

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sixmo 74,2 mg implant

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy implant zawiera buprenorfiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 74,2 mg buprenorfiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant

Biały/szarobiały lub bladożółty implant w kształcie pręcika o długości 26,5 mm i średnicy 2,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sixmo jest wskazany w leczeniu substytucyjnym w kompleksowym programie farmakologicznym, społecznym i psychologicznym leczenia uzależnienia od opioidów u dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie, którzy wymagają nie więcej niż 8 mg/dobę buprenorfiny w postaci podjęzykowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi odbywać się pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu uzależnienia od opioidów. Założenie i usuwanie implantów musi wykonywać lekarz uprawniony do przeprowadzania drobnych zabiegów chirurgicznych i przeszkolony w zakresie procedury wszczepiania i usuwania implantów. W trakcie leczenia należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, takie jak przeprowadzanie wizyt kontrolnych zgodnie z potrzebami pacjenta i w oparciu o ocenę kliniczną lekarza prowadzącego.

Pacjenci, leczeni wcześniej buprenorfiną podjęzykową lub buprenorfiną podjęzykową i naloksonem, muszą przyjmować stałe dawki od 2 do 8 mg/dobę przez co najmniej 30 dni. Ponadto stan pacjenta powinien być stabilny klinicznie w ocenie pracownika służby zdrowia prowadzącego leczenie.

Aby określić stabilność kliniczną i ustalić, czy leczenie produktem leczniczym Sixmo będzie odpowiednie, należy rozważyć następujące czynniki:

- okres bez nadużywania opioidów,
- na ile stabilne jest środowisko życia pacjenta,
- udział w ustrukturyzowanych działaniach/praca,
- regularne uczestnictwo w zalecanej terapii behawioralnej/rówieśniczym programie wsparcia,
- regularne stosowanie się do wymogów ustalonych podczas wizyt klinicznych,
- minimalna chęć lub brak potrzeby nadużywania opioidów,
- okres bez epizodów hospitalizacji (problemów z uzależnieniem lub zdrowiem psychicznym),

- wizyt na pogotowiu lub interwencji kryzysowych,
system wsparcia społecznego.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Sixmo należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy tolerują opioidy. Każda dawka składa się z czterech implantów umieszczanych podskórnie po wewnętrznej stronie ramienia. Implanty są przeznaczone do wszczepienia na okres 6 miesięcy leczenia i zapewniają stałe dostarczanie buprenorfiny do organizmu. Są usuwane po upływie sześciu miesięcy.

Leczenie

Należy przerwać stosowanie buprenorfiny podjęzykowej 12 do 24 godzin przed podskórnym założeniem implantów.

Kryteria stosowania dawek uzupełniających buprenorfiny podjęzykowej

Istnieje możliwość, że pewna grupa pacjentów będzie sporadycznie wymagała podania uzupełniającej dawki buprenorfiny podjęzykowej w celu uzyskania pełnej kontroli objawów odstawienia opioidu lub głodu narkotycznego, np. w sytuacjach stresowych lub kryzysowych.

Lekarz prowadzący powinien rozważyć podanie uzupełniających dawek buprenorfiny podjęzykowej, jeśli:

- u pacjenta występują objawy odstawienia, np. pocenie się, łzawienie, ziewanie, nudności, wymioty, tachykardia, nadciśnienie, piloerekcja, rozszerzenie źrenic;
- pacjent zgłasza użycie heroiny, innych opioidów lub odczuwanie głodu narkotycznego i (lub) w przypadku dodatniego wyniku testu na obecność opioidów w moczu.

Chociaż u niektórych pacjentów konieczne może być sporadyczne dawkowanie uzupełniające buprenorfiny, nie należy przekazywać im recept na produkty zawierające buprenorfinę podjęzykową do stosowania doraźnego. Pacjenci, którzy odczuwają potrzebę dawki uzupełniającej, powinni niezwłocznie zostać zbadani i ocenieni przez lekarza.

