnek rendelkezésre kell állnia azon a klinikán, ahol a Sixmo beültetése és eltávolítása történik.
- Azok a betegek, akiknél az MRI-vizsgálat ellenjavallata áll fenn, nem kaphatják meg az implantátumot.

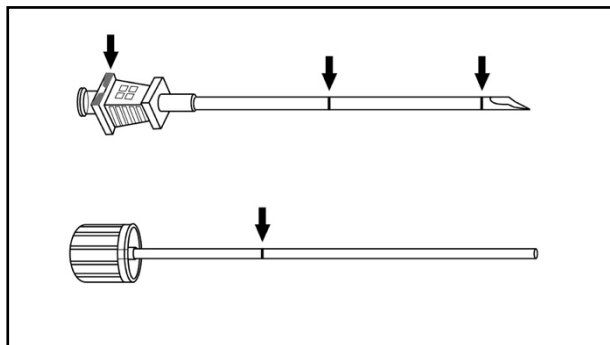
A Sixmo subcutan beültetéséhez szükséges felszerelés

Az implantátum steril körülmények között történő beültetéséhez a következő felszerelésre van szükség:

- vizsgálóasztal, amelyen a beteg fekszik
- steril kendővel letakart műszerasztal
- megfelelő megvilágítás, például fejlámpa
- steril ablakos izoláló kendő
- hintőpormentes steril latex kesztyűk
- alkoholos törlő
- műtéti marker
- fertőtlenítő oldat, például klórhexidin
- helyi érzéstelenítőszer, például 1%-os lidokain adrenalinnal 1:100 000
- 5 ml-es fecskendő 25G×1,5" méretű tűvel (0,5×38 mm)
- Adson egy fogú szövetcsipesz
- 15-ös pengeméretű szike
- vékony, körülbelül 6 mm szélességű öntapadós csík (pillangó csík)
- 100×100 mm-es steril géz
- ragtapaszok
- körülbelül 8 cm széles nyomókötés
- folyékony ragtapasz
- 4 db Sixmo implantátum
- 1 db implantátum applikátor

Az implantátum applikátort (egyszer használatos) és részeit az 1. ábra mutatja be.

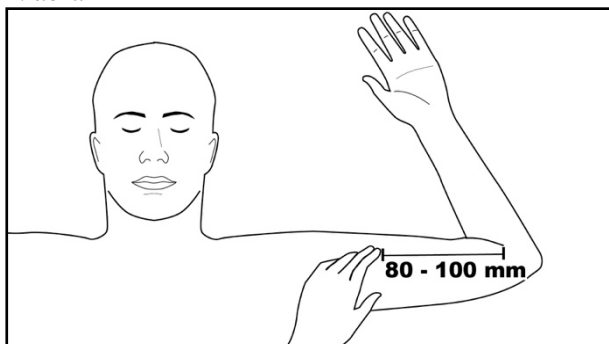
1. ábra



A Sixmo subcutan beültetésére vonatkozó utasítások

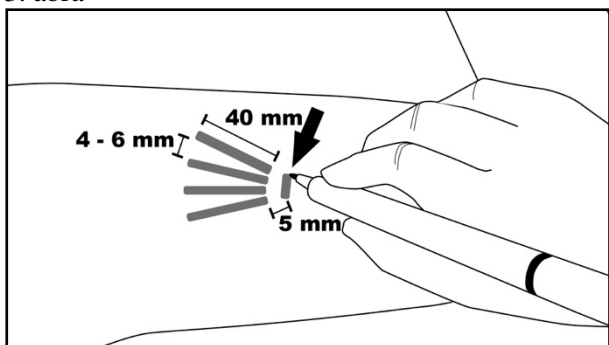
1. lépés: A betegnek hanyatt kell fekdnie, a beültetés helyéül szolgáló karjának könyökben behajlítva és kifelé forgatva kell lennie, hogy a keze a feje mellett helyezkedjen el. Határozza meg a beültetés helyét a felkar belső oldalán, körülbelül 80-100 mm-re (8-10 cm) az epicondylus medialis fölött, a biceps és a tricepsz izom közötti árokban. Könnyebben azonosítani lehet a beültetési helyet, ha megkéri a beteget, hogy feszítse meg a biceps izmát (2. ábra).

2. ábra



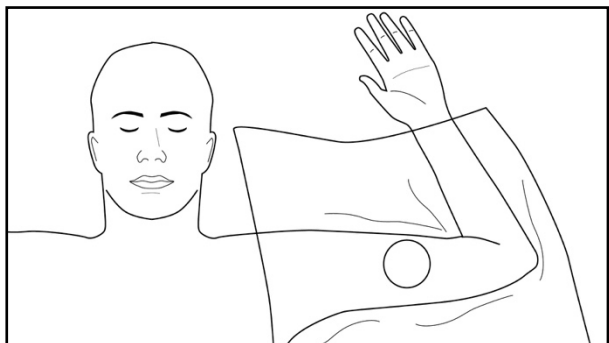
2. lépés: Tisztítsa meg a beültetési helyet alkoholos törlővel. Jelölje meg a beültetés helyét műtéti markerrel. Az implantátumok beültetése egy kis, 2,5-3 mm-es subcutan bemetszésen keresztül történik. 4, egyenként 40 mm hosszúságú vonalat berajzolva jelölje meg a csatornák nyomvonalait, ahová az egyes implantátumokat be fogja helyezni. Az implantátumokat szűk legyező alakban, egymástól 4-6 mm távolságra kell elhelyezni oly módon, hogy a legyező a váll felé nyíljon (3. ábra).

3. ábra



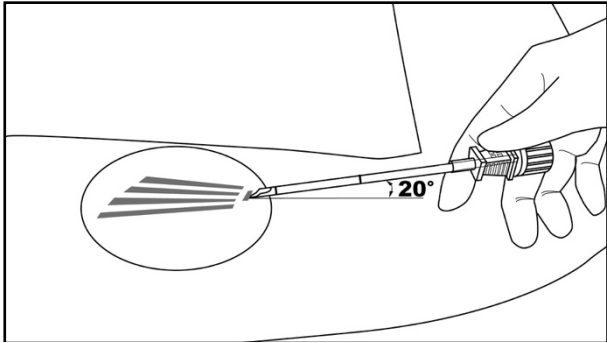
3. lépés: Vegyen fel steril kesztyűt, és ellenőrizze az implantátum applikátor megfelelő működését oly módon, hogy leveszi a kanülről az obturátort, majd visszarögzíti. Fertőtlenítő oldattal, például klórhexidinnel tisztítsa meg a beültetés helyét. Ne itassa fel vagy törölje le. Helyezzen steril ablakos izoláló kendőt a beteg karjára (4. ábra). Érzéstelenítse el a beültetési területet a bemetszés helyén és közvetlenül a bőr alatt, a tervezett bevezetési csatornák mentén, 5 ml 1%-os lidokain és adrenalin 1:100 000 arányú keverékének befecskendezésével. Miután meggyőződött róla, hogy az érzéstelenítés megfelelő és hatékony, végezzen felületet, 2,5-3 mm hosszúságú bemetszést a bemetszés megjelölt helyén.

4. ábra



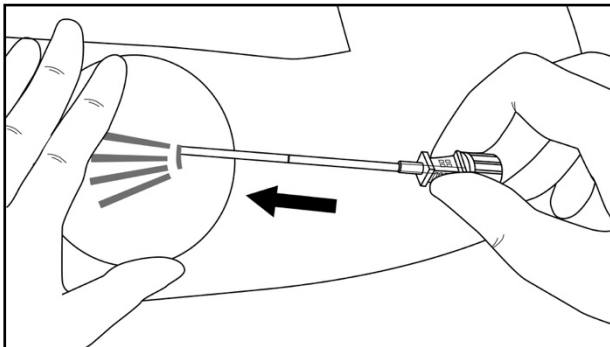
4. lépés: Emelje fel a bemetszés nyílásának szélét a fogas csipesszel. A bőrt az ellenkező irányba megfeszítve helyezze be lapos szögben (legfeljebb 20 fok) a subcutan térbe az applikátornak csak a hegyét (3-4 mm-re a bőr alá) oly módon, hogy a kanülön a ferdén metszett hegy felfelé néző részén a stop jelzés felfelé nézzen, és látható legyen, miközben az obturátor teljes mértékben rögzítve van a kanülben (5. ábra).

5. ábra



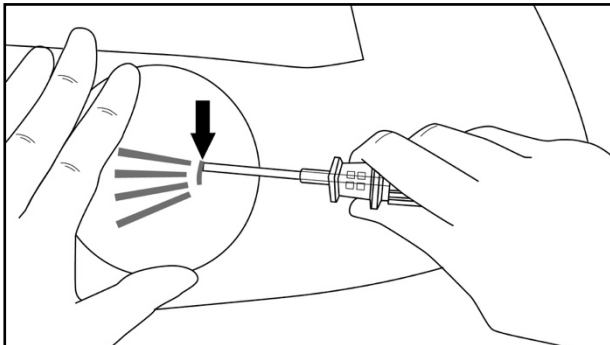
5. lépés: Engedje le az applikátort vízszintes helyzetbe; emelje fel a bőrt az applikátor hegyével, de tartsa a kanült a subcutan kötőszövetben (6. ábra).

6. ábra

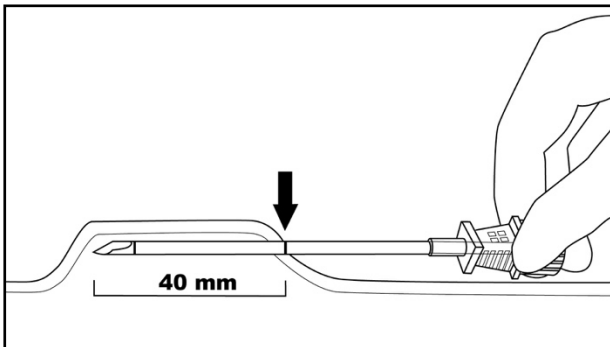


6. lépés: Emelés közben óvatosan tolja előre az applikátort a bőr alatt a bőrön megjelölt csatorna mentén. Amint a kanül proximális részén lévő jelzés eltűnt a bemetszésben, azonnal hagyja abba az előretolást (7. és 8. ábra).

7. ábra

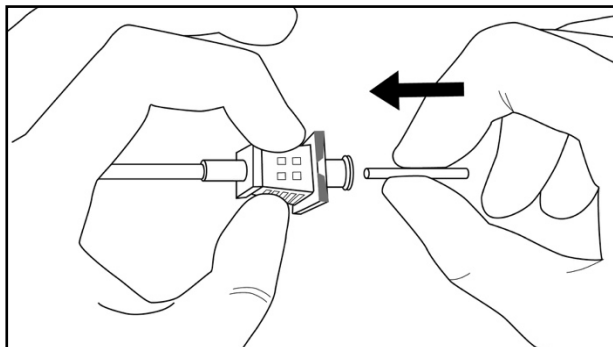


8. ábra

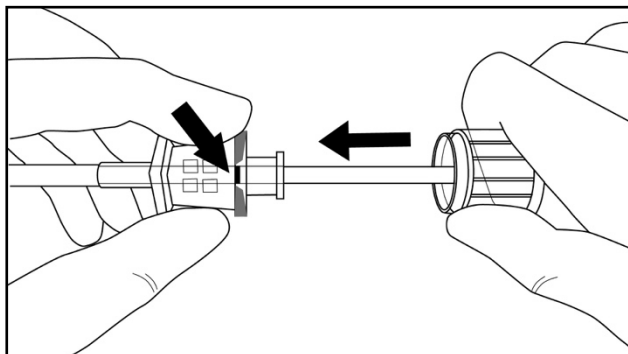


7. lépés: A kanült a helyén hagyva oldja ki, és távolítsa el az obturátort. Helyezzen be egy implantátumot a kanülbe (9. ábra), helyezze vissza az obturátort, és óvatosan nyomja előre az obturátort (enyhe ellenállást kell éreznie), amíg az obturátoron lévő stop jelzés egy vonalba nem kerül a ferdén metszett hegy felső részén lévő stop jelzéssel, ez jelzi ugyanis, hogy az implantátum a kanül hegyénél helyezkedik el (10. ábra). **Ne erőltesse az implantátumot az obturátorral a kanül végén túl.** Az implantátum akkor van megfelelően pozícionálva, ha legalább 5 mm van a bemetszés és az implantátum között.

9. ábra

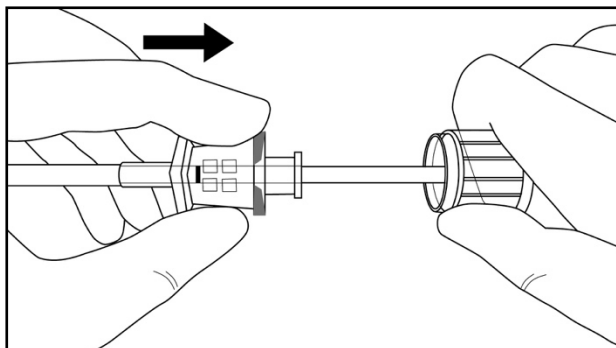


10. ábra

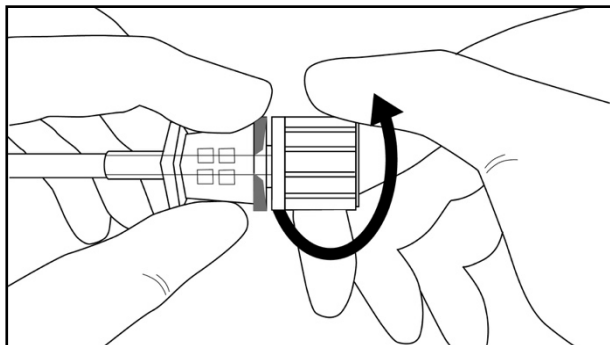


8. lépés: Miközben az obturátort a karba behelyezve a helyén hagyja, húzza vissza a kanült az obturátor mentén, a helyén hagyva az implantátumot (11. ábra). **Megjegyzés: Ne tolja az obturátort.** Húzza vissza a kanült, amíg a kanül egy szintbe nem kerül az obturátorral, majd csavarja el az obturátort az óramutató járásával megegyező irányban, hogy a kanülre rögzüljön (12. ábra). Húzza vissza az obturátort oly módon, hogy a ferde hegy felfelé nézzen, amíg a kanülön lévő disztális jelölés láthatóvá nem válik a bemetszés nyílásában (a hegyes vég maradjon a subcutan térben).

11. ábra

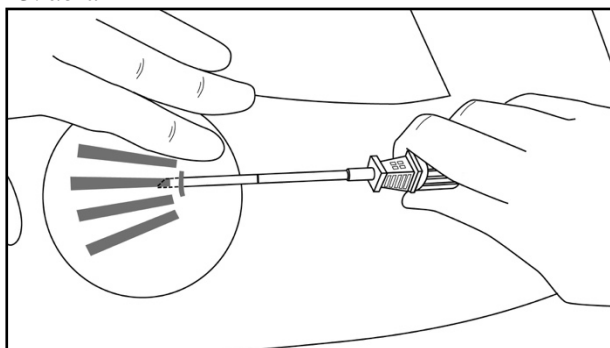


12. ábra



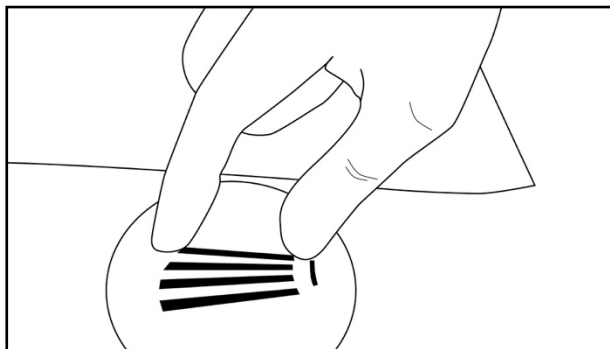
9. lépés: Változtasson az applikátor irányán, hogy a következő csatornajelölés felé nézzen, eközben stabilizálja a korábban beültetett implantátumot a mutatóujjával elhúzva azt az éles hegy útjából (13. ábra). A három további implantátum beültetéséhez kövesse a 6-9. lépést ugyanazon bemetszésen keresztül.

13. ábra



10. lépés: Közvetlenül a beültetés után a 14. ábrán bemutatott módon ellenőrizze a beteg karjának megtapintásával, az implantátumok jelenlétét (26,5 mm-es hosszúság). Ha nem tudja kitapintani mind a négy implantátumot, vagy kétsége merül fel a jelenlétüket illetően, más módszerrel igazolja az implantátum jelenlétét.

14. ábra



11. lépés: Szükség esetén körülbelül 5 percen át gyakoroljon nyomást a bemetszés területére. Tisztítsa meg a bemetszés helyét. Helyezzen folyékony ragtapaszt a bőrszélekre, és hagyja megszáradni, mielőtt vékony, körülbelül 6 mm szélességű öntapadós csíkkal (pillangó csík) zárná a bemetszést. A beültetés helyére helyezzen kis méretű ragtapaszt. A vérálfutás kialakulásának minimalizálása érdekében helyezzen a területre steril gézlapot és nyomókötést. Azt kell tanácsolni a betegnek, hogy a nyomókötés 24 óra múlva, a ragtapasz pedig három-öt nap múlva eltávolítható, és az első 24 órában két óránként 40 percen át, majd szükség szerint jegelni kell a kart.