Kryteria przerwania leczenia

Lekarz prowadzący powinien rozważyć usunięcie implantu, jeśli:

- u pacjenta występują ciężkie lub niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane (w tym ciężki przedwczesny zespół abstynencyjny);
- wystąpiły objawy zatrucia lub przedawkowania (zwięźnienie źrenic, sine usta, ospałość, bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa);
- u pacjenta zaobserwowano brak skuteczności, co potwierdzają utrzymujące się objawy odstawienia, które wymagają wielokrotnego podawania buprenorfiny podjęzykowej.

Przerwanie leczenia

Pacjenci, którzy przerwą leczenie produktem leczniczym Sixmo, powinni, w ciągu 12 do 24 godzin od usunięcia implantów, rozpocząć stosowanie wcześniej przyjmowanej dawki buprenorfiny podjęzykowej (tj. dawki z której przeszli na leczenie produktem leczniczym Sixmo). Przewiduje się, że dysocjacja buprenorfiny od receptorów opioidowych typu μ zajmie kilka dni po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Sixmo, co będzie zapobiegało wystąpieniu objawów odstawienia natychmiast po usunięciu implantów.

Dalsze leczenie

Jeśli pod koniec pierwszego sześciomiesięcznego cyklu leczenia potrzebne jest dalsze leczenie, po usunięciu starych implantów można umieścić nowy zestaw 4 implantów na jeden dodatkowy sześciomiesięczny cykl leczenia. Doświadczenie dotyczące drugiego cyklu leczenia jest ograniczone. Nie ma żadnego doświadczenia dotyczącego stosowania implantów dłużej niż 12 miesięcy. Implanty należy umieścić po wewnętrznej stronie drugiego ramienia, stosując się do niżej podanej instrukcji, aby zlokalizować właściwie miejsce założenia.

Implanty do dalszego leczenia należy umieścić podskórnie niezwłocznie po usunięciu poprzednich implantów, najlepiej tego samego dnia. Jeśli założenie implantów do dalszego leczenia nie nastąpiło

tego samego dnia co usunięcie poprzednich implantów, pacjent powinien otrzymywać stałą dawkę buprenorfiny podjęzykowej od 2 do 8 mg/dobę, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, do czasu ponownego wszczęcia implantów. Stosowanie buprenorfiny podjęzykowej należy przerwać 12 do 24 godzin przed założeniem implantów Sixmo.

Po jednokrotnym podskórnym wszczęciu do każdego ramienia (łącznie dwa cykle leczenia), u większości pacjentów należy przywrócić stosowaną wcześniej dawkę buprenorfiny podjęzykowej (tj. dawkę z której przeszli na leczenie produktem leczniczym Sixmo) w celu kontynuacji leczenia. Nie są dostępne żadne dane prospektywne dotyczące produktu leczniczego Sixmo wykraczające poza dwa cykle leczenia. Brak również doświadczenia dotyczącego umieszczania implantów w innych miejscach ręki, w innych miejscach ramienia ani ponownego umieszczania we wcześniej używanych miejscach.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Sixmo nie uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 65 lat i w związku z tym stosowanie produktu w tej populacji pacjentów nie jest zalecane. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny u pacjentów w podeszłym wieku >65 lat. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ nie ma możliwości dostosowania stężenia buprenorfiny podczas leczenia, stosowanie produktu leczniczego Sixmo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) jest przeciwwskazane (punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klasa A i B wg skali Childa-Pugha) należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności lub przedawkowania spowodowanych zwiększonym stężeniem buprenorfiny (zwięźnienie źrenic, sine usta, ospałość, bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa). Pacjentów, u których podczas stosowania produktu leczniczego Sixmo wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych toksyczności lub przedawkowania.

W razie wystąpienia objawów toksyczności lub przedawkowania, konieczne jest usunięcie implantów i użycie produktu leczniczego, który umożliwia dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo niewielką rolę (około 30%) w ogólnym klirensie buprenorfiny. Stężenie buprenorfiny w osoczu nie było zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki produktu leczniczego Sixmo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożność podczas dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sixmo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Produktu leczniczego Sixmo nie należy stosować u dzieci w wieku od 12 do poniżej 18 lat, ponieważ nie zapewnia znaczących korzyści terapeutycznych w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.

Stosowanie produktu leczniczego Sixmo u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 12 lat nie jest właściwe we wskazaniu leczenia substytucyjnego uzależnienia od opioidów, ponieważ uzależnienie takie nie występuje w tej populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Przygotowanie do użycia lub podania produktu leczniczego

- Zakładanie i usuwanie implantów powinno odbywać się w warunkach aseptycznych.
- Pacjent powinien leżeć na plecach.
- Zaleca się, aby całą procedurę wprowadzania implantu osoba należąca do fachowego personelu medycznego wykonywała na siedząco, co umożliwi dokładną obserwację z boku miejsca umieszczania implantu i ruchu igły pod skórą. Procedurę powinna prowadzić wyłącznie osoba należąca do fachowego personelu medycznego uprawniona do przeprowadzania drobnych zabiegów chirurgicznych i przeszkolona w zakresie procedury umieszczania produktu leczniczego Sixmo; należy używać wyłącznie aplikator implantu i zastosować dostępne, zalecane znieczulenie miejscowe.
- Do założenia wszystkich czterech implantów stosuje się jeden aplikator.
- Należy pamiętać, że placówka kliniczna, w której produkt leczniczy Sixmo jest zakładany i usuwany, musi być wyposażona w urządzenie do badania ultrasonograficznego (USG) i obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (RM).
- Pacjenci z przeciwwskazaniami do przeprowadzenia badania RM nie powinni otrzymać implantu.

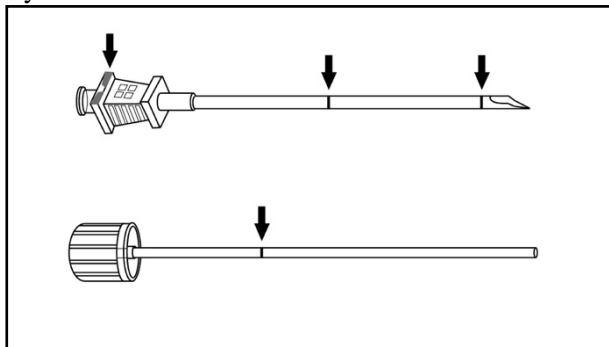
Sprzęt do podskórnego wprowadzania produktu leczniczego Sixmo

Do założenia implantu w warunkach aseptycznych niezbędny jest poniższy sprzęt:

- kozetka lekarska, na której będzie leżał pacjent,
- stolik zabiegowy przykryty jałową serwetą,
- odpowiednie oświetlenie, takie jak lampa czołowa,
- jałowa serweta z otworem,
- lateksowe, jałowe rękawice bez talku,
- wacik nasączony alkoholem,
- marker chirurgiczny,
- roztwór antyseptyczny, taki jak chlorheksydyna,
- znieczulenie miejscowe, takie jak 1% lidokaina z adrenaliną 1:100 000,
- 5 ml strzykawka z igłą 25G×1,5 cala (0,5×38 mm)
- jednozębowa pęseta chirurgiczna do tkanek Adson,
- skalpel z ostrzem nr 15,
- cienkie samoprzylepne paski o szerokości około 6 mm (pasek motylkowy),
- 100×100 mm jałowa gaza,
- opatrunki samoprzylepne,
- bandaż elastyczny o szerokości około 8 cm,
- płynny klej,
- 4 implanty Sixmo,
- 1 aplikator implantu.

Aplikator implantu (jednorazowy) oraz jego części przedstawiono na rysunku 1.