12. lépés: Töltse ki a Betegkártyát, és adja át a betegnek, hogy megőrizze. Ezenkívül szkennelje be vagy vigye be a beültetési eljárás adatait a beteg orvosi dokumentációjába. Hívja fel a beteg figyelmét

a beültetés helyének megfelelő ellátására.

Az eltávolítás előtt az implantátumok helyének meghatározására vonatkozó utasítások

Tapintással ellenőrizze az implantátumok helyét. **A nem tapintható implantátumok helyét az eltávolítás megkísérlése előtt meg kell határozni.** Nem tapintható implantátumok esetén az eltávolítást ultrahangos vezérlés mellett kell végezni (a helyük meghatározása után). A hely meghatározására alkalmas módszerek közé tartozik a nagyfrekvenciás lineáris array transzducerrel (10 MHz vagy nagyobb) végzett ultrahangvizsgálat vagy – ha az ultrahang sikertelen – a mágneses rezonancia képalkotás (MRI). A Sixmo implantátumok nem sugárfogók, ezért röntgen- vagy CT-felvételeken nem láthatók. Az összes implantátum pontos helyének ismerete nélkül végzett explorációs műtét erősen ellenjavallott (lásd 4.4 pont).

A Sixmo eltávolításához szükséges felszerelés

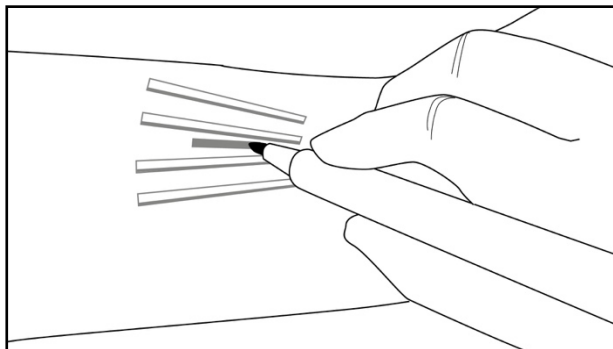
Az implantátumokat aseptikus körülmények között kell eltávolítani, amihez a következő felszerelésre van szükség:

- vizsgálóasztal, amelyen a beteg fekszik
- steril kendővel letakart műszerasztal
- megfelelő megvilágítás, például fejlámpa
- steril ablakos izoláló kendők
- hintópormmentes steril latex kesztyűk
- alkoholos törölő
- műtéti marker
- fertőtlenítő oldat, például klórhexidin
- helyi érzéstelenítőszer, például 1%-os lidokain adrenalinnal 1:100 000
- 5 ml-es fecskendő 25G×1,5" méretű tűvel (0,5×38 mm)
- Adson egy fogú szövetcsipesz
- moszkító csipesz
- két X-plant kapocs (vazektómia rögzítő kapcsok 2,5 mm-es gyűrűátmérővel)
- iris olló
- tűvezető
- 15-ös pengeméretű szike
- steril vonalzó
- 100×100 mm-es steril géz
- ragtapasz
- körülbelül 8 cm széles nyomókötés
- varratok, például 4-0 Prolene™ FS-2 vágótűvel (lehet felszívódó)

A Sixmo eltávolítására vonatkozó utasítások

13. lépés: A betegnek hanyatt kell feküdnie, az implantátumot viselő karjának könyökben behajlítva és kifelé forgatva kell lennie, hogy a keze a feje mellett helyezkedjen el. Tapintással újra ellenőrizze az implantátumok helyét. A bőr jelölése előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg az eltávolítás helyét. A műtéti markerrel jelölje meg az implantátumok helyét, valamint a bemetszés helyét. A bemetszést a kar tengelyével párhuzamosan, a második és a harmadik implantátum között kell ejteni, hogy a subcutan teret el lehessen érni (15. ábra).

15. ábra



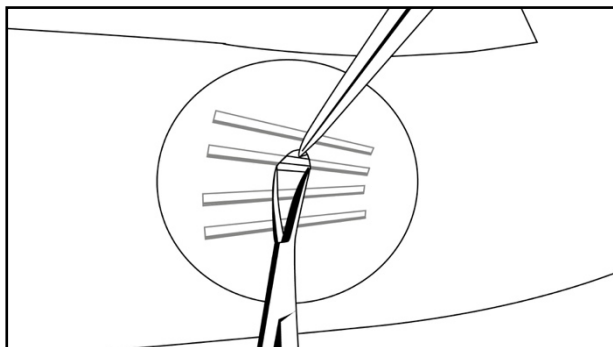
14. lépés: Vegyen fel steril kesztyűt. Aszeptikus technikával helyezze a steril felszerelést a műszerállvány steril területére. Fertőtlenítő oldattal, például klórhexidinnel tisztítsa meg az eltávolítás helyét. Ne itassa fel vagy törölje le. Helyezzen steril izoláló kendőt a beteg karjára. Érzéstelenítse a beültetés helyét és az implantátumot tartalmazó subcutan teret (például 5-7 ml 1%-os lidokain és adrenalin 1:100 000 arányú keverékének befecskendezésével).

MEGJEGYZÉS: Ügyeljen rá, hogy a helyi érzéstelenítőszer az implantátumok középhez képest mélyre fecskendezze be, ez hatékonyan felemelni az implantátumokat a bőr felé, elősegítve az implantátumok eltávolítását. Miután megállapította, hogy az érzéstelenítés megfelelő és hatékony, ejtsen 7-10 mm-es bemetszést egy szikével a kar tengelyével párhuzamosan, a második és a harmadik implantátum között.

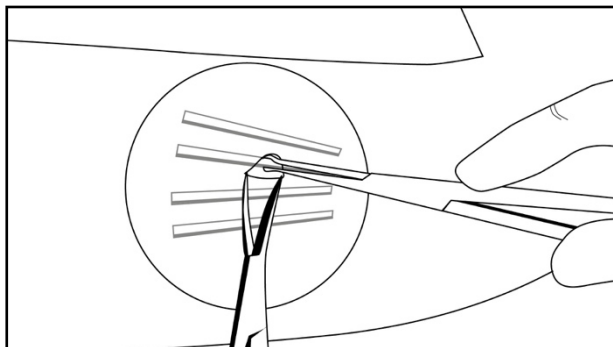
15. lépés: Emelje fel a bőr szélét egy fogú Adson szövetszipesszel, és válassza el a szöveteket a látható implantátum feletti és alatti szöveteket egy iris ollóval vagy hajlított moszkító csipesszel (16. ábra).

Ragadja meg az implantátum közepét az X-plant csipesszel (csipeszekkel) (17. ábra), és gyakoroljon rá óvatos húzóerőt. Ha az implantátum betokosodott, vagy horpadások láthatók rajta, a szikével borotválja le a rátapadt szövetet, hogy felszabadítsa az implantátumot.

16. ábra



17. ábra



16. lépés: Az egyes implantátumok eltávolítása után az implantátum hosszának megmérésevel győződjön meg róla, hogy a teljes 26,5 mm hosszúságú implantátum eltávolításra került. A többi

implantátum ugyanezen bemetszésen keresztül történő eltávolításához kövesse a 15-16. lépést. A kiemelkedő vagy részben kilökődött implantátumok eltávolításához ugyanezt a technikát kell alkalmazni. Az összes implantátum pontos helyének ismerete nélkül végzett explorációs műtét erősen ellenjavallott (lásd 4.4 pont).

17. lépés: Az összes implantátum eltávolítása után tisztítsa meg a bemetszés helyét. Varratokkal zárja a bemetszést. A bemetszés helyére helyezzen ragtapaszt. Steril géz használatával gyakoroljon óvatos nyomást a bemetszés helyére öt percen át a haemostasis biztosítása érdekében. A véraláfutás kialakulásának minimalizálása érdekében helyezzen a területre steril gézlapot és nyomókötést. Azt kell tanácsolni a betegnek, hogy a nyomókötés 24 óra múlva, a ragtapasz pedig három-öt nap múlva eltávolítható. Tanítsa meg a betegnek a szakszerű aseptikus sebápolást. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy az első 24 órában két óránként 40 percen át, azt követően pedig szükség szerint jegelni kell a kárt. Jegyezzen elő időpontot a varratszedésre.

18. lépés: A Sixmo implantátum megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani, mivel buprenorfint tartalmaz.

Ha egy eltávolítási kísérlet során implantátum(ok) vagy implantátum töredék(ek) nem kerülnek eltávolításra, a betegnél a lehető leghamarabb képalkotó vizsgálatot kell végezni, és következő eltávolítási kísérletre még az elhelyezkedésük meghatározásának napján sort kell keríteni. Ha az elhelyezkedés megállapítása és a második eltávolítási kísérlet nem az első eltávolítás napján történik, a sebet a köztes időszakban varratokkal zárni kell.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos légzési elégtelenség.

Súlyos májkárosodás.

Akut alkoholizmus vagy delirium tremens (lásd 4.5 pont).

Opioid antagonisták (naltrexon, nalmefen) egyidejű alkalmazása alkohol- vagy opioid függőség kezelésére (lásd 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében keloid vagy hypertrophiás hegképződés szerepel, nem végezhető subcutan beültetés (lásd 4.4 pont).

Azok a betegek, akiknél az MRI-vizsgálat ellenjavallata áll fenn.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kezelés monitorozása

A betegek álmoságot tapasztalhatnak, különösen az implantátumok beültetését követő első hetekben, és erre fel kell hívni a betegek figyelmét (lásd 4.7 pont).

Az implantátum beültetése után egy héttel, majd azt követően rendszeresen meg kell vizsgálni, hogy a beültetés helyén tapasztalhatók-e fertőzés vagy sebgyógyulási zavar jelei, beleértve az implantátum bőrből történő kilökődésére, valamint visszaélésre vagy abúzusra utaló jeleket. A legtöbb betegnél a vizitek ajánlott rendje a folyamatos tanácsadás és pszichoszociális támogatás érdekében legalább havi egyszeri gyakoriságú.

Az implantátumok beültetéséből és eltávolításából eredő súlyos szövődmények

Az implantátumok helytelen beültetése a felkarba ritkán előforduló, de súlyos szövődmények kialakulásához vezethet, köztük idegkárosodáshoz, valamint az eszköz elvándorlásához, ami embóliát és halált okozhat (lásd 4.8 pont). A további szövődmények közé tartozhat az implantátum helyi elvándorlása, protrúsiója, kilökődése és törése a beültetés után vagy az eltávolítás során. Az elvándorolt implantátum eltávolításához műtéti beavatkozás szükséges.

A subcutan beültetés elengedhetetlenül fontos ahhoz, hogy a helyes beültetést kitapintással ellenőrizni lehessen. Ideg- vagy érsérülést okozhat a beültetéskor vagy az eltávolításkor, ha az implantátumokat túl mélyre helyezik be (intramuscularisan vagy a fasciába).

A beültetés, illetve az eltávolítás helyén fertőzés léphet fel. Beültetés után az implantátumok többszöri, hosszas tapintása növelheti a fertőzés kialakulásának esélyét. A helytelen eltávolítás a beültetés helyén kialakuló fertőzés és az implantátum törésének kockázatát hordozza.

Ritka esetekben az implantátumok vagy implantátum részek helyét nem lehetett meghatározni, ezért nem távolították el azokat (lásd 4.2 pont).

Az implantátum kilökődése

Ha beültetés után az implantátum spontán kilökődése következik be, a következő lépéseket kell követni:

- Időpontot kell egyeztetni a beteggel, hogy mihamarabb visszatérjen ahhoz az egészségügyi szakemberhez, aki a beültetést végezte.
- Arra kell kérni a beteget, hogy az implantátumot helyezze egy fedeles üvegedénybe, és biztos helyen, elkülönítve, különösen gyermekek elől elzárva tárolja, majd hozza vissza az egészségügyi szakembernek, hogy meg tudja állapítani, hogy a teljes implantátum kilökődött-e. A buprenorfin súlyos, esetlegesen végzetes kimenetelű légzésdepressziót okozhat, ha véletlenül gyermek szervezetébe kerül!
- Ha a beteg visszahozza a kilökődött implantátumot, le kell mérni, hogy meg lehessen győződni róla, hogy a teljes implantátum kilökődött-e (26,5 mm hosszúságú).
- Meg kell vizsgálni, hogy a bemetszés helyén nem alakult-e ki fertőzés. Ha elfertőződött, akkor megfelelően kezelni kell, és meg kell állapítani, hogy szükséges-e a bent maradt implantátumok eltávolítása.
- Ha a kilökődött implantátum nem ép, az egészségügyi szakembernek meg kell tapintania a beültetés helyét, hogy meghatározza a bent maradt implantátum részek elhelyezkedését. A bent maradt implantátum részt a 4.2 pontban ismertetett technikák alkalmazásával kell eltávolítani.
- Ha nem lehet kitapintani a bent maradt implantátumot, ultrahang- vagy MRI-vizsgálatot kell végezni a 4.2 pontban ismertetett technikák alkalmazásával.
- Az egészségügyi szakembernek az implantátum cseréjéig elvégzéséig gondosan monitoroznia kell a betegnél a megvonásos tünetek előfordulását, illetve azokat az egyéb klinikai jeleket, amelyek arra utalnak, hogy kiegészítő nyelvvalatti buprenorfin adására lehet szükség.
- A csereimplantátumo(ka)t ugyanabba a karba, az *in situ* implantátumokhoz képest mediálisan vagy laterálisan kell beültetni. Másik lehetőségként a csereimplantátumo(ka)t az ellenoldali karba lehet beültetni.

Helytelen alkalmazás, visszaélés és diverzió

A buprenorfin esetében előfordulhat helytelen alkalmazás, visszaélés vagy kriminális diverzió. A Sixmo gyógyszerformáját úgy tervezeték, hogy elretentsen a diverziótól és abúzustól. Ugyanakkor a buprenorfin ki lehet vonni az implantátumból. Ezeket a kockázatokat és az opioidfüggőség miatt kezelt beteg stabilitását figyelembe kell venni annak meghatározásakor, hogy a Sixmo megfelelő-e a beteg számára.

A buprenorfin-abúzus túladagolás és halálozás kockázatával jár. Ez a kockázat fokozottabb, ha a buprenorfin-abúzus mellett egyidejűleg alkohol- vagy más szerabúzus, különösen benzodiazepin-abúzus is fennáll.

Minden olyan betegnél, aki Sixmo-kezelésben részesül, monitorozni kell a diverzióra utaló állapotok előfordulását, illetve az opioidfüggőség progresszióját és az addiktív viselkedésformák jelenlétét, amelyek a szerhasználat intenzívebb és strukturált kezelését igénylik.

Dependencia

A buprenorfin a μ (mú)-opioid receptor részleges agonistája, és krónikus alkalmazása opioid típusú dependenciát okoz. Állatkísérletek és klinikai tapasztalatok igazolták, hogy a buprenorfin okozhat függőséget, de a teljes agonistáknál (pl. a morfinnál) kisebb mértékben.

Ha az implantátumokat eltávolításukkor nem cserélik ki azonnal, a Sixmo-kezelés folytatásáig a betegnél fenntartó nyelvalatti buprenorfin (2-8 mg/nap) kell alkalmazni, ahogyan klinikailag indokolt. Azoknál a betegeknél, akik a Sixmo-kezelés abbahagyása mellett döntenek, monitorozni kell a megvonási szindróma kialakulását, és megfontolandó nyelvalatti buprenorfin alkalmazása fokozatosan csökkentett adagban.

Opioid megvonási szindróma kiváltása

Olyan egyéneknél, akik teljes opioid-agonisták – például heroin, morfin vagy metadon – iránti fizikai függőségben szenvednek, a buprenorfin parciális opioid-agonista jellemzői révén opioid-megvonás okozta tüneteket és panaszokat válthat ki, mielőtt a teljes opioid-agonista hatásai lecsengene. Az implantátumok beültetése előtt ellenőrizni kell, hogy a betegnél lezajlott a nyelvalatti buprenorfin vagy buprenorfin/naloxon kombinációval végzett megfelelő indukciós szakasz, illetve már klinikailag stabilak a buprenorfin- vagy buprenorfin/naloxon-kezelés mellett (lásd 4.2 pont).

Légzésdepresszió és központi idegrendszeri depresszió

A buprenorfin alkalmazása mellett számos esetben jelentettek légzésdepresszió miatt bekövetkezett halálesetet, különösen, ha a buprenorfin benzodiazepinokkal együtt alkalmazták (lásd 4.5 pont), vagy ha a buprenorfin nem az alkalmazási előírás szerint alkalmazták. Haláleseteket buprenorfin és más depresszánsok, például alkohol, gabapentinoidok (például pregabalin és gabapentin) (lásd 4.5 pont) vagy egyéb opioidok egyidejű alkalmazásával kapcsolatban is jelentettek. Ha olyan, nem opioidfüggő személy kap buprenorfin, akinél nem alakult ki tolerancia az opioidok hatásaival szemben, potenciálisan végzetes légzésdepresszió léphet fel.

A készítmény fokozott körültekintéssel alkalmazandó asztmás vagy légzési elégtelenségben (például krónikus obstruktív tüdőbetegségben, cor pulmonaléban, a légzési rezerv csökkenésében, hypoxiában, hypercapniában, előzetesen fennálló légzésdepresszióban vagy kyphoscoliosisban [gerincferdülés okozta esetleges nehézlézés]) szenvedő betegeknél.

A buprenorfin álmoságot okozhat, különösen alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal (például nyugtatókkal, szedatívumokkal vagy hipnotikumokkal) együtt alkalmazva (lásd 4.5 pont).