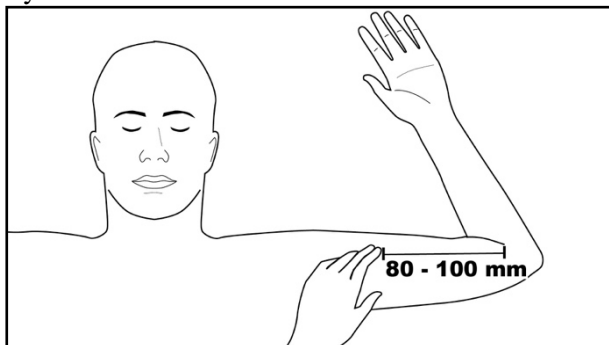
Rysunek 1



Instrukcja podskórnego umieszczenia produktu leczniczego Sixmo

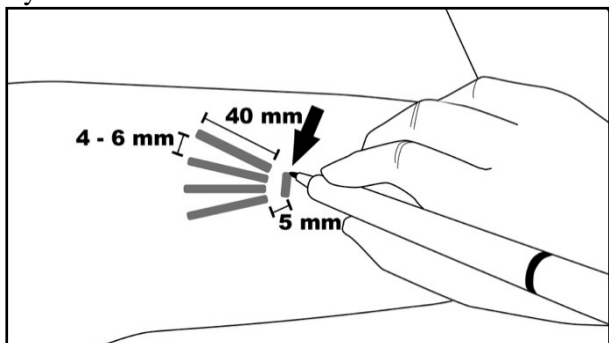
Krok 1: Pacjent powinien leżeć na plecach z wybraną ręką zgiętą w łokciu i odwróconą na zewnątrz, tak aby dłoń znajdowała się obok głowy. Należy zidentyfikować miejsce założenia implantów znajdujące się po wewnętrznej stronie ramienia, około 80 do 100 mm (8 do 10 cm) powyżej nadkłykcia przysiodkowego, w bruzdzie pomiędzy mięśniem dwugłowym a trójgłowym. Znalezienie właściwego miejsca ułatwi napięcie przez pacjenta mięśnia dwugłowego (rysunek 2).

Rysunek 2



Krok 2: Przemyc miejsce wprowadzenia implantu wacikiem nasączonym alkoholem. Zaznaczyć miejsce wprowadzenia markerem chirurgicznym. Implanty będą wprowadzane przez niewielkie nacięcie podskórne (2,5 do 3 mm). Zaznaczyć kanały, do których zostanie wprowadzony każdy implant, rysując 4 linie - każda o długości około 40 mm. Implanty będą ułożone blisko siebie w odstępach 4 do 6 mm w kształt wachlarza otwierającego się w kierunku ramienia (rysunek 3).

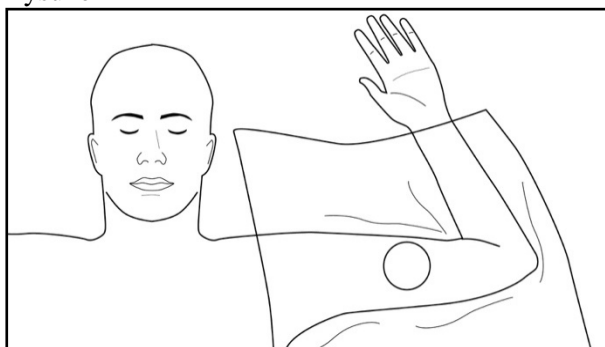
Rysunek 3



Krok 3: Założyć jałowe rękawice i sprawdzić działanie aplikatora implantu wyciągając obturator z kaniuli i ponownie go zakładając. Przemyc miejsce wprowadzenia implantu roztworem antyseptycznym, takim jak chlorheksydyna. Nie osuszać ani nie wycierać. Położyć jałową serwetę z otworem na ramieniu pacjenta (rysunek 4). Znieczulić obszar wszczepiania implantów w miejscu nacięcia i tuż pod skórą wzdłuż planowanych kanałów z implantami, wstrzykując 5 ml lidokainy 1% z adrenaliną 1:100 000. Po potwierdzeniu, że znieczulenie jest

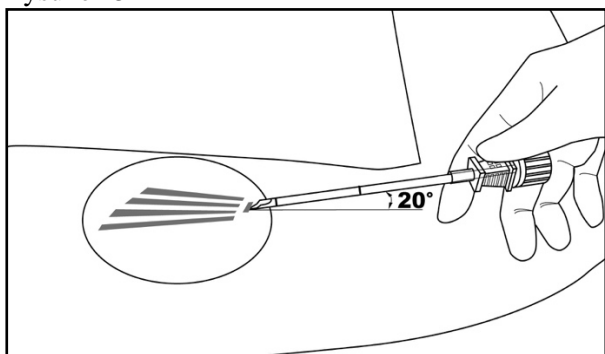
odpowiednie i skuteczne, wykonać w oznaczonym miejscu płytkie nacięcie o długości 2,5 do 3 mm.

Rysunek 4



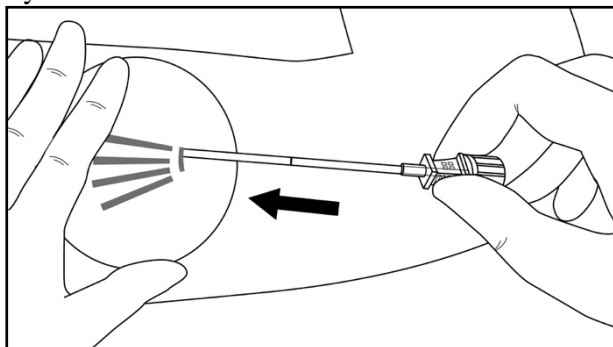
Krok 4: Unieść krawędź otworu nacięcia z użyciem pęsety z zębkiem. Naciskając na skórę wprowadzić pod niewielkim kątem (nie większym niż 20 stopni) do przestrzeni podskórnej (na głębokość 3 do 4 mm pod skórą) tylko końcówkę aplikatora ze ściętym widocznym oznaczeniem stop na kaniuli skierowanym do góry i obturatorem całkowicie zablokowanym w kaniuli (rysunek 5).

Rysunek 5



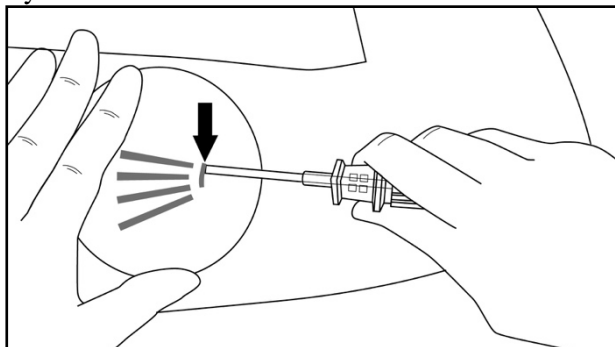
Krok 5: Opuścić aplikator do pozycji poziomej i unieść skórę końcówką aplikatora, ale zachowując kaniulę w podskórnej tkance łącznej (rysunek 6).

Rysunek 6

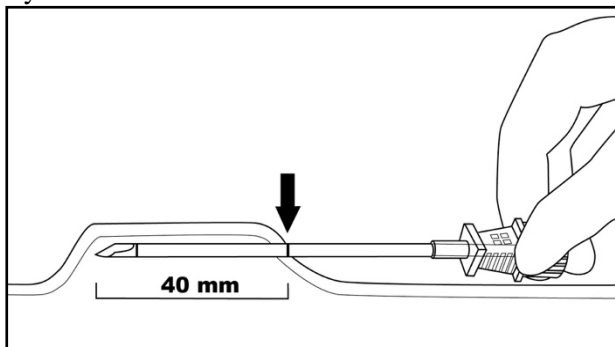


Krok 6: Delikatnie przesunąć aplikator pod skórą wzdłuż narysowanej na skórze linii kanału. Zatrzymać ruch, gdy tylko proksymalny znacznik na kaniuli schowa się wewnątrz nacięcia (rysunki 7 i 8).