A Sixmo-terápia megkezdése előtt ellenőrizni kell a beteg kórelőzményét és kezelési előzményeit, a nem opioid típusú pszichoaktív szerek használatát is beleértve, hogy a Sixmo-kezelés megkezdése biztonságos legyen.

Hepatitis és májbetegségek

A buprenorfin hatóanyag opioid-dependens kábítószerfüggőknél történő alkalmazása kapcsán akut májkárosodás eseteit jelentették (köztük végzetes kimenetelű eseteket) klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő mellékhatásokról szóló jelentésekben, lásd 4.8 pont. Az eltérések az átmeneti, tünetmentes hepaticus transzaminázszint emelkedéstől a májelégtelenséggel, májnekrózissal, hepatorenalis szindrómával, hepaticus encephalopathiával és halállal járó esetekig terjedtek. Sok esetben az előzetesen fennálló májkárosodásnak (genetikai betegség, májenzim eltérések, hepatitis B- vagy C-vírusfertőzés, alkoholabúzus, anorexia, más, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazása) és a fennálló injekciós droghasználatnak oki vagy közreműködői szerepe lehet. A Sixmo felírása előtt és a kezelés során ezeket a fennálló tényezőket – a vírushepatitis szerológiai státusz megerősítését is beleértve – figyelembe kell venni. Májbetegség gyanúja esetén a májfunkció meghatározása szükséges, valamint mérlegelni kell, hogy szükséges-e a Sixmo-kezelés abbahagyása. A kezelés folytatása esetén a májfunkciót szorosan monitorozni kell.

Májkárosodás

A buprenorfin nagymértékben metabolizálódik a májban. Egy nyelvalatti buprenorfinnal végzett farmakokinetikai vizsgálatban megállapították, hogy közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél magasabb a buprenorfin plazmakoncentrációja és hosszabb a felezési ideje, enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél azonban ez nem figyelhető meg (lásd 5.2 pont). Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegnél ellenőrizni kell a buprenorfin emelkedett koncentrációja okozta toxicitásra, illetve túladagolásra jellemző panaszok és tünetek előfordulását (lásd 4.2 pont). A Sixmo súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Akut fájdalom kezelése a terápia alatt

A Sixmo-kezelés alatt adódhatnak olyan helyzetek, amikor a betegeknél akut fájdalmat kell kezelni vagy anesztézia szükséges. Hacsak lehetséges, ezeket a betegeket nem opioid típusú fájdalomcsillapítókkal kell kezelni. A fájdalomcsillapítás céljából opioid-kezelést igénylő betegek nagy affinitású teljes opioid agonista fájdalomcsillapítóval kezelhetők egészségügyi szakember felügyelete alatt, különös figyelmet fordítva a légzésfunkcióra. A fájdalomcsillapító hatás eléréséhez nagyobb dózisokra lehet szükség. Ezért opioid alkalmazása mellett nagyobb a toxicitási potenciál. Amennyiben anesztézia részeként szükséges az opioid-kezelés, a beteget az anesztéziás ellátás keretében folyamatosan monitorozniuk kell olyan személyeknek, akik a műtéti vagy diagnosztikai beavatkozás lefolytatásában nem vesznek részt. Az opioid-kezelést az anesztetikumok alkalmazásában, valamint az erős hatású opioidok okozta légzőrendszeri hatások kezelésében, különösen az átjárható légutak biztosításában és fenntartásában, valamint az asszisztált lélegeztetésben jártas egészségügyi szakembernek kell biztosítania.

Vesekárosodás

A vesén át történő ürülés elhúzódhat, mivel a beadott dózis 30%-a a vesén keresztül ürül. Veseelégtelenségben szenvedő betegek szervezetében a buprenorfin metabolitjai felhalmozódnak. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek kezelésekor óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4 enzimet gátló gyógyszerek a buprenorfin koncentrációjának emelkedését idézhetik elő. A Sixmo-kezelésben részesülő betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitásra jellemző tüneteket, ha egyidejűleg erős hatású CYP3A4-inhibitorral (például proteáz-inhibitorok, mint a ritonavir, a nelfinavir vagy az indinavir, vagy azol típusú antifungális szerek, mint a ketokonazol vagy az itrakonazol vagy makrolid antibiotikumok) kezelik őket. A Sixmo-kezelés megkezdése előtt az egészségügyi szakembernek ellenőriznie kell a beteg alkalmasságának meghatározásához, hogy a beteg kórelőzményében szerepel-e CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Az opioidok alkalmazására vonatkozó általános óvintézkedések

Járóbetegeknél az opioidok orthostaticus hypotoniát okozhatnak.

Az opioidok az agy-gerincvelői folyadék nyomásának fokozódását idézhetik elő, ami görcsrohamokat okozhat, ezért az opioidok alkalmazása fokozott körültekintést igényel fejsérülést szenvedett betegeknél, intracranialis elváltozások esetén, egyéb olyan esetekben, amikor az agy-gerincvelői folyadék nyomása emelkedett lehet, vagy ha a beteg kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek. Az opioidokat fokozott körültekintéssel kell alkalmazni hypotoniában, prostata hypertrophiában vagy húgycsőszűkületben szenvedő betegeknél.

Az opioidok által kiváltott miosis, tudati szint változás vagy betegség tüneteként jelentkező fájdalomérzékelésben bekövetkező változások befolyásolhatják a beteg értékelését vagy elfedhetik a diagnózist, illetve egy kísérőbetegség klinikai lefolyását.

Az opioidokat óvatosan kell alkalmazni myxoedemában, hypothyreosisban vagy mellékvesekéreg-elégtelenségben (pl. Addison-kórban) szenvedő betegeknél.

Kimutatták, hogy opioidok hatására emelkedik az intracholedochalis nyomás, ezért az epeutak működési zavarában szenvedő betegeknél óvatosan alkalmazandók.

Az opioidokat óvatosan kell alkalmazni idős vagy legyengült betegeknél.

Morfinnal szerzett tapasztalatok alapján a monoamin-oxidáz-inhibitorok (MAO-gátlók) egyidejű alkalmazása az opioidok hatásának felerősödését okozhatja (lásd 4.5 pont).

Szerotonin-szindróma

A(z) Sixmo és más szerotonerg szerek, például a MAO-gátlók, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), a szerotonin-norepinefrin visszavételgátlók (SNRI-k) vagy a triciklusos antidepresszánsok egyidejű alkalmazása szerotonin-szindrómát okozhat, ami potenciálisan életveszélyes állapot (lásd 4.5 pont).

Ha klinikailag indokolt más szerotonerg szerek egyidejű alkalmazása, ajánlott a beteg gondos megfigyelése, különösen a kezelés megkezdésekor és minden dóziszemeléskor.

A szerotonin-szindróma tünetei közé tartozhatnak a mentális állapot változásai, a vegetatív labilitás, neuromuscularis rendellenességek és/vagy gastrointestinalis tünetek.

Amennyiben szerotonin-szindróma gyanúja merül fel, a tünetek súlyosságától függően mérlegelni kell a dózis csökkentését vagy a kezelés leállítását.

Bőr

A Sixmo óvatosan alkalmazandó azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében kötőszöveti betegség (például scleroderma) vagy visszatérő meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* fertőzések szerepelnek. A Sixmo ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében keloid vagy hypertrophiás hegképződés szerepel a Sixmo beültetésének tervezett helyén, mivel nehézségekbe ütközhet az implantátum eltávolítása (lásd 4.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Sixmo-val kapcsolatban interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A buprenorfin nem alkalmazható együtt:

- Opioid antagonisták: a naltrexon és a nalmeftin képesek a buprenorfin farmakológiai hatásait blokkolni. A buprenorfin-kezelés alatti egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt a potenciálisan veszélyes kölcsönhatás miatt, ami hirtelen kialakuló, tartós és kifejezett opioidmegvonási tüneteket válthat ki (lásd 4.3 pont).
- Alkoholos italokkal vagy alkoholt tartalmazó gyógyszerekkel, mivel az alkohol fokozza a buprenorfin szedatív hatását. A Sixmo akut alkoholizmusban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A buprenorfin az alábbiakkal együtt adva körültekintéssel alkalmazandó:

- Benzodiazepinek: Ez a kombináció a központi eredetű légzésdepresszió miatt bekövetkező halálhoz vezethet. Ezért az adagokat korlátozni kell, és helytelen használat kockázata esetén ezt

a kombinációt kerülni kell. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy rendkívül veszélyes, ha a készítmény alkalmazása alatt nem orvos által rendelt benzodiazepineket adnak be maguknak, és ugyancsak fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy csak az orvosuk által előírt módon alkalmazzanak a készítménnyel egyidejűleg benzodiazepineket (lásd 4.4 pont).

- Gabapentinoidok: Ez a kombináció légzésdepresszió miatt bekövetkező halálhoz vezethet. Ezért az adagolást szorosan monitorozni kell, és helytelen használat kockázata esetén ezt a kombinációt kerülni kell. A betegeknek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy csak az orvosuk által előírt módon alkalmazzanak a készítménnyel egyidejűleg gabapentinoidokat (például pregabalint és gabapentint) (lásd 4.4 pont).
- Központi idegrendszeri depressziót okozó egyéb szerek: Egyéb opioid származékok (pl. metadon, analgetikumok és köhögéscsillapítók), bizonyos antidepresszánsok, szedatív H1-receptor antagonisták, barbiturátok, a benzodiazepinen kívüli egyéb anxiolitikumok, neuroleptikumok, klonidin és rokon vegyületek: ezek a kombinációk fokozzák a központi idegrendszeri depressziót. A csökkent éberségi szint veszélyessé teheti a gépjárművezetést és a gépek kezelését (lásd 4.7 pont).
- Opioid fájdalomcsillapítók: Buprenorfinnal kezelt betegeknél nehézségekbe ütközhet a megfelelő fájdalomcsillapítás elérése teljes opioid agonista alkalmazásakor. Ezért fennáll a teljes agonista túladagolásának lehetősége, főleg, amikor megpróbálják leküzdeni a buprenorfin parcinális agnosta hatásait, vagy amikor a buprenorfin plazmakoncentrációja csökken (lásd 4.4 pont).
- CYP3A4-inhibitorok és -induktorok: A buprenorfin elsősorban a CYP3A4 enzim metabolizálja norbuprenorfiná, ezért amikor a buprenorfin a CYP3A4 enzim aktivitását befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, potenciális kölcsönhatások léphetnek fel. A CYP3A4-inhibitorok gátolhatják a buprenorfin metabolizmusát, a buprenorfin és a norbuprenorfin emelkedett C_{max} - és AUC-értékét eredményezve. A CYP-inhibitorokkal (például ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomicin, klaritromicin, nefinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodaron, amprenavir, foszamprenavir, aprepitant, flukonazol, eritromicin és grépfrútlé) kezelt betegeknél monitorozni kell a toxicitásra, illetve túladagolásra jellemző jelek és tünetek (miosis, ajakcyanosis, szedáció, bradycardia, hypotensio, légzésdepresszió) előfordulását. Amennyiben toxicitás vagy túladagolás tünetei figyelhetők meg, az implantátumokat el kell távolítani, és a beteget olyan gyógyszerre kell átállítani, amely lehetővé teszi a dózismódosítást.
- A CYP3A4-induktorok (például fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin, rifampin) a buprenorfin norbuprenorfinná történő fokozott metabolizációja miatt csökkenteni képesek a buprenorfin plazmakoncentrációját.
- Monoamin-oxidáz-inhibitorok (MAO-gátlók): Morfínnal szerzett tapasztalatok alapján az opioidok hatásának felerősödését okozhatják.
- Szerotonerg gyógyszerek, például a MAO-gátlók, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), a szerotonin-norepinefrin visszavételgátlók (SNRI-k) vagy a triciklusos antidepresszánsok, ugyanis ekkor fokozódik a potenciálisan életveszélyes állapotot jelentő szerotonin-szindróma kockázata (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A buprenorfin terhesség során történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A terhesség vége felé a buprenorfin légzésdepressziót válthat ki az újszülöttnél, még rövid időtartamú adagolást követően is. A terhesség utolsó három hónapjában a buprenorfin hosszú távú adagolása megvonási szindrómát (például izom-hypertoniát, neonatalis tremort, neonatalis agitációt, myoclonust vagy convulsiót) okozhat az újszülöttnél. Ez a tünetegyüttes enyhébb és elhúzódóbb lehet, mint amit a rövid hatású teljes μ -opioid-agonisták okoznak. A tünetegyüttes jelentkezése rendszerint a születés után néhány órától néhány napig húzódhat. A tünetegyüttes jellege az anya droghasználati előzményeitől függően változó lehet.

A buprenorfin hosszú felezési ideje miatt az újszülöttnél kialakuló légzésdepresszió vagy megvonási szindróma kockázatának elkerülése érdekében a terhesség végén meg kell fontolni az újszülött néhány napig tartó megfigyelését.

A Sixmo terhes nők számára a rugalmas dózisemelések lehetőségének hiánya, valamint a terhesség alatt megnövekedett dózisz igény miatt nem tekinthető optimális kezelési lehetőségnek, ezért terhes nőknél nem szabad Sixmo-kezelést megkezdeni. A Sixmo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ha a Sixmo-kezelés alatt teherbe esik a beteg, akkor a betegre nézve fennálló előnyt mérlegelni kell a magzatra nézve fennálló kockázattal szemben. Ebben az élethelyzetben általában más buprenorfin kezelések/készítmények alkalmazása tekinthető alkalmasabbnak.

Szoptatás

A buprenorfin és metabolitjai oly mértékben választódnak ki a humán anyatejbe, hogy valószínűleg hatással vannak az újszülött gyermekre/csecsemőre. Ezért a Sixmo alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A buprenorfin humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok vagy korlátozott adatok állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A buprenorfin befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, és a potenciálisan veszélyes tevékenységekhez, például a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges mentális vagy fizikális képességek hanyatlását okozhatja. Ez a készítmény szédülést, aluszékonyságot vagy szedációt idézhet elő, különösen a kezelés megkezdésekor.

A Sixmo beültetése után a buprenorfin plazmakoncentrációja az első 24-48 órában a legmagasabb. A betegek különösen aluszékonyságot tapasztalhatnak a subcutan beültetés után egy hétig, ezért fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy ebben az időszakban a gépjárművezetéssel, illetve a veszélyes gépek kezelésével óvatosak legyenek. A gépjárművezetés vagy a veszélyes gépek kezelésének megkezdése előtt a betegeknek kellően meg kell győződniük arról, hogy a Sixmo nem befolyásolja károsan az ilyen tevékenységek végzésére való képességüket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A gyógyszer mellékhatásokat aszerint osztályozták, hogy azok az implantációval összefüggésben léptek-e fel vagy attól függetlenül.

A Sixmo-val végzett klinikai vizsgálatok során a fejfájás (5,8%), a székrekedés (5,5%) és az insomni (3,9%) voltak a leggyakoribb, nem az implantációval összefüggő mellékhatások. Ezek a buprenorfin gyakori mellékhatásai.

A kettős vak vizsgálatokban a betegek 25,9%-ánál, míg a kiterjesztett vizsgálatokban a betegek 14,1% lépett fel az implantátum helyével összefüggő gyakori mellékhatás, mint például az implantátum helyén jelentkező fájdalom, viszketés, haematoma, vérzés, erythema és hegesezés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A buprenorfinnal, köztük a Sixmo-val végzett klinikai vizsgálatokban jelentett, illetve a forgalomba hozatal utáni adatokból származó mellékhatások felsorolása az 1. táblázatban található. A mellékhatások bemutatása MedDRA szervrendszer, preferált kifejezés és gyakoriság szerint történt. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka

(< 1/10 000); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A mellékhatások felsorolása szervrendszer szerint

Szervrendszer	Gyakoriság	Nemkívánatos hatások, mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	gyakori	vírusfertőzés, bronchitis**, fertőzés**, influenza**, pharyngitis**, rhinitis**
	nem gyakori	cellulitis, bőrfertőzés, peritonsillaris tályog, pustularis bőркиütés, húgyúti fertőzés, vulvovaginalis gombás fertőzés, az implantátum helyén jelentkező fertőzés*, az implantátum helyén jelentkező tályog*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	lymphadenopathia, neutropenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	gyakori	csökkent étvágy
	nem gyakori	kóros testtömeg-gyarapodás, dehydratio, fokozott étvágy
Pszichiátriai kórképek	gyakori	insomnia, szorongás, ellenséges viselkedés**, idegesség**, paranoia**
	nem gyakori	depresszió, csökkent libido, alvászavar, apathia, euphorias hangulat, csökkent orgazmus érzés, nyugtalanság, ingerlékenység, gyógyszerfüggőség***, agitatio***, kóros gondolkodás***
Idegrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	fejfájás, szédülés, aluszékonyság, hypertonia**, syncope**
	nem gyakori	hypoaesthesia, migrén, csökkent tudati szint, hypersomnia, paraesthesia, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	gyakori	mydriasis**
	nem gyakori	szemvéladékozás, könnyelválasztási zavar, homályos látás
	gyakori	palpitatio**

Szervrendszer	Gyakoriság	Nemkívánatos hatások, mellékhatások
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	nem gyakori	pitvari flutter, bradycardia
Érbetegségek és tünetek	gyakori	kipirulás, vasodilatatio**, hypertonia**
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	gyakori	köhögés**, dyspnoe**
	nem gyakori	légzésdepresszió, ásítózás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	székrekedés, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, emésztőrendszeri tünetek**, fogbetegség**
	nem gyakori	szájszárazság, dyspepsia, flatulencia, haematochezia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	hyperhidrosis
	nem gyakori	hideg veríték, száraz bőr, kiütés, bőrelváltozás, ecchymosis*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	gyakori	csontfájdalom**, myalgia**
	nem gyakori	izomgörcsök, végtagi diszkomfort, musculoskeletalis fájdalom, nyakfájás, végtagfájdalom, temporomandibularis ízület szindróma, arthralgia***
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	nem gyakori	a vizeletürítés nehézkes megindulása, sürgető vizeleti inger, pollakisuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	nem gyakori	dysmenorrhoea, erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	gyakori	fáradékonyság, hidegrázás, gyengeség, fájdalom, az implantáció helyén jelentkező haematoma*, az implantáció helyén jelentkező fájdalom*, az implantáció helyén jelentkező pruritus*, az implantáció helyén jelentkező vérzés*, az implantáció helyén jelentkező erythema*, az implantáció helyén jelentkező heg*, mellkasi fájdalom**, rossz közérzet***, megvonási szindróma***

Szervrendszer	Gyakoriság	Nemkívánatos hatások, mellékhatások
	nem gyakori	perifériás oedema, diszkomfort, arc-oedema, fázás, láz, duzzanat, az implantáció helyén jelentkező oedema*, az implantáció helyén jelentkező reakció*, az implantátum kilökődése*, károsodott sebgyógyulás*, az implantáció helyén jelentkező paraesthesia*, az implantáció helyén jelentkező bőrkiütés*, hegesedés*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint
	nem gyakori	emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, testtömeg-csökkenés, a vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje, a vér emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szintje, testtömeg-növekedés, a vér csökkent alkalikus foszfatáz-szintje, emelkedett amilázszint, a vér emelkedett bikarbonátszintje, a vér emelkedett bilirubinszintje, a vér csökkent koleszterinszintje, emelkedett vércukorszint, csökkent haematocrit, csökkent hemoglobinszint, emelkedett lipázszint, csökkent lymphocytaszám, emelkedett átlagos vörösvértest hemoglobin-koncentráció, kóros átlagos vörösvértest térfogat, emelkedett monocytaszám, emelkedett neutrophilszám, csökkent thrombocytaszám, csökkent vörösvértestszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gyakori	a beavatkozás során jelentkező fájdalom*, a beavatkozás helyén jelentkező reakció*
	nem gyakori	beavatkozás utáni szövődmény (*), contusio (*), sebszétválás*, az implantátum elvándorlása***, az implantátum törése***

* Az implantáció helyén jelentkező gyógyszer mellékhatás

(*) Az implantáció helyével összefüggő és attól független mellékhatásként is megfigyelték

** Egyéb engedélyezett buprenorfin tartalmú gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban jelentették

*** Csak a forgalomba hozatal utáni adatok

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Az implantátumok beültetéséből és eltávolításából eredő súlyos szövődmények kockázata

Az implantátumok helytelen beültetése ritkán előforduló, de súlyos szövődmények kialakulásához vezethet, köztük idegkárosodáshoz, valamint az eszköz elvándorlásához, ami embóliát és halált okozhat (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követő időszakban 2 olyan esetet jelentettek, amikor az implantátumok helyileg elvándoroltak a beültetés helyéről. A klinikai vizsgálatokban kezelt 3 betegnél és a forgalomba hozatalt követően kezelt 1 betegnél az implantátumok, illetve darabjaik helyét nem lehetett meghatározni, ezért a kezelés végén nem távolították el azokat. Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal utáni adatok alapján 7 esetben figyelték meg az implantátum törését (azaz mellékhatáshoz társuló törést).

A kilökődés kockázata

A helytelen beültetés vagy fertőzések kialakulása protrusióhoz vagy kilökődéshez vezethet. A Sixmo-val végzett klinikai vizsgálatokban néhány esetben jelentették az implantátumok protrusióját vagy kilökődését, ami főként a nem megfelelő beültetési technikának volt tulajdonítható (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az akut buprenorfin túladagolás megnyilvánulási formái közé tartozik a túhegy pupilla, a szedáció, a hypotonia, a légzésdepresszió és a halál.

Kezelés

A legfontosabb szempontok a beteg állapotának stabilizálása és a légútvédelem, valamint szükség esetén asszisztált lélegeztetés biztosítása. A keringési sokk és a pulmonalis oedema kezelésére indokolt esetben szupportív intézkedésekről (beleértve az oxigén és vazopresszorok adását) kell gondoskodni. A szívmegállás és az arhythmia kezelésére emeltszintű újraélesztési technikákat igényel.

Az opioid-antagonista naloxon az opioid-túladagolásból eredő légzésdepresszió specifikus antidotuma. A naloxon hasznos lehet a buprenorfin-túladagolás kezelésére. A szokásosnál magasabb dózisokra és ismételt alkalmazásra lehet szükség.

Amennyiben a buprenorfin egyébként központi idegrendszeri gátló gyógyszerekkel, CYP3A4-inhibitorokkal, egyéb opioidokkal együtt, illetve májkárosodott betegeknél alkalmazzák, az egészségügyi szakembereknek figyelembe kell vennie a buprenorfin potenciális szerepét és járulékos hatását, amikor meghatározza, hogy szükséges-e az implantátumok eltávolítása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszerre ható egyéb gyógyszerek, opioid-függőségben használt gyógyszerek, ATC kód: N07BC01

Hatásmechanizmus

A buprenorfin egy parciális opioid agonista/antagonista, amely az agy μ (mú) és κ (kappa) opioid receptoraihoz kötődik. Az opioid fenntartó kezelésben kifejtett hatása annak tulajdonítható, hogy a μ -receptorokon lassú, reverzibilis hatást fejt ki, ami hosszabb időn át minimálisra csökkenti a beteg egyéb opioid szer igényét.

Opioidfüggő betegek bevonásával végzett klinikai farmakológiai vizsgálatok során a buprenorfin számos farmakodinámiás és biztonságossági paraméter tekintetében plafoneffektust mutatott. Viszonylag széles terápiás ablakkal rendelkezik részleges agonista/antagonista tulajdonságai következtében, melyek csökkentik a cardiovascularis funkcióra és a légzőrendszer működésére gyakorolt gátló hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A buprenorfin-implantátumok biztonságosságát és hatásosságát 3 kettős vak, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekbe összesen 309 beteget vontak be, akiket legfeljebb 6 hónapot át (1 implantátum ciklus) kezeltek Sixmo-val. A 309 beteg közül 107 beteget kiterjesztett vizsgálatokban további 6 hónapon át (vagyis 2 implantátum cikluson át) kezeltek.

A hatásosság igazolása elsősorban a PRO-814 jelű randomizált, kettős vak, aktív kontrollos III. fázisú vizsgálaton alapul, amelyet olyan felnőtt betegek bevonásával végeztek, akiknél az opioidfüggőség tekintetében teljesültek a DSM-IV-TR kritériumok, és akik nyelvalatti buprenorfin alkalmazása mellett klinikailag stabil állapotúak voltak. Ebben a vizsgálatban a betegek körülbelül 75%-a számolt be vényköteles opioidok alkalmazásáról elsődleges opioid-abúzusként, és a betegek 21%-a számolt be heroinhasználatról elsődleges opioid-abúzusként. Az implantátum viselésének időtartama 24 hét volt. A vizsgálatba 84 beteget vontak be a Sixmo-csoportba és 89 beteget a nyelvalatti buprenorfin-csoportba. A medián életkor (tartomány) 36 (21-63 év) volt a Sixmo-csoportban és 37 (22-64 év) a nyelvalatti buprenorfin-csoportban. Ebben a kettős vak és a gyógyszerformára nézve is kettő vak („double dummy”) vizsgálatban azokat a betegeket, akik nyelvalatti buprenorfin legfeljebb napi 8 mg-os fenntartó adagjait alkalmazták, átállították 4 db Sixmo implantátum viselésére (és naponta alkalmazott nyelvalatti placebo) vagy legfeljebb napi 8 mg-os nyelvalatti buprenorfin alkalmazására (és 4 placebo implantátum viselésére). Az elsődleges végpont a reszponderek aránya volt, akik közé a meghatározás szerint azok a betegek tartoztak, akiknél a vizeletvizsgálati eredmények és a beteg által közölt információk együttese alapján a 6 hónap alatt legfeljebb 2 hónapban volt bizonyítható az illegális opioid használat. Ezt a végpontot a vizsgált javallatban klinikailag relevánsnak tekintették. Igazolták a Sixmo legalább egyenértékű hatását (non-inferioritását) a nyelvalatti buprenorfinhoz képest, ugyanis a reszponderek aránya 87,6% volt a nyelvalatti buprenorfin-csoportban és 96,4% a Sixmo-csoportban. Továbbá a non-inferioritás igazolása után a Sixmo előnyösebb hatását (szuperioritását) is vizsgálták és igazolták a nyelvalatti buprenorfinhoz képest ($p = 0,034$). A kezeléshez való adherencia magas, 96,4% volt a vizsgálatot teljesítő betegeknél a Sixmo-csoportban, és 94,4% a nyelvalatti buprenorfin alkalmazó csoportban.

Két további randomizált, kettős vak, placebo kontrollos III. fázisú vizsgálat szolgáltató alátámasztó adatokat a hatásosságról és a farmakokinetikáról (PRO-805 és PRO-806 vizsgálat). Mindkét vizsgálatban olyan opioidfüggő felnőtt betegeket kezeltek 24 héten át 4 db Sixmo vagy 4 db placebo implantátummal, akik újonnan kezdték meg a buprenorfin-kezelését. Azok a betegek, akiknél a 4 implantátumos dózissal végzett kezelés nem volt kielégítő, kaphattak egy ötödik implantátumot. A PRO-806 vizsgálat egy nyílt komparátor kart tartalmazott, amelyben nyelvalatti buprenorfin (12-16 mg/nap) kezelést alkalmaztak. A betegek előre meghatározott kritériumok szerint az összes csoportban alkalmazhattak kiegészítő nyelvalatti buprenorfin a potenciális megvonási tünetek/sóvárgás leküzdésére.

Az alábbiakban található a vizsgálatokban részt vett betegek jellemzőinek ismertetése.

2. táblázat: A betegek jellemzői a PRO-805 és a PRO-806 vizsgálatban

	PRO-805 vizsgálat		PRO-806 vizsgálat		
	Sixmo N = 108	Placebo N = 55	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Nyelvalatti buprenorfin N = 119
Medián életkor (tartomány), év	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Elsődleges opioid abúzus, n (%)					
Heroin	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Vényhez kötött opioidok	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* Egy beteg esetében (0,8%) az elsődleges opioid abúzus „egyéb szer” volt.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban azon vizeletminták százalékos arányának kumulatív eloszlási függvénye (cumulative distribution function, CDF) volt, amelyek negatív eredményt adtak illegális opioidokra (hetente háromszori vizelet toxikológiai vizsgálattal és a beteg által az opioid használatra vonatkozóan megadott információk alapján értékelve).

A PRO-805 vizsgálatban az elsődleges végpont azon vizeletminták százalékos arányának CDF-e volt, amelyek az 1-16. héten illegális opioidokra negatívak voltak, másodlagos végpontként pedig a 17-24. héten tapasztalt CDF-t értékelték.

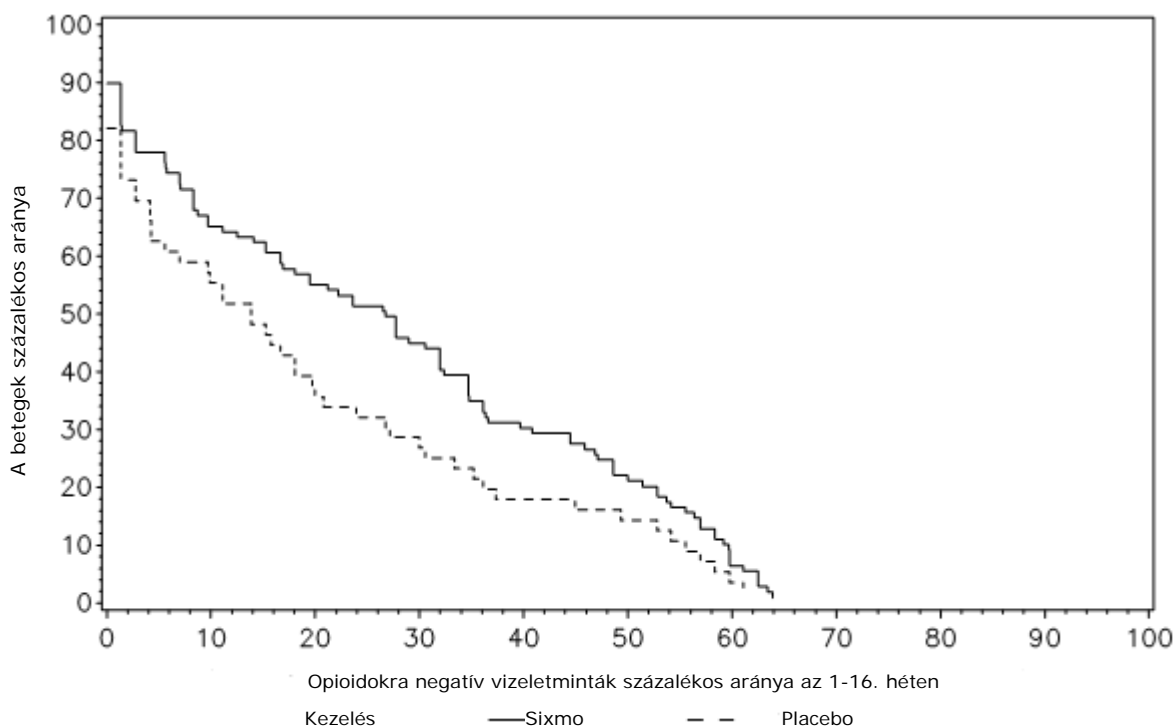
3. táblázat: Az opioidokra negatív vizeletminták százalékos aránya az 1-16. héten és a 17-24. héten a PRO-805 vizsgálatban (ITT)

Negatív eredmények százalékos aránya	Sixmo N = 108	Placebo N = 55
1-16. hét		
Átlag (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
Az átlag konfidencia intervalluma	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Medián (tartomány)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
17-24. hét		
Átlag (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
Az átlag konfidencia intervalluma	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Medián (tartomány)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

CI = konfidencia-intervallum, ITT = kezelésbe bevont (intent-to-treat) populáció, N = vizsgálati alanyok száma, SE = standard hiba (standard error)

A CDF elemzése során (1-16. hét) statisztikailag szignifikáns különbséget észleltek a kezelések között (p = 0,0361), amely a Sixmo előnyét mutatta.

1. ábra: Az opioidokra negatív vizeletminták százalékos arányának kumulatív eloszlási függvénye az 1-16. héten, PRO-805 vizsgálat (ITT)



ITT = kezelésbe bevont („intent-to-treat”)

A vizelet toxikológiai vizsgálatok között nem szerepelt a buprenorfin meghatározás.

A PRO-806 vizsgálatban két együttes elsődleges végpontot értékelték, mégpedig az 1-24. héten illegális opioidokra negatív vizeletminták százalékos arányának CDF-ét a Sixmo- és a placebo-csoportban (1. együttes elsődleges végpont), valamint az 1-24. héten illegális opioidokra negatív vizeletminták százalékos arányának CDF-ét a Sixmo- és a placebo-csoportban, ahol a hiányzó adatokat az illegális droghasználatra vonatkozóan a beteg által megadott adatokkal pótolták (2. együttes elsődleges végpont).

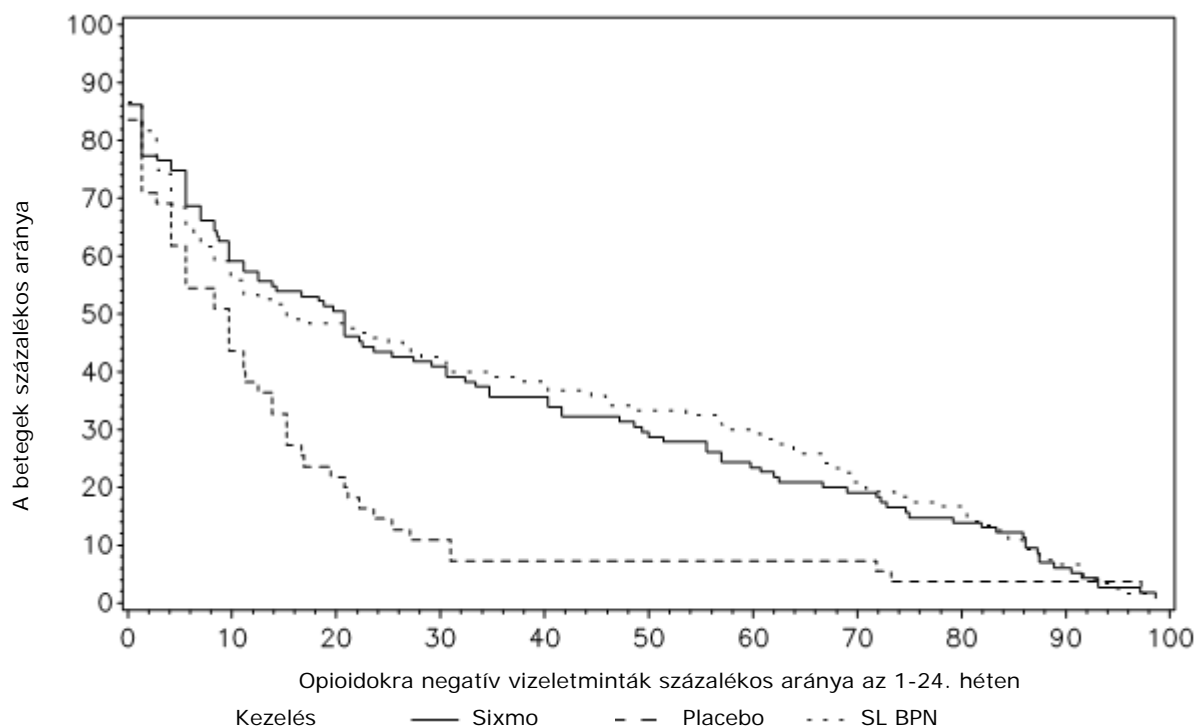
4. táblázat: Az opioidokra negatív vizeletminták százalékos aránya az 1-24. héten a PRO-806 vizsgálatban (ITT)

Negatív eredmények százalékos aránya	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Nyelvalatti buprenorfin N = 119
Átlag (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
Az átlag konfidencia intervalluma	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Medián (tartomány)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

CI = konfidencia-intervallum, ITT = kezelésbe bevont (intent-to-treat) populáció, N = vizsgálati alanyok száma, SE = standard hiba (standard error)

A CDF (1. együttes végpont) elemzése során statisztikailag szignifikáns különbséget észleltek a kezelések között ($p < 0,0001$), amely a Sixmo előnyét mutatta.