Rysunek 7

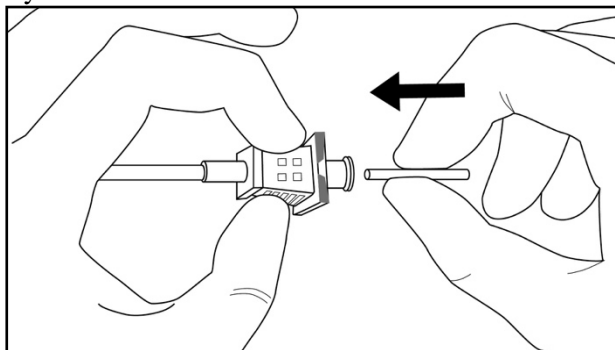


Rysunek 8

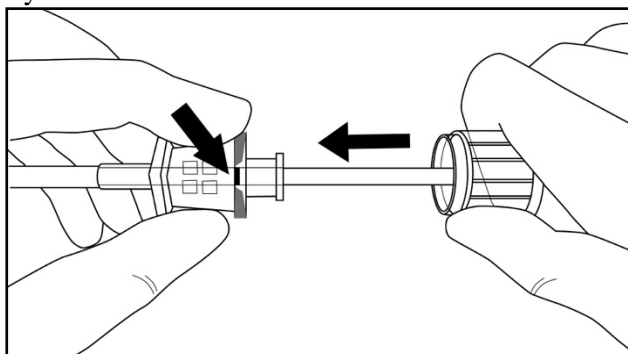


Krok 7: Przytrzymując kaniulę na miejscu, odblokować i zdjąć obturator. Włożyć jeden implant do kaniuli (rysunek 9), ponownie włożyć obturator i ostrożnie przesunąć go do przodu (będzie wyczuwalny niewielki opór) aż do zrównania linii stop obturatora ze ściętym oznaczeniem stop, co oznacza, że implant znajduje się na końcu kaniuli (rysunek 10). **Nie przesuwaj na siłę implantu obturatorem poza końcówkę kaniuli.** Jeśli implant jest właściwie umiejscowiony, między nacięciem a implantem powinien występować co najmniej 5 mm odstęp.

Rysunek 9

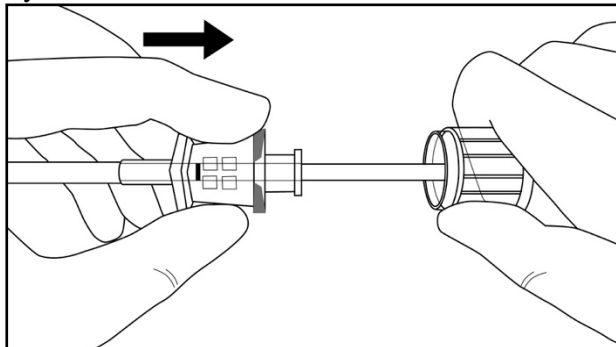


Rysunek 10

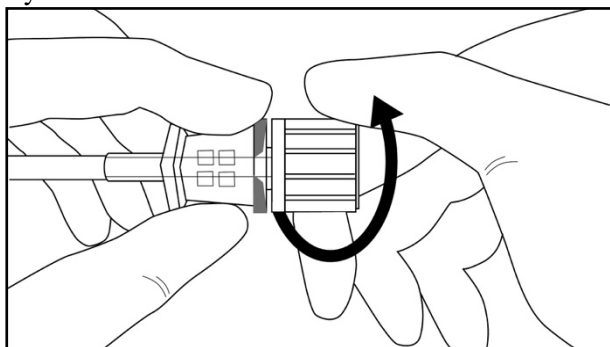


Krok 8: Przytrzymując obturator na miejscu na ramieniu, wycofać kaniulę wzdłuż obturatora pozostawiając implant na miejscu (rysunek 11). **Uwaga: Nie wywierać nacisku na obturator.** Wycofywać kaniulę do czasu aż nasadka zrówna się z obturatorem, następnie przekręcić obturator w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aby zamocować go na kaniuli (rysunek 12). Wycofywać aplikator ze ściętym oznaczeniem do momentu aż w otworze nacięcia ukaże się dystalny znacznik na kaniuli (ścięta końcówka powinna pozostać w tkance podskórnej).

Rysunek 11

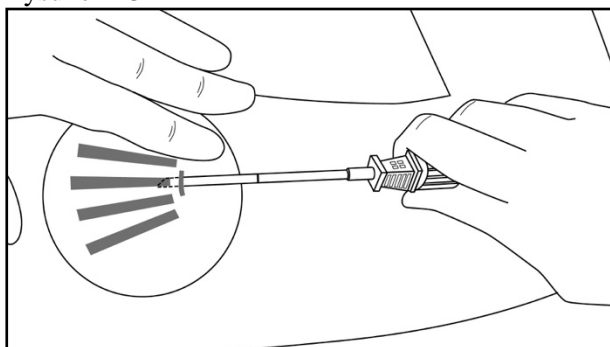


Rysunek 12



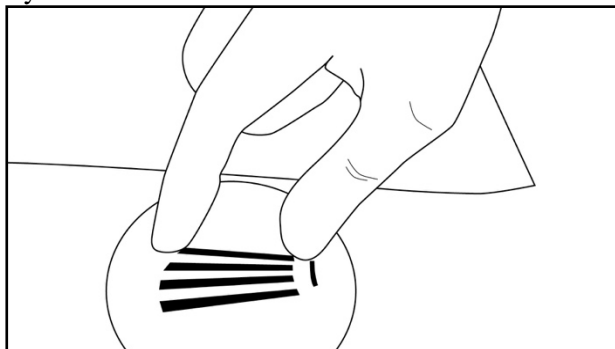
Krok 9: Przekierować aplikator do następnego oznaczenia kanału, przytrzymując równocześnie palcem wskazującym wcześniej założony implant, z dala od ostrej końcówki (rysunek 13). Powtórzyć kroki postępowania od 6 do 9 - rozmieścić trzy pozostałe implanty przez to samo nacięcie.

Rysunek 13



Krok 10: Niezwłocznie po założeniu sprawdzić palpacyjnie obecność każdego implantu (o długości 26,5 mm) na ramieniu pacjenta, jak pokazano na rysunku 14. Jeśli nie można wyczuć każdego z czterech implantów lub w razie wątpliwości, czy znajdują się one na miejscu, należy skorzystać z innych metod, aby potwierdzić obecność implantów.

Rysunek 14



Krok 11: Uciskać miejsce nacięcia przez około pięć minut, jeśli zajdzie taka potrzeba. Oczyścić miejsce nacięcia. Marginesy nacięcia skóry posmarować płynnym klejem i poczekać aż wyschnie przed zamknięciem nacięcia cienkim paskiem samoprzylepnym o szerokości około 6 mm (pasek motylkowy). Na miejsce wprowadzenia implantów założyć niewielki opatrunek samoprzylepny. Założyć bandaż elastyczny z jałową gazą, aby zminimalizować zasinienie. Poinformować pacjenta, że bandaż elastyczny można zdjąć po 24 godzinach, a samoprzylepny opatrunek po trzech do pięciu dniach oraz że należy stosować okład z lodu na ramię przez 40 minut co dwie godziny przez pierwsze 24 godziny, a następnie zgodnie z potrzebami.

Krok 12: Wypełnić kartę ostrzegawczą dla pacjenta i przekazać ją pacjentowi, aby ją zachował. Zeskanować lub wpisać szczegółowe informacje dotyczące procedury umieszczania implantu do dokumentacji medycznej pacjenta. Poinformować pacjenta o właściwej pielęgnacji miejsca założenia implantów.

Instrukcja lokalizowania implantów przed ich usunięciem

Zlokalizować implanty palpacyjnie. **Niewyczuwalne implanty muszą zostać zlokalizowane przed podjęciem próby ich usunięcia.** W przypadku niewyczuwalnych palpacyjnie implantów, usuwanie powinno odbywać się pod kontrolą USG (po zlokalizowaniu implantów). Do odpowiednich metod umożliwiających lokalizację należy użycie ultrasonografu z głowicą liniową o wysokiej częstotliwości (10 MHz lub większej) lub, w razie niepowodzenia USG, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (RM). Implanty Sixmo przepuszczają promienie rentgenowskie i nie można ich uwidocznnić za pośrednictwem badania RTG lub TK. Stanowczo odradza się przeprowadzanie zwiadowczego zabiegu chirurgicznego bez znajomości dokładnego położenia wszystkich implantów (patrz punkt 4.4).