2. ábra: Az opioidokra negatív vizeletminták százalékos arányának kumulatív eloszlási függvénye az 1-24. héten (1. együttes végpont), PRO-806 vizsgálat (ITT populáció)



ITT = kezelésbe bevont („intent-to-treat”), SL BPN = nyelv alatti (sublingualis) buprenorfin
 A vizelet toxikológiai vizsgálatok között nem szerepelt a buprenorfin meghatározás.

A 2. együttes elsődleges végpontra vonatkozó CDF eredmények alapvetően megegyeztek az 1. végpont eredményeivel ($p < 0,0001$).

A PRO-806 vizsgálat egyik fő másodlagos végpontja azon vizeletminták arányainak különbsége volt, amelyek 24 héten át opioidokra negatívak voltak a Sixmo, illetve a nyelv alatti buprenorfin alkalmazása mellett. A nyílt komparátor kar alkalmazásának ellenére ez a végpont jelentősnek tekinthető, mivel vizelet toxikológiai vizsgálaton alapul. Ebben az elemzésben a buprenorfin-csoportban nagyon hasonló volt az opioid-negatív vizeletminták százalékos aránya a Sixmo-csoportban kapott eredményekhez (33% vs. 31%), és igazolták a Sixmo non-inferioritását a nyelv alatti buprenorfinhoz képest.

A PRO-805 vizsgálatban a Sixmo-val kezelt vizsgálati alanyok 62,0%-a, a PRO-806 vizsgálatban pedig 39,5%-a igényelte nyelv alatti buprenorfin alkalmazását. A Sixmo-val kezelt vizsgálati alanyoknál az átlagos heti adag 5,16 mg volt a PRO-805, és 3,16 mg a PRO-806 vizsgálatban, emellett viszonylag alacsony, a PRO-805 vizsgálatban 0,45, a PRO-806 vizsgálatban pedig 0,31 volt az egy hét alatti alkalmazás napjainak átlagos száma. A kiegészítő nyelv alatti buprenorfin igénylő vizsgálati alanyok aránya mindkét vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt a placebo-csoportban, mint a Sixmo-csoportban (a vizsgálati alanyok 90,9%-a a PRO-805 vizsgálatban és 66,7%-a a PRO-806 vizsgálatban, az egy hét alatti alkalmazás napjainak átlagos száma pedig 2,17 volt a PRO-805 vizsgálatban és 1,27 a PRO-806 vizsgálatban).

A kezelés megtartása a Sixmo-csoportokban nagy arányú volt, a PRO-805 vizsgálatban a betegek 65,7%-a, míg a PRO-806 vizsgálatban a betegek 64,0%-a fejezte be a vizsgálatot.

A betegek többségének (80% körül) mindkét vizsgálatban megfelelő volt a kezelése a 4 implantátummal, körülbelül 20%-uk igényelt dóziszemelés, amit egy ötödik implantátum beültetésével végeztek.

A beteg egy részénél a Sixmo implantátumok az eltávolítás során eltörtek. A törések előfordulási gyakorisága csökkent azokban a vizsgálatokban, amelyekben a jelenlegi technikát és oktatást alkalmazták. A törést a vizsgáló általában nem észlelte a betegre nézve biztonságossági problémaként.

5. táblázat: Az implantátum törése a Sixmo-val végzett kettős vak III. fázisú vizsgálatokban

	Jelenlegi technika és oktatás		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N = 99	Sixmo N = 78	Sixmo N = 82
Törött implantátumok száma (%)	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Törött implantátummal (implantátumokkal) rendelkező betegek száma (%)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N = azoknak a betegeknek a száma, akikről rendelkezésre állnak adatok.

Nem fehérbőrű populáció

A Sixmo nem fehérbőrű betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban a klinikai tapasztalat jelenleg korlátozott.

Gyermekek és serdülők

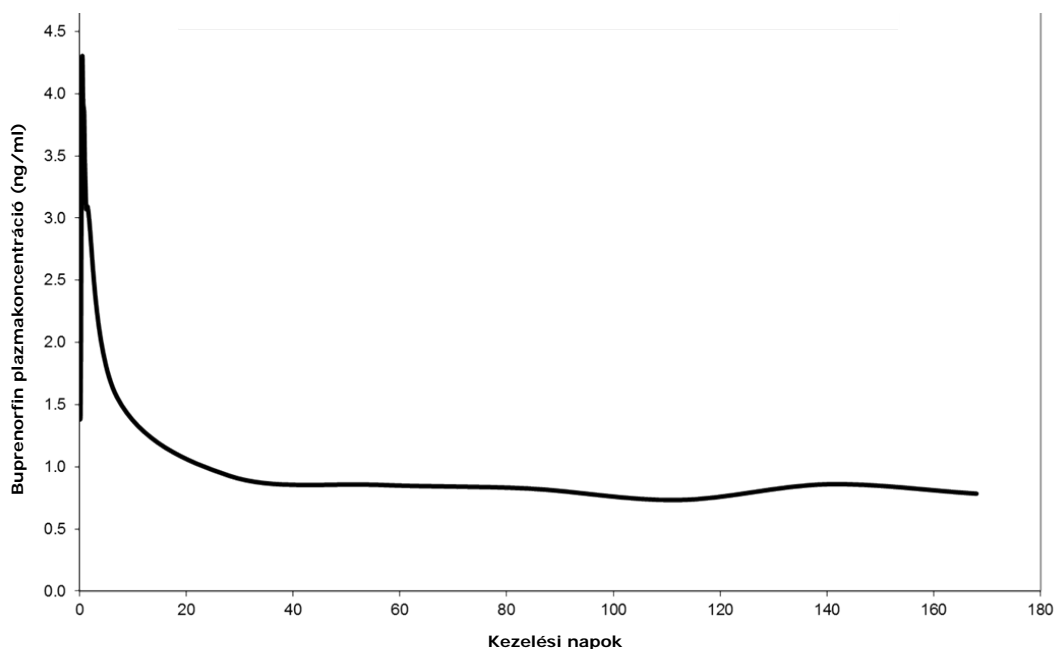
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Sixmo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől opioidfüggőség fenntartó kezelésében (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságokFelszívódás

A Sixmo farmakokinetikáját a TTP-400-02-01, a PRO-810, a PRO-805, a PRO-806, a PRO-807 és a PRO-811 vizsgálatban értékelték Sixmo-val kezelt opioidfüggő betegeknél. Az akut alkalmazást értékelő PRO-805, PRO-806, PRO-810 és TTP-400-02-01 vizsgálatba olyan, kezelésben korábban nem részesült felnőtt betegek léphettek be, akiknél közepes-súlyos fokú opioidfüggőség állt fenn. A betegek többségénél heroin volt az elődlegesen alkalmazott opioid. A Sixmo implantátum beültetését követően egy kezdeti buprenorfin csúcs volt megfigyelhető, és a medián t_{max} -t a beültetést követő 12 óra elteltével mérték. A kezdeti buprenorfin csúcs után a buprenorfin plazmakoncentrációja lassan csökkent, és körülbelül 4 hét elteltével érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. A buprenorfin átlagos dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja az összes klinikai vizsgálatban megegyező, körülbelül 0,5-1 ng/ml (a 4 implantátumos adag mellett) volt, és a 24 hetes kezelési időszak alatt körülbelül 20 héten át maradt fenn (a 4. héttől a 24. hétig). Dinamikus egyensúlyi állapotban kismértékű csökkenést is regisztráltak a buprenorfin-koncentrációban a 4. és a 24. hét között. A koncentrációk általában hasonlóak voltak a napi 8 mg nyelvalatti buprenorfin alkalmazása mellett tapasztalt buprenorfin völgykonzentrációkhoz.

A Sixmo beültetése után mért buprenorfin plazmakoncentrációkat a 3. ábra mutatja be. A 28. napig mért átlagos buprenorfin plazmakoncentrációk a PRO-810 relatív biohasznosulási vizsgálatból származnak (amelyben gyakori farmakokinetikai mintavétel történt), míg a 28. napot követő időszakban mért koncentrációk a PRO-805, PRO-806, PRO-807 és PRO-811 vizsgálatok összevont adatain alapulnak.

3. ábra: Buprenorfin plazmakoncentrációk a Sixmo beültetése után (a 28. napig mért koncentrációk a PRO-810 vizsgálatból származnak, míg a 28. napot követő időszakban mért koncentrációk a PRO-805, PRO-806, PRO-807 és PRO-811 vizsgálatok adatain alapulnak)



Eloszlás

A buprenorfin körülbelül 96%-ban kötődik fehérjékhez, elsősorban alfa- és béta-globulinhoz.

Biotranszformáció

A buprenorfin N-dealkiláció útján átalakul farmakológiailag aktív fő metabolitjává, norbuprenorfinná, majd glükuronidáción esik át. Először azt állapították meg, hogy a norbuprenorfinná történő átalakítást a CYP3A4 enzim végzi, későbbi vizsgálatok azonban a CYP2C8 enzim közreműködését is igazolták. A buprenorfin és a norbuprenorfin egyaránt további glükuronidáción eshet át, amelyet az UDP-glükuronil-transzferázok végeznek.

Elimináció

A buprenorfin tömeggyensúly vizsgálata a radiaktívan jelölt vegyület teljes visszanyerését igazolta az adag beadása után 11 napig gyűjtött vizeletből (30%) és székletből (69%). Csaknem a teljes adagot kiadta a buprenorfin, a norbuprenorfin és két azonosítatlan buprenorfin metabolit. A vizeletben a buprenorfin és a norbuprenorfin legnagyobb része konjugált formában volt megtalálható (buprenorfin: 1% szabad és 9,4% konjugált; norbuprenorfin: 2,7% szabad és 11% konjugált). A székletben a buprenorfinnak és norbuprenorfinnak csaknem teljes mennyisége szabad formában (buprenorfin: 33% szabad és 5% konjugált; norbuprenorfin: 21% szabad és 2% konjugált) van jelen.

A buprenorfin átlagos felezési ideje a plazmában 24 órától 48 óráig terjed.

Különleges populációk

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a Sixmo farmakokinetikájára nem vizsgálták.

A buprenorfin nagymértékben metabolizálódik a májban, és közepes, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél emelkedett plazmakoncentrációkat észleltek.

A Sixmo súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt.

Vesekárosodás

A buprenorfin teljes clearance-ében a vesén keresztüli kiválasztódás viszonylag kis szerepet játszik (körülbelül 30%), és a buprenorfin plazmakoncentrációja vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem volt emelkedett. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Sixmo dózisének módosítás nem szükséges.

Idősek

A Sixmo-val végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be 65 évnél idősebb betegeket, ezért a készítmény alkalmazása ebben a populációban nem javasolt. A buprenorfin hatásosságát és biztonságosságát 65 év feletti idős betegeknél nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy Sixmo-kivonatokon és etilén-vinil-acetát (EVA) placebo implantátumokon végzett standard genotoxicitási vizsgálat sorozat negatív eredményt adott. Szakirodalmi adatok alapján a buprenorfin nem rendelkezik genotoxikus tulajdonságokkal.

A buprenorfin klinikai alkalmazása alapján karcinogenitás gyanúja nem merül fel.

A buprenorfin hímek és nőtények termékenységre gyakorolt potenciális hatásáról publikált adatok nem állnak rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak.

Amikor vemhes patkányoknak ozmotikus minipumpán keresztül a gesztáció 7. napjától kezdve buprenorfin adagoltak, az anyai táplálék- és vízfogyasztás a gesztáció 7-20. napján csökkent volt. A buprenorfin-csoportokban a mortalitási index jelentős mértékben megnövekedett. Nagyobb gyakorisággal fordult elő az embrió felszívódása, és növekedett a halvaszületések száma. A megszületett utódoknál a kontrollokhoz képest alacsonyabb testtömeg tendenciáját észlelték az 1. posztnatális napon. Azoknak a kölyköknek, amelyek csak a prenatális időszakban voltak buprenorfinnak kitéve, a kontrollokéhoz hasonló volt a testtömegük az első 3 posztnatális héten. Ugyanakkor posztnatális opioid-expozíció esetén a kölyköknél jelentős testtömeg-csökkenés volt tapasztalható. A maternális buprenorfin-expozíció fokozta a perinatális mortalitást, és bizonyos fejlődési mérföldkövek későbbi elérését idézte elő újszülött patkányoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Etilén-vinil-acetát kopolimer

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Mindegyik implantátum egyenként, lehúzható PET/LDPE/Al/LDPE laminált fóliatásakba van csomagolva.

Implantátumkészlet: 4 db implantátum 1 applikátorral

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az eltávolított implantátum jelentős mennyiségű maradék buprenorfint tartalmaz.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1369/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Sixmo összes tagországban történő forgalmazásának megkezdése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatóságokkal az oktatóanyag tartalmáról és formátumáról, beleértve a médiában megjelenő közleményekről, a terjesztés módjáról, valamint a program minden egyéb aspektusáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodik róla, hogy azon tagállamokban, ahol a Sixmo-t forgalomba hozzák, a Sixmo subcutan (s.c.) implantátumot várhatóan beültető/eltávolító orvosok részére oktatást tart azzal a céllal, hogy megelőzze/minimálisra csökkentse az implantátum protrúziója/(spontán) kilökődése fontos azonosított kockázatot, valamint a beültetés/eltávolítás alatti ideg- és érkárosodás, illetve az (elmozdulás és) elvándorlás/elmaradó (részleges) beültetés fontos potenciális kockázatot.

Az Alkalmazási előírás mellé biztosított orvosi oktató programnak oktatási diasorokat és a Sixmo műtéti beültetésének és eltávolításának részletes, személyes, lépésenkénti leírását és valós bemutatását kell tartalmaznia. Az orvosokat tájékoztatni kell az eljárás kockázatairól és szövődményeiről is (azaz az implantátum elvándorlásáról, protrusiójáról, kilökődéséről és az idegkárosodásról).

Minden olyan tagállamban, ahol forgalmazzák a Sixmo-t, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell továbbá arról, hogy minden ilyen sc. implantátumot kapó beteg megkapja a kezelőorvostól a Betegtájékoztatót és a (bankkártya méretű) betegkártyát, amit mindig magánál kell tartania a betegnek a Sixmo-kezelés alatt, és be kell mutatnia minden orvosi kezelés/beavatkozás előtt az egészségügyi szakembereknek. A betegkártyának tartalmaznia kell a következőket:

- Hogy a betegkártya tulajdonosa Sixmo-t alkalmaz (opioidfüggőség kezelésére szolgáló, csak buprenorfint tartalmazó sc. implantátum, ami a felkar belső oldalán található).
 - Az implantátum beültetési és a hat hónappal későbbi eltávolítási dátumát.
 - A kezelőorvos nevét és az elérhetőségeit.
 - A Sixmo-kezeléshez kapcsolódó biztonságossági aggályokat (azaz lehetséges életveszélyes interakciók más, együttesen alkalmazott gyógyszerekkel).
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
MOLTeNI-2019-01 – Retrospektív és prospektív, megfigyeléses (beavatkozással nem járó), forgalomba hozatalt követő biztonságossági kohorszvizsgálat a buprenorfin implantátumok (Sixmo) törésének és beültetési/eltávolítási szövődményeinek incidenciájának értékelésére a rutin klinikai ellátásban	2026. 4. negyedéve

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz (készlet)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sixmo 74,2 mg implantátum
buprenorfin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

74,2 mg buprenorfinnak megfelelő buprenorfin-hidrokloridot tartalmaz implantátumonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Etilén-vinil-acetát kopolimert is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Implantátum

4 db implantátum
1 db egyszer használatos applikátor

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1369/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tasak

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sixmo 74,2 mg implantátum
buprenorfin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

74,2 mg buprenorfinnak megfelelő buprenorfin-hidrokloridot tartalmaz implantátumonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Etilén-vinil-acetát kopolimert is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db implantátum

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1369/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

BETEGKÁRTYA

Betegkártya

- A kártya tulajdonosa opioidfüggőség kezelésére szolgáló, csak buprenorfin-t tartalmazó Sixmo-kezelést alkalmaz.
- Az implantátumok a felkar belső oldalán, a bőr alatt találhatók.
- Ezt a kártyát a kezelés alatt mindig tartsa magánál!
- Mutassa be ezt a kártyát az egészségügyi szakembernek (például orvosnak, fogorvosnak vagy sebésznek), mielőtt bármilyen orvosi kezelést kapna, vagy műtéten esne át!
- Ha bármilyen szokatlan tünetet (például légzésproblémákat, fejsérülést, a fejben érzett fokozott nyomást) észlel, forduljon kezelőorvosához!

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sixmo 74,2 mg implantátum
buprenorfin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Helyi képviselő elérhetőségi adatai

3. LEJÁRATI IDŐ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kezelőorvos (név / elérhetőségi információk):

A beteg neve:

A BEAVATKOZÁSRA VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK

Beültetés dátuma:

6 hónap múlva esedékes eltávolítás dátuma:

Az implantátum helye: (bal / jobb felkar)

FONTOS INFORMÁCIÓK

74,2 mg buprenorfinnak megfelelő buprenorfin-hidrokloridot tartalmaz implantátumonként.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Sixmo 74,2 mg implantátum buprenorfin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sixmo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sixmo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Sixmo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sixmo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sixmo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sixmo a buprenorfin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely az opioid gyógyszerek egyik típusa. Opioidfüggőség kezelésére szolgál felnőtteknél, akik egyúttal orvosi, szociális és pszichológiai támogatásban is részesülnek.

2. Tudnivalók a Sixmo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Sixmo-t:

- ha allergiás a buprenorfinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha súlyos légzési problémái vannak;
- ha nagymértékben csökkent a májműködése;
- ha heveny alkoholizmusban szenved vagy alkoholmegvonás okozta alkoholos delirium áll fenn Önnél;
- ha naltrexont vagy nalmeftent szed alkohol- vagy opioidfüggőség kezelésére;
- ha sebgyógyulás során előfordult már Önnél fokozott szövetképződés.

Azoknak a betegeknek, akiknél mágneses rezonancia képalkotó (MRI) vizsgálat nem végezhető, tilos Sixmo-t kapniuk.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sixmo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha asztmás vagy más légzőrendszeri betegsége van;

- ha enyhe vagy közepesen súlyos májproblémái vannak;
- ha csökkent a veseműködése;
- ha fejsérülés vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami fokozott koponyaűri nyomással járhat, mivel az opioidok fokozhatják az agyat és a gerincvelőt körülvevő (cerebrospinalis) folyadék nyomását;
- ha kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek;
- ha alacsony a vérnyomása;
- ha megnagyobbodott a prosztatája vagy beszűkült a húgycsőve;
- ha alulműködik a pajzsmirigye;
- ha csökkent mellékveseműködése, például Addison-kórja van;
- ha kóros az epeutak működése;
- ha általános gyengeség és rossz egészségi állapot áll fenn Önnél, vagy ha Ön időskorú;
- ha kórelőzményében kötőszöveti betegség, például szkleroderma szerepel, mert ez az implantátum eltávolításakor nehézségeket okozhat;
- ha kórelőzményében visszatérő meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* fertőzések (MRSA) szerepelnek;
- depresszió vagy más olyan állapot, amelyet antidepresszánsokkal kezelnek. Ezeknek a gyógyszereknek a Sixmo-val/vel együtt történő alkalmazása szerotonin-szindrómához vezethet, amely akár életveszélyes is lehet (lásd „Egyéb gyógyszerek és a(z) Sixmo”).

Fontos szempontok, amelyeket a kezelés alatt figyelembe kell venni:

- **Álmoság** jelentkezhethet, különösen a beültetés utáni első héten. Lásd „A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre”.
- Kezelőorvosának meg kell vizsgálnia a **beültetés helyét**, hogy észlelje az esetleges fertőzéseket és sebgyógyulási zavarokat:
 - egy héttel az implantátum beültetése után és
 - ezt követően legalább havonta.
- Az implantátum **beültetésének, illetve eltávolításának helyén fertőzés** léphet fel. Az implantátumok vagy a beültetés helyének többszöri, hosszas tapogatása rövidebb idővel a beültetés után fokozhatja a fertőzés esélyét. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha fertőzés bármilyen jelét (például vörösséget vagy gyulladást) tapasztalja a beültetés vagy az eltávolítás helyén.
- Helytelen behelyezés vagy fertőzés következtében a behelyezést követően **az implantátum kiállhat** a korból. Ha ez történne, ne próbálja meg egyedül eltávolítani, mert az nagyon veszélyes lehet, hanem azonnal keresse fel kezelőorvosát.
- Ha **egy implantátum** a beültetést követően **kikerül a helyéről**, a következő lépések szükségesek:
 - A lehető leghamarabb egyeztessen időpontot azzal az orvossal, aki a beültetést végezte.
 - Helyezze az implantátumot egy fedeles üvegedénybe. Biztonságos helyen, másoktól – különösen gyermekektől – elzárva tárolja. Vigye magával a beültetést végző orvoshoz, hogy meg tudja állapítani, hogy a teljes implantátum távozott-e.
Figyelem! A buprenorfin súlyos, esetlegesen végzetes kimenetelű légzésdepressziót (nehézlégzést vagy légzésleállást) okozhat, ha véletlenül gyermek szervezetébe kerül!
 - A kezelőorvos ellenőrizni fogja Önnél a megvonási tünetek előfordulását, amíg az implantátumot újra be nem ülteti.
- **Ne mozgassa az implantátumokat** a bőr alatt, valamint a Sixmo beültetése után ügyeljen a nagymértékű testtömeg-gyarapodás elkerülésére, mert ilyen esetben nehézségekbe ütközhet az implantátumok helyének meghatározása.
- **Helytelen használat és visszaélés:** A buprenorfinnal való visszaélés (abúzus) túladagoláshoz és halálhoz vezethet. Ez a kockázat megnövekszik, ha egyidejűleg alkoholt vagy egyéb szereket is használ.
- Ez a gyógyszer **függőséget** okozhat, de kisebb mértékben, mint egyéb anyagok, például a morfin. Ha abbahagyja a Sixmo-kezelést, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a **megvonásos tünetek** (például verejtékezés, melegségérzés és fázás) előfordulását.
- Számos halálesetet jelentettek buprenorfin alkalmazása mellett bekövetkezett **légzésdepresszió** miatt. Ez különösen alkohol, egyéb opioidok vagy bizonyos nyugtató, altató vagy izomlazító

gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén fordul elő. A buprenorfin nem függő egyéneknél és gyermekeknél végzetes kimenetelű légzészavarokat képes előidézni.

A Sixmo fokozott körültekintéssel alkalmazandó asztmás vagy más légzészavarban szenvedő betegeknek.

- A buprenorfin alkalmazása mellett **májkárosodásról** számoltak be, a májelégtelenséget is beleértve. Ez összefüggésben állhat az eleve fennálló csökkent májműködéssel és a fennálló injekciós droghasználattal. Májproblémák gyanúja esetén kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy eldöntse, le kell-e állítani a kezelést.
- A Sixmo-kezelés alatt adódhatnak olyan helyzetek, amikor heveny **fájdalom csillapítására** vagy **altatásra** van szükség. Ilyen esetekben kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.
- A buprenorfinhoz hasonló anyagok **túhegy pupillát** okozhatnak, illetve **módosíthatják a tudati szintet** vagy a **fájdalomérzékenységet**.
- A buprenorfinhoz hasonló anyagok hirtelen **vérnyomásesést** idézhetnek elő, ami hirtelen felálláskor szédülést okozhat.

Gyermekek és serdülők

A Sixmo alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem ajánlott.

65 év feletti betegek

A Sixmo alkalmazása 65 éven felüli betegek számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Sixmo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert és tájékoztassa kezelőorvosát, ha függőség kezelésére szolgáló gyógyszereket szed, mint például:

- naltrexon;
 - nalmefén.
- Ezek a gyógyszerek gátolhatják a buprenorfin hatásait, és hirtelen fellépő, elhúzódó, intenzív megvonásos tüneteket okozhatnak (lásd még 2. pont „Ne alkalmazza a Sixmo-t”).

A Sixmo-kezelés alatt **tájékoztassa kezelőorvosát**, mielőtt a következőket alkalmazná:

- benzodiazepinek (nyugtatók, altatók vagy izomlazítók), például diazepam, temazepam vagy alprazolám. Ez a kombináció légzésdepresszió miatt bekövetkező halálhoz vezethet. Ezért a Sixmo-kezelés alatt ezeket a gyógyszereket csak orvosi tanácsra és az előírt adagban szabad alkalmazni.
- gabapentinoidok (epilepszia és neuropátiás fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek): gabapentin vagy pregabalin. Túlzott mennyiségű gabapentinoid alkalmazása halálhoz vezethet, mert mindkét gyógyszer nagyon lassú és felszínes légzést okozhat (légzésdepresszió). A kezelőorvosa által felírt adagot kell alkalmaznia.
- egyéb gyógyszerek, amelyek álmoságot okozhatnak, csökkenthetik az éberséget, és ezáltal veszélyessé válhat a gépjárművezetés és a gépek kezelése:
 - egyéb opioidok, például a metadon, bizonyos fájdalomcsillapítók és a köhögéscsillapítók;
 - antidepresszánsok (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek);
 - antihisztaminok (allergiás reakciók, alvászavarok, nátha kezelésére, illetve hányinger és hányás megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerek);
 - barbiturátok (epilepszia kezelésére vagy nyugtatásra szolgáló gyógyszerek), például fenobarbitál vagy szekobarbitál;
 - bizonyos szorongáscsökkentők a benzodiazepineken kívül (szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek);
 - neuroleptikumok (mentális vagy szorongásos állapotok kezelésére szolgáló, nyugtató hatású gyógyszerek);
 - klonidin (magas vérnyomás és magas szemelnyomás kezelésére szolgáló gyógyszer).

- opioid fájdalomcsillapítók, például morfin. Lehet, hogy ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, ha a Sixmo-val együtt alkalmazzák, és fokozhatják a túladagolás kockázatát.
- gyógyszerek, melyek fokozhatják ezen gyógyszer hatását:
 - antiretrovirális szerek (HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek), például ritonavir, nelfinavir, amprenavir, foszamprenavir;
 - bizonyos gombaellenes gyógyszerek (gombás fertőzések, például szájpenész kezelésére szolgáló gyógyszerek), például ketokonazol, itrakonazol, flukonazol;
 - makrolid antibiotikumok (bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek), például klaritromicin, eritromicin, troleandomicin;
 - nefazodon (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer);
 - magas vérnyomás és szívbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, például verapamil, diltiazem, amiodaron;
 - aprepitant (hányinger és hányás megelőzésére szolgáló gyógyszer);
 - monoaminoxidáz-gátlók (depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére szolgáló gyógyszerek), például fenelzin, izokarboxazid, iproniazid és tranilcipromin.
- gyógyszerek, melyek csökkenthetik ezen gyógyszer hatását:
 - epilepszia és egyéb betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek, például fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin;
 - rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer).
- antidepresszánsok, például moklobemid, tranilcipromin, citaloprá, eszitaloprá, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, szertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptilin, doxepin vagy trimipramin. Ezek a gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a Sixmo-val, és Ön olyan tüneteket tapasztalhat, mint például az izmok akaratlan, ritmikus összehúzódása (beleértve a szemmozgató izmokat), izgatottság, hallucinációk, kóma, fokozott verejtékezés, remegés, a reflexek túlműködése, fokozott izomfeszülés, 38 °C feletti testhőmérséklet. Ha ilyen tüneteket észlel, forduljon kezelőorvosához.

A Sixmo egyidejű alkalmazása étellel, itallal és alkohollal

- A Sixmo-kezelés alatt ne igyon alkoholt, mivel az fokozza a nyugtató (szedatív) hatást (lásd még 2. pont „Fontos szempontok, amelyeket a kezelés alatt figyelembe kell venni”).
- A mellékhatások elkerülése érdekében kerülje a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Terhesség**
A Sixmo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.
Terhesség alatt, különösen a terhesség késői szakaszában alkalmazva a buprenorfin megvonásos tüneteket okozhat az újszülöttnél, a légzésproblémákat is beleértve. Ez napokkal a születés után jelentkezhet.
- **Szoptatás**
A Sixmo-kezelés alatt ne szoptasson, mivel a buprenorfin kiválasztódik az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A buprenorfin csökkentheti a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, különösen az implantátum beültetése utáni első 24-48 órában, legfeljebb egy hétig. Ebben az időszakban szédülhet, álmoságot érezhet és csökkenhet az ébersége.

Ne vezessen gépjárművet és ne végezzen veszélyes tevékenységeket, amíg meg nem győződött róla, hogy a Sixmo nem csökkenti az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell alkalmazni a Sixmo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Sixmo implantátumok beültetését, eltávolítását, valamint a beteg ellenőrzését az eljárás módját jól ismerő, és az opioidfüggőség kezelésében gyakorlott egészségügyi szakembernek kell végeznie.

A Sixmo implantátumok alkalmazása előtt

Önnek változatlan, napi 2 és 8 mg közötti adagban kell kapnia a buprenorfin, a nyelv alá beadva. Az alkalmazás időtartamát kezelőorvosa határozza meg, de legalább 30 napnak kell lennie.

A nyelv alá adott buprenorfin alkalmazását a Sixmo implantátumok beültetése előtt 12-24 órával le kell állítani.

A Sixmo implantátumokkal végzett kezelés

Mindegyik adag **4 implantátumból** áll.

A Sixmo beültetése előtt kezelőorvosa helyi érzéstelenítőszerrel fog adni Önnek, hogy elzsibbassa a beültetés területét. Az implantátumokat ezután a bőr alá, a felkar belső oldalára fogják beültetni.

Az implantátumok beültetése után kezelőorvosa steril gézlapot és nyomókötést fog felhelyezni, hogy a véraláfutás kialakulása minimális legyen. A nyomókötést 24 óra elteltével, a ragtapaszt pedig öt nap elteltével veheti le. Az első 24 órában két óránként 40 percen át, azt követően pedig szükség szerint jegelni kell a kart.

Kezelőorvosa átad Önnek egy Betegkártyát is, amely tartalmazza:

- a beültetés helyét és dátumát;
- azt a legkésőbbi dátumot, amikor az implantátumot el kell távolítani.

Tartsa ezt a kártyát biztonságos helyen, mivel a kártyán szereplő információk megkönnyíthetik az implantátumok eltávolítását.

Kezelőorvosa az implantátum beültetése után egy héttel megvizsgálja a beültetés helyét, és legalább havonta egyszer ellenőrzi a következőket:

- fertőzés vagy bármilyen sebgyógyulási zavar jelei;
- az implantátum bőrből történő kilökődésének jelei.

Minden szükséges vizsgálat előjegyzett időpontjában meg kell jelennie. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy az implantátum helyén fertőzés lépett fel, vagy ha az implantátum kezd kijönni.

Ha úgy érzi, hogy további buprenorfin dózisokra van szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Sixmo implantátumok eltávolítása

A Sixmo implantátumokat **6 hónapig** kell bent hagyni, és a kezelés alatt állandó buprenorfin-leadást biztosítanak. Az orvos a hatodik hónap végén eltávolítja az implantátumokat.

Az implantátumokat csak az eljárást jól ismerő orvos távolíthatja el. Ha az implantátumok helye nem határozható meg, az orvos ultrahangvizsgálatot vagy úgynevezett mágnesrezonanciás képalkotó vizsgálatot (MRI) végezhet.

Az implantátum eltávolítása után a kezelőorvos steril gézlapot és nyomókötést fog felhelyezni, hogy a véraláfutás kialakulása minimális legyen. A nyomókötést 24 óra elteltével, a ragtapaszt pedig öt nap elteltével veheti le. Az első 24 órában két óránként 40 percen át, azt követően pedig szükség szerint jegelni kell a kart.

A Sixmo implantátumokkal végzett ismételt kezelés

Ha az első 6 hónapos kezelési időtartam letelt, a régi implantátumok eltávolítása után új Sixmo implantátumkészlet ültethető be, lehetőleg még az eltávolítás napján. Az új implantátumokat a másik karba fogják beültetni.

Ha az előző implantátum-készlet eltávolítása után nem ültettek be még aznap új implantátum-készletet:

Amíg az ismételt kezelésre nem kerül sor, buprenorfin alkalmazása javasolt napi 2-8 mg közötti adagban, a nyelv alá adva. Ezt a kezelést az implantátumok következő készletének beültetése előtt 12-24 órával le kell állítani.

Ne hagyjon ki egyetlen, a kezelőorvosánál előjegyzett időpontot sem.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy egyeztetné a kezelőorvosával. Ha abba szeretné hagyni a Sixmo-kezelést, kérdezze meg kezelőorvosát, hogyan teheti ezt meg. A kezelés leállítása megvonásos tüneteket okozhat.

Ha az előírtnál több Sixmo-t kapott

Néhány esetben előfordulhat, hogy az implantátumokból leadott adag meghaladja az Ön által igényelt adagot. A túladagolás tünetei közé a következők tartoznak:

- tūhegy pupillák;
- szedáció;
- alacsony vérnyomás;
- légzési nehézségek, lassú légzés.

A legrosszabb esetben ez légzésleálláshoz, szívelégtelenséghez és halálhoz vezethet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti tünetek jelentkeznek, vagy menjen a legközelebbi kórházba, és vigye magával ezt a betegtájékoztatót és a betegkártyát. Ne próbálja magának eltávolítani az implantátumokat, mert ez nagyon veszélyes lehet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy sürgősen forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja:

- A karban jelentkező görcsös fájdalom, a kar duzzanata, a bőr színének vörös vagy kék árnyalata, a kar gyengesége vagy mozgásképtelensége. Ezek az implantátum helytelen behelyezése következtében kialakuló vérrög jelei lehetnek.
- Légzési nehézség vagy szédülés, a szemhéjak, az arc, a nyelv, az ajkak, a torok vagy a kéz duzzanata, különösen testszerte jelentkező kiütés vagy viszketés. Ezek életveszélyes allergiás reakció jelei lehetnek.

Egyéb mellékhatások a következő gyakoriságokkal fordulhatnak elő:

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- székrekedés, hányinger, hányás, hasmenés;
- egyéb gyomor- és bélpanaszok, fogrendellenesség;
- fájdalom, például hasi fájdalom, csontfájdalom, izomfájdalom, mellkasi fájdalom, fejfájás;

- szédülés, álmoság;
- álmatlanság, szorongás, ellenséges viselkedés, idegesség;
- téveszmékkel és irracionális gondolkodással jellemezhető szellemi állapot;
- magas vérnyomás, szívdobogásérzés;
- ájulás;
- kitágult pupillák;
- hőhullám, véraláfutás, az erek kitágulása;
- megvonási szindróma, például verejtékezés, melegségérzés és fázás;
- fáradékonyság, hidegrázás, gyengeség, fokozott izomtónus;
- fertőzés, például vírusfertőzés (pl. influenza);
- köhögés, nehézlégzés;
- a tüdőben a légutak gyulladása, torokgyulladás vagy orrnyálkahártya-gyulladás;
- fokozott verejtékezés, rossz közérzet;
- csökkent étvágy;
- egy májenzim, az alanin-aminotranszferáz emelkedett szintje a vérvizsgálatok során;
- a beültetés területén jelentkező reakciók:
 - fájdalom, viszketés;
 - a beavatkozás helyén jelentkező reakciók, például fájdalom a bevezetési eljárás alatt;
 - véraláfutás, bőrpírosság, hegesedés;
 - vérzés.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- szájszárazság, fokozott bélgázképződés, emésztési zavar, véres széklet;
- migrén, remegés;
- nagyfokú álmoság;
- furcsa érzések, például szurkáló érzés, zsibbadás, bizsergés és viszketés;
- csökkent tudati szint;
- alvászavar, érdektelenség;
- depresszió, felfokozott hangulat (eufória);
- csökkent szexuális vágy, csökkent orgazmusérzés;
- nyugtalanság, izgatottság, ingerlékenység, furcsa gondolatok;
- függőség;
- csökkent tapintásérzés vagy érzékelés;
- láz, fázás, kellemetlen érzés;
- duzzanat, beleértve a karokban, a lábokban vagy az arcon folyadéktöbblet miatt kialakuló szöveti duzzanatot;
- izomgörcsök, végtagi kellemetlen érzés;
- az izmokat és a vázrendszert, a nyakat, a végtagokat és az ízületeket érintő fájdalom;
- a rágóizmok és rágóízületek fájdalmával és működészavarával járó tünetegyüttes, úgynevezett temporomandibuláris ízület szindróma;
- a légzés gátlása (légzésdepresszió), ásítózás;
- bőrgyulladás (cellulitisz), bőrfertőzés, kelés;
- a mandulát érintő szövődmények;
- bőrkiütés, gennyes bennéki hólyagokkal járó (pusztuláris) bőrkiütés, bőrelváltozás;
- hideg veríték, bőrszárazság;
- kis bőralatti bevérzések;
- változások a vérvizsgálati eredményekben:
 - emelkedett enzimszintek: aszpartát-aminotranszferáz, gamma-glutamil-transzferáz, vér laktát-dehidrogenáz, lipáz, amiláz;
 - csökkent enzimszintek: alkalikus foszfatáz;
 - emelkedett bikarbonátszint;
 - emelkedett bilirubinszint - a vérfesték nevű sárga lebomlási termék;
 - emelkedett vércukorszint;
 - csökkent koleszterinszint;
 - csökkent hematokrit - a vörsejtek százalékos aránya a vértérfogatban;

- a hemoglobin, vagyis a vörösvértestekben található festékanyag csökkent szintje, emelkedett átlagos hemoglobinszint a vörösvértestekben;
- bizonyos fehérvérsejtek, a monociták és a neutrofilek számának megemelkedése;
- csökkent vérszám: vérlemezkék, vörösvértestek, limfociták;
- kóros átlagos vörösvértest térfogat;
- a testtömeg növekedése vagy csökkenése, a kóros testtömeg-gyarapodást is beleértve;
- kiszáradás, fokozott étvágy;
- fájdalmas menstruáció, merevedési zavar;
- szemvélkedés, homályos látás, könnyelválasztási zavar;
- lassú szívverés, a szívpitvarokból kiinduló kóros szívritmus;
- a vizeletürítés lassú megindulása, sürgető vizelési inger, kis mennyiségű vizelet gyakoribb ürítése;
- húgyúti fertőzés;
- szeméremtesti-hüvelyi gombás fertőzés;
- nyirokcsomó betegség;
- a neutrofil típusú fehérvérsejtek hiánya;
- a beavatkozás után fellépő szövődmény;
- az implantátum(ok) elvándorlása, törése vagy kilökődése;
- zárt seb ismételt kinyílása;
- az implantátum területén jelentkező reakciók:
 - fertőzés, a sebfertőzést is beleértve;
 - bőrkiütés, hegésedés;
 - csökkent sebgyógyulás;
 - gennyet tartalmazó duzzadt terület.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sixmo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Ha egy implantátum a beültetést követően kikerül a helyéről, helyezze az implantátumot egy fedeles üvegedénybe, és biztos helyen, elkülönítve tárolja (lásd 2. pont).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sixmo?

- A készítmény hatóanyaga a buprenorfin.
74,2 mg buprenorfinnak megfelelő buprenorfin-hidrokloridot tartalmaz implantátumonként.

- Egyéb összetevő az etilén-vinil-acetát kopolimer.

Milyen a Sixmo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sixmo fehér/törtfehér vagy halványsárga színű, 26,5 mm hosszúságú és 2,4 mm átmérőjű, pálcika alakú implantátum.

A Sixmo dobozban kerül forgalomba. Négy, egyenként laminált fóliatasakba csomagolt implantátumot és egy külön csomagolt steril, egyszer használatos applikátort tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Sixmo beültetését és eltávolítását olyan ellátóhelyen kell végezni, amely lehetővé teszi, hogy a beültetést aseptikus körülmények között, a beteg hanyatt fekvő testhelyzetében lehessen végezni. Az egészségügyi szakember számára az ülő helyzet javasolt a teljes beültetési eljárás alatt, hogy a beültetés területét és a tű mozgását közvetlenül a bőr alatt tisztán lehessen látni oldalról.

A beavatkozást csak a Sixmo beültetésével kapcsolatban oktatásban részesült egészségügyi szakember végezheti, kizárólag az implantátum applikátor használatával, a rendelkezésre álló ajánlott helyi érzéstelenítővel. Egy applikátort kell használni mind a négy implantátum beültetéséhez. Ha az implantátumokat a subcutan térnél mélyebbre ültetik be (mély beültetés), akkor az implantátumokat nem feltétlenül lehet kitapintani, és a helyük meghatározása és/vagy eltávolításuk nehézségekbe ütközhet. Ha az implantátumokat mélyre ültetik be, neurovascularis sérülés léphet fel. Azoknál a betegeknél, akik ismételt Sixmo-kezelésre térnek vissza, fel kell készülni, hogy a Sixmo eltávolítását és beültetését is ugyanazon a viziten lehessen elvégezni. Az eltávolított implantátum jelentős mennyiségű maradék buprenorfin tartalmaz. Az implantátumokat a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírásoknak megfelelő megsemmisítés érdekében kellő biztonsággal kell kezelni, és el kell számolni azokkal.

A megfelelő beültetésre vonatkozó fontosabb utasítások

A Sixmo sikeres alkalmazásának, majd eltávolításának alapja az implantátumok utasításoknak megfelelően, helyesen és gondosan végzett subcutan beültetése. Az implantátumok helyzete abban az esetben megfelelő, ha azokat közvetlenül a bőr alá, az epicondylus medialis fölött körülbelül 80-100 mm-re (8-10 cm), a felkar belső oldalán a biceps és a triceps izmok közötti árokba ültetik be az implantátum applikátor használatával. Az implantátumokat legyező alakban, a bemetszéstől legalább

5 mm-es távolságra kell elhelyezni oly módon, hogy a beültetés után tapinthatóak legyenek. Minél közelebb fekszenek egymáshoz az implantátumok a beültetéskor, annál könnyebben lehet azokat eltávolítani.

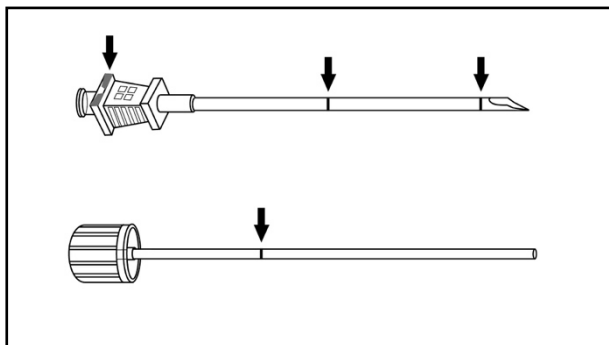
A Sixmo subcutan beültetéséhez szükséges felszerelés

Az implantátum steril körülmények között történő beültetéséhez a következő felszerelésre van szükség:

- vizsgálóasztal, amelyen a beteg fekszik
- steril kendővel letakart műszerasztal
- megfelelő megvilágítás, például fejlámpa
- steril ablakos izoláló kendő
- hintőpormentes steril latex kesztyűk
- alkoholos törlő
- műtéti marker
- fertőtlenítő oldat, például klórhexidin
- helyi érzéstelenítőszer, például 1%-os lidokain adrenalinnal 1:100 000
- 5 ml-es fecskendő 25G×1,5" méretű tűvel (0,5×38 mm)
- Adson egy fogú szövetcsipesz
- 15-ös pengeméretű szike
- vékony, körülbelül 6 mm szélességű öntapadós csík (pillangó csík)
- 100×100 mm-es steril géz
- ragtapaszok
- körülbelül 8 cm széles nyomókötés
- folyékony ragtapasz
- 4 db Sixmo implantátum
- 1 db implantátum applikátor

Az implantátum applikátort (egyszer használatos) és részeit az 1. ábra mutatja be.

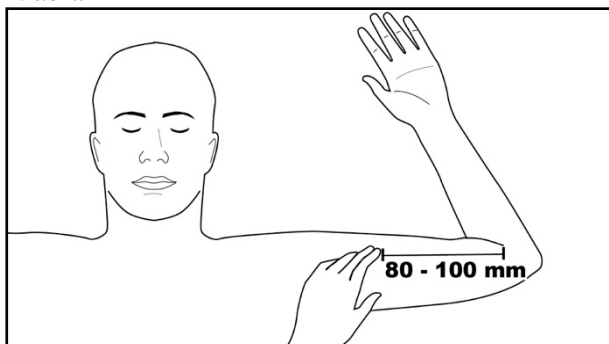
1. ábra



A Sixmo subcutan beültetésére vonatkozó utasítások

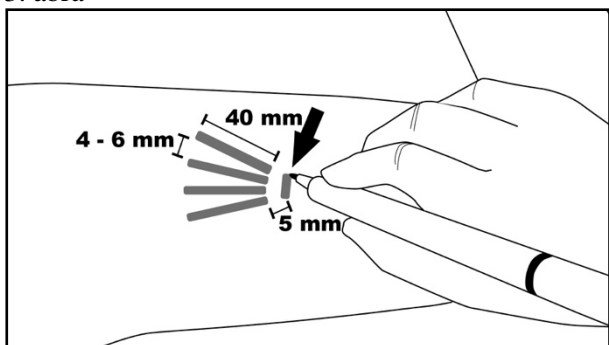
1. lépés: A betegnek hanyatt kell feküdni, a beültetés helyéül szolgáló karjának könyökben behajlítva és kifelé forgatva kell lennie, hogy a keze a feje mellett helyezkedjen el. Határozza meg a beültetés helyét a felkar belső oldalán, körülbelül 80-100 mm-re (8-10 cm) az epicondylus medialis fölött, a biceps és a tricepsz izom közötti árokban. Könnyebben azonosítani lehet a beültetési helyet, ha megkéri a beteget, hogy feszítse meg a biceps izmát (2. ábra).

2. ábra



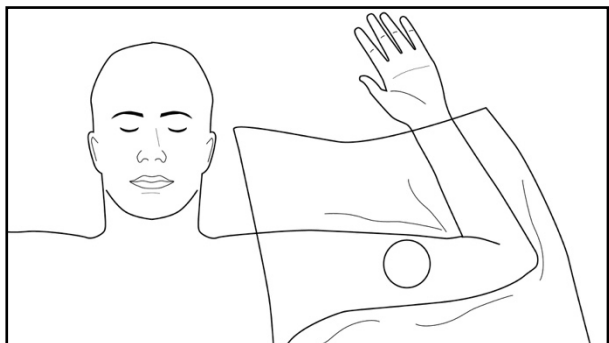
2. lépés: Tisztítsa meg a beültetési helyet alkoholos törlővel. Jelölje meg a beültetés helyét műtéti markerrel. Az implantátumok beültetése egy kis, 2,5-3 mm-es subcutan bemetszésen keresztül történik. 4, egyenként 40 mm hosszúságú vonalat berajzolva jelölje meg a csatornák nyomvonalait, ahová az egyes implantátumokat be fogja helyezni. Az implantátumokat szűk legyező alakban, egymástól 4-6 mm távolságra kell elhelyezni oly módon, hogy a legyező a váll felé nyíljon (3. ábra).

3. ábra



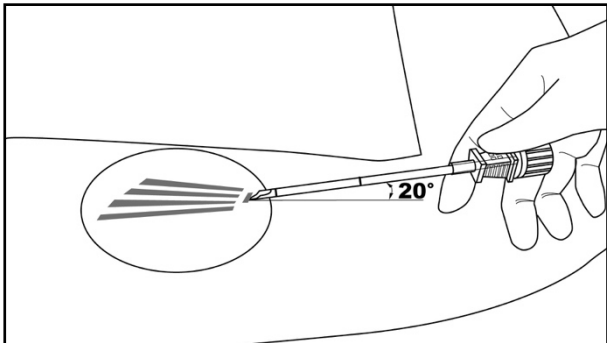
3. lépés: Vegyen fel steril kesztyűt, és ellenőrizze az implantátum applikátor megfelelő működését oly módon, hogy leveszi a kanülről az obturátort, majd visszarángatja. Fertőtlenítő oldattal, például klórhexidinnel tisztítsa meg a beültetés helyét. Ne itassa fel vagy törölje le. Helyezzen steril ablakos izoláló kendőt a beteg karjára (4. ábra). Érzéstelenítse el a beültetési területet a bemetszés helyén és közvetlenül a bőr alatt, a tervezett bevezetési csatornák mentén 5 ml 1%-os lidokain és adrenalin 1:100 000 arányú keverékének befecskendezésével. Miután meggyőződött róla, hogy az érzéstelenítés megfelelő és hatékony, végezzen felületet, 2,5-3 mm hosszúságú bemetszést a bemetszés megjelölt helyén.

4. ábra



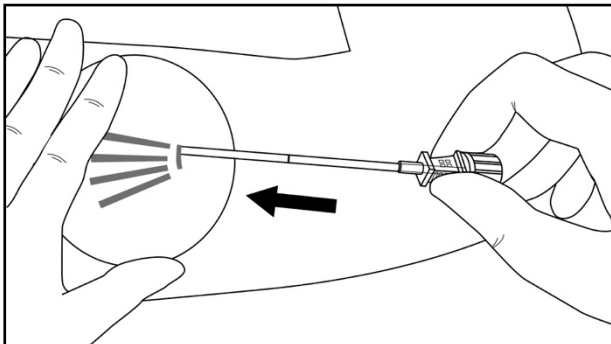
4. lépés: Emelje fel a bemetszés nyílásának szélét a fogas csipesszel. A bőrt az ellenkező irányba megfeszítve helyezze be lapos szögben (legfeljebb 20 fok) a subcutan térbe az applikátornak csak a hegyét (3-4 mm-re a bőr alá) oly módon, hogy a kanülön a ferdén metszett hegy felfelé néző részén a stop jelzés felfelé nézzen, és látható legyen, miközben az obturátor teljes mértékben rögzítve van a kanülben (5. ábra).

5. ábra



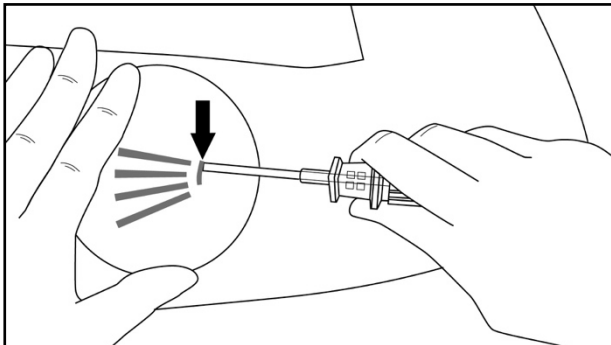
5. lépés: Engedje le az applikátort vízszintes helyzetbe; emelje fel a bőrt az applikátor hegyével, de tartsa a kanült a subcutan kötőszövetben (6. ábra).

6. ábra

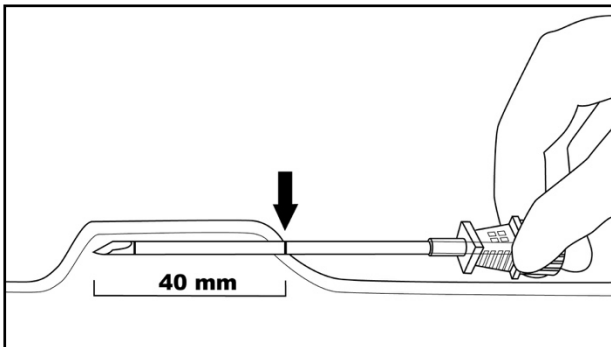


6. lépés: Emelés közben óvatosan tolja előre az applikátort a bőr alatt a bőrön megjelölt csatorna mentén. Amint a kanül proximális részén lévő jelzés eltűnt a bemetszésben, azonnal hagyja abba az előretolást (7. és 8. ábra).

7. ábra

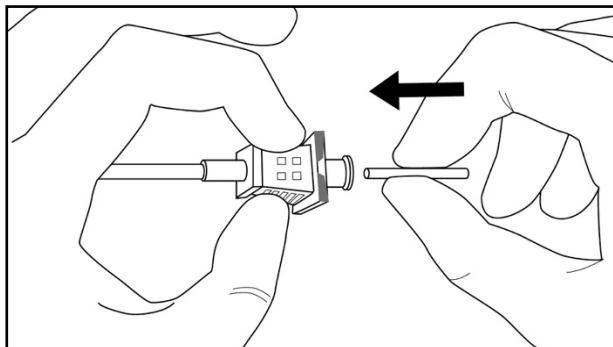


8. ábra

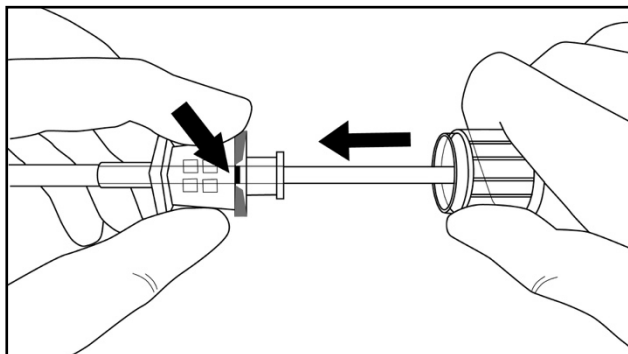


7. lépés: A kanült a helyén hagyva oldja ki, és távolítsa el az obturátort. Helyezzen be egy implantátumot a kanülbe (9. ábra), helyezze vissza az obturátort, és óvatosan nyomja előre az obturátort (enyhe ellenállást kell éreznie), amíg az obturátoron lévő stop jelzés egy vonalba nem kerül a ferdén metszett hegy felső részén lévő stop jelzéssel, ez jelzi ugyanis, hogy az implantátum a kanül hegyénél helyezkedik el (10. ábra). **Ne erőltesse az implantátumot az obturátorral a kanül végén túl.** Az implantátum akkor van megfelelően pozicionálva, ha legalább 5 mm van a bemetszés és az implantátum között.

9. ábra

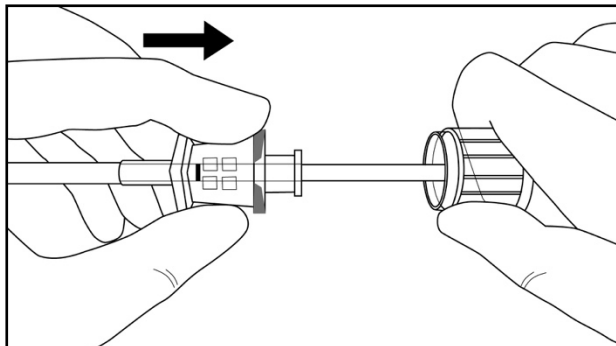


10. ábra

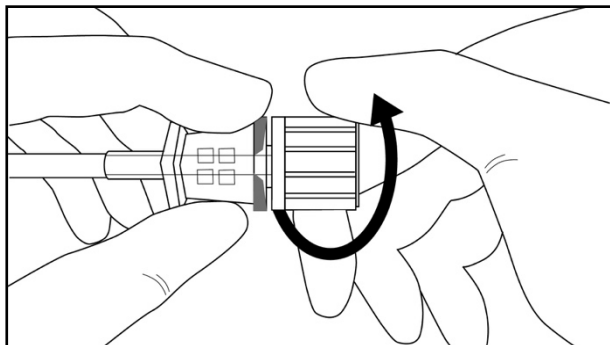


8. lépés: Miközben az obturátort a karba behelyezve a helyén hagyja, húzza vissza a kanült az obturátor mentén, a helyén hagyva az implantátumot (11. ábra). **Megjegyzés: Ne tolja az obturátort.** Húzza vissza a kanült, amíg a kanül egy szintbe nem kerül az obturátorral, majd csavarja el az obturátort az óramutató járásával megegyező irányban, hogy a kanülre rögzüljön (12. ábra). Húzza vissza az obturátort oly módon, hogy a ferde hegy felfelé nézzen, amíg a kanülön lévő disztális jelölés láthatóvá nem válik a bemetszés nyílásában (a hegyes vég maradjon a subcutan térben).

11. ábra

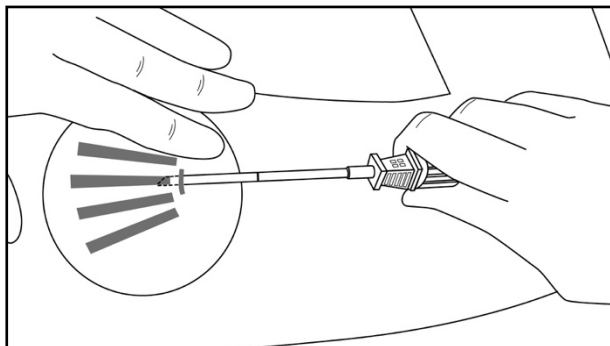


12. ábra



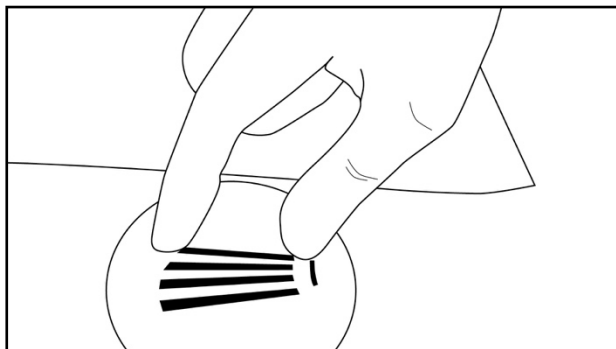
9. lépés: Változtasson az applikátor irányán, hogy a következő csatornajelölés felé nézzen, eközben stabilizálja a korábban beültetett implantátumot a mutatóujjával elhúzva azt az éles hegy útjából (13. ábra). A három további implantátum beültetéséhez kövesse a 6-9. lépést ugyanazon bemetszésen keresztül.

13. ábra



10. lépés: Közvetlenül a beültetés után a 14. ábrán bemutatott módon ellenőrizze a beteg karjának megtapintásával, az implantátumok jelenlétét (26,5 mm-es hosszúság). Ha nem tudja kitapintani mind a négy implantátumot, vagy kétsége merül fel a jelenlétüket illetően, más módszerrel igazolja az implantátum jelenlétét.

14. ábra



11. lépés: Szükség esetén körülbelül 5 percen át gyakoroljon nyomást a bemetszés területére. Tisztítsa meg a bemetszés helyét. Helyezzen folyékony ragtapaszt a bőrszélekre, és hagyja megszáradni, mielőtt vékony, körülbelül 6 mm szélességű öntapadós csíkkal (pillangó csík) zárná a bemetszést. A beültetés helyére helyezzen kis méretű ragtapaszt. A véraláfutás kialakulásának minimalizálása érdekében helyezzen a területre steril gézlapot és nyomókötést. Azt kell tanácsolni a betegnek, hogy a nyomókötés 24 óra múlva, a ragtapasz pedig három-öt nap múlva eltávolítható, és az első 24 órában két óránként 40 percen át, majd szükség szerint jegelni kell a kart.

12. lépés: Töltse ki a Betegkártyát, és adja át a betegnek, hogy megőrizze. Ezenkívül szkennelje be vagy vigye be a beültetési eljárás adatait a beteg orvosi dokumentációjába. Hívja fel a beteg figyelmét

a beültetés helyének megfelelő ellátására.

Az eltávolítás előtt az implantátumok helyének meghatározására vonatkozó utasítások

Tapintással ellenőrizze az implantátumok helyét. **A nem tapintható implantátumok helyét az eltávolítás megkísérlése előtt meg kell határozni.** Nem tapintható implantátumok esetén az eltávolítást ultrahangos vezérlés mellett kell végezni (a helyük meghatározása után). A hely meghatározására alkalmas módszerek közé tartozik a nagyfrekvenciás lineáris array transzducerrel (10 MHz vagy nagyobb) végzett ultrahangvizsgálat vagy – ha az ultrahang sikertelen – a mágneses rezonancia képalkotás (MRI). A Sixmo implantátumok nem sugárfogók, ezért röntgen- vagy CT-felvételeken nem láthatók. Az összes implantátum pontos helyének ismerete nélkül végzett explorációs műtét erősen ellenjavallott.

A Sixmo eltávolításához szükséges felszerelés

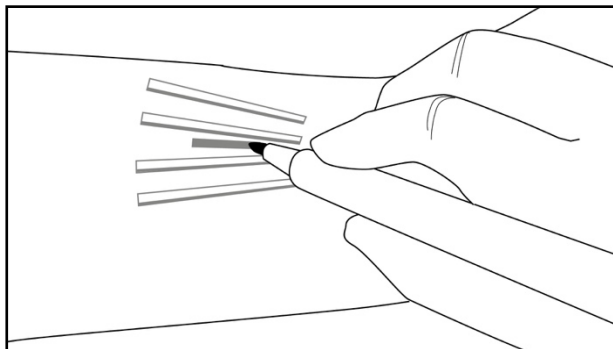
Az implantátumokat aszeptikus körülmények között kell eltávolítani, amihez a következő felszerelésre van szükség:

- vizsgálóasztal, amelyen a beteg fekszik
- steril kendővel letakart műszerasztal
- megfelelő megvilágítás, például fejlámpa
- steril ablakos izoláló kendők
- hintőpormentes steril latex kesztyűk
- alkoholos törlő
- műtéti marker
- fertőtlenítő oldat, például klórhexidin
- helyi érzéstelenítőszer, például 1%-os lidokain adrenalinnal 1:100 000
- 5 ml-es fecskendő 25G×1,5" méretű tűvel (0,5×38 mm)
- Adson egy fogú szövetcsipesz
- moszkító csipesz
- két X-plant kapocs (vazektómia rögzítő kapcsok 2,5 mm-es gyűrűátmérővel)
- iris olló
- tűvezető
- 15-ös pengeméretű szike
- steril vonalzó
- 100×100 mm-es steril géz
- ragtapasz
- körülbelül 8 cm széles nyomókötés
- varratok, például 4-0 Prolene™ FS-2 vágótűvel (lehet felszívódó)

A Sixmo eltávolítására vonatkozó utasítások

13. lépés: A betegnek hanyatt kell feküdnie, az implantátumot viselő karjának könyökben behajlítva és kifelé forgatva kell lennie, hogy a keze a feje mellett helyezkedjen el. Tapintással újra ellenőrizze az implantátumok helyét. A bőr jelölése előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg az eltávolítás helyét. A műtéti markerrel jelölje meg az implantátumok helyét, valamint a bemetszés helyét. A bemetszést a kar tengelyével párhuzamosan, a második és a harmadik implantátum között kell ejteni, hogy a subcutan teret el lehessen érni (15. ábra).

15. ábra



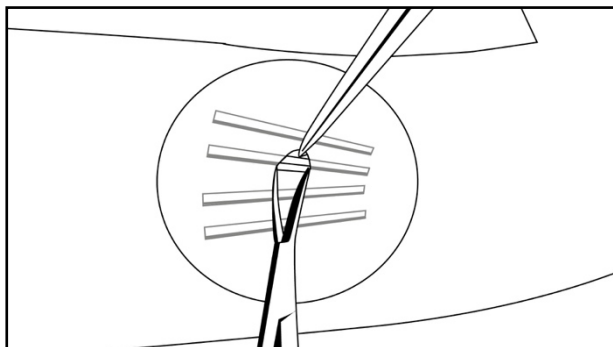
14. lépés: Vegyen fel steril kesztyűt. Aszeptikus technikával helyezze a steril felszerelést a műszerállvány steril területére. Fertőtlenítő oldattal, például klórhexidinnel tisztítsa meg az eltávolítás helyét. Ne itassa fel vagy törölje le. Helyezzen steril izoláló kendőt a beteg karjára. Érzéstelenítse a beültetés helyét és az implantátumot tartalmazó subcutan teret (például 5-7 ml 1%-os lidokain és adrenalin 1:100 000 arányú keverékének befecskendezésével).

MEGJEGYZÉS: Ügyeljen rá, hogy a helyi érzéstelenítőszer az implantátumok középhez képest mélyre fecskendezze be, ez hatékonyan felemelni az implantátumokat a bőr felé, elősegítve az implantátumok eltávolítását. Miután megállapította, hogy az érzéstelenítés megfelelő és hatékony, ejtsen 7-10 mm-es bemetszést egy szikével a kar tengelyével párhuzamosan, a második és a harmadik implantátum között.

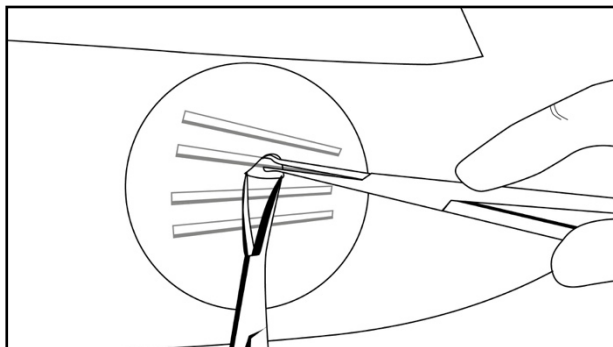
15. lépés: Emelje fel a bőr szélét egy fogó Adson szövetszipesszel, és válassza el a szöveteket a látható implantátum feletti és alatti szöveteket egy iris ollóval vagy hajlított moszkító csipesszel (16. ábra).

Ragadja meg az implantátum közepét az X-plant csipesszel (csipeszekkel) (17. ábra), és gyakoroljon rá óvatos húzóerőt. Ha az implantátum betokosodott, vagy horpadások láthatók rajta, a szikével borotválja le a rátapadt szövetet, hogy felszabadítsa az implantátumot.

16. ábra



17. ábra



16. lépés: Az egyes implantátumok eltávolítása után az implantátum hosszának megmérésevel győződjön meg róla, hogy a teljes 26,5 mm hosszúságú implantátum eltávolításra került. A többi

implantátum ugyanezen bemetszésen keresztül történő eltávolításához kövesse a 15-16. lépést. A kiemelkedő vagy részben kilökődött implantátumok eltávolításához ugyanezt a technikát kell alkalmazni. Az összes implantátum pontos helyének ismerete nélkül végzett explorációs műtét erősen ellenjavallott.

17. lépés: Az összes implantátum eltávolítása után tisztítsa meg a bemetszés helyét. Varratokkal zárja a bemetszést. A bemetszés helyére helyezzen ragtapaszt. Steril géz használatával gyakoroljon óvatos nyomást a bemetszés helyére öt percen át a haemostasis biztosítása érdekében. A véraláfutás kialakulásának minimalizálása érdekében helyezzen a területre steril gézlapot és nyomókötést. Azt kell tanácsolni a betegnek, hogy a nyomókötés 24 óra múlva, a ragtapasz pedig három-öt nap múlva eltávolítható. Tanítsa meg a betegnek a szakszerű aszeptikus sebápolást. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy az első 24 órában két óránként 40 percen át, azt követően pedig szükség szerint jegelni kell a kárt. Jegyezzen elő időpontot a varratszedésre.

18. lépés: A Sixmo implantátum megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani, mivel buprenorfint tartalmaz.

Ha egy eltávolítási kísérlet során implantátum(ok) vagy implantátum töredék(ek) nem kerülnek eltávolításra, a betegnél a lehető leghamarabb képalkotó vizsgálatot kell végezni, és következő eltávolítási kísérletre még az elhelyezkedésük meghatározásának napján sort kell keríteni. Ha az elhelyezkedés megállapítása és a második eltávolítási kísérlet nem az első eltávolítás napján történik, a sebet a köztes időszakban varratokkal zárni kell.