Sprzęt do usuwania produktu leczniczego Sixmo

Implanty należy usunąć w warunkach aseptycznych z użyciem poniższego sprzętu:

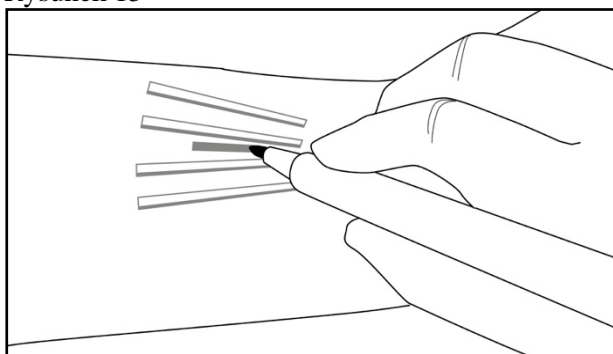
- kozetka lekarska, na której będzie leżał pacjent,
- stolik zabiegowy przykryty jałową serwetą,
- odpowiednie oświetlenie, takie jak lampa czołowa,
- jałowe serwety z otworem,
- lateksowe, jałowe rękawice bez talku,
- wacik nasączony alkoholem,
- marker chirurgiczny,
- roztwór antyseptyczny, taki jak chlorheksydyna,
- znieczulenie miejscowe, takie jak 1% lidokaina z adrenaliną 1:100 000,
- 5 ml strzykawka z igłą 25G×1,5 cala (0,5×38 mm)
- jednożębowa pęseta chirurgiczna do tkanek Adson,
- kleszczyki chirurgiczne typu Mosquito,
- dwa zaciski X-plant (zacisk ustalający okrągły do wazektomii o średnicy 2,5 mm),
- nożyczki tęczówkowe,
- imadło chirurgiczne,

- skalpel z ostrzem nr 15,
- jałowa linijka,
- 100×100 mm jałowa gaza,
- opatrunek samoprzylepny,
- bandaż elastyczny o szerokości około 8 cm,
- nici chirurgiczne, takie jak 4-0 Prolene™ z igłą tnącą FS-2 (mogą być wchłanialne).

Instrukcja usuwania produktu leczniczego Sixmo

Krok 13: Pacjent powinien leżeć na plecach z ręką, w której znajduje się implant, zgiętą w łokciu i odwróconym na zewnątrz ramieniem oraz z dłonią ułożoną obok głowy. Potwierdzić palpacyjnie umiejscowienie implantów. Przed użyciem markera przemyć miejsce, z którego będą usuwane implanty, wacikiem nasączonym alkoholem. Używając markera chirurgicznego oznaczyć położenie implantów oraz nacięcia. Nacięcie należy wykonać równoległe do osi ramienia między drugim a trzecim implantem, aby uzyskać dostęp do przestrzeni podskórnej (rysunek 15).

Rysunek 15



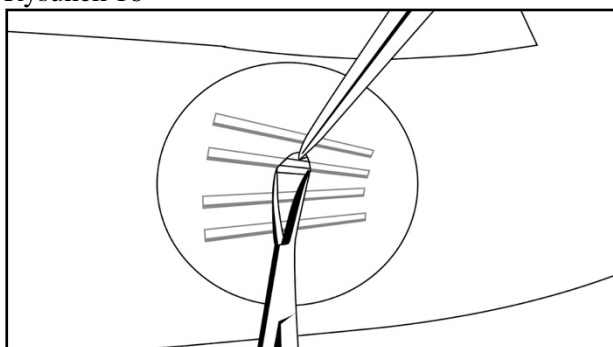
Krok 14: Założyć jałowe rękawice. Stosując zasady aseptyki, umieścić jałowy sprzęt w jałowym polu stolika zabiegowego. Przemyć miejsce usuwania implantów roztworem aseptycznym, takim jak chlorheksydyna. Nie osuszać ani nie wycierać. Położyć jałową serwetę na ramieniu pacjenta. Znieczulić obszar nacięcia i przestrzeń podskórną, w której znajdują się implanty (np. wstrzykując 5 do 7 ml lidokainy 1% z adrenaliną 1:100 000).

UWAGA: Znieczulenie miejscowe należy wstrzyknąć głęboko centralnie pod implantami. Spowodowuje to uniesienie się implantów ku powierzchni skóry, ułatwiając ich usunięcie. Po potwierdzeniu, że znieczulenie jest odpowiednie i skuteczne, wykonać skalpelem 7 do 10 mm nacięcie równoległe do osi ramienia, między drugim a trzecim implantem.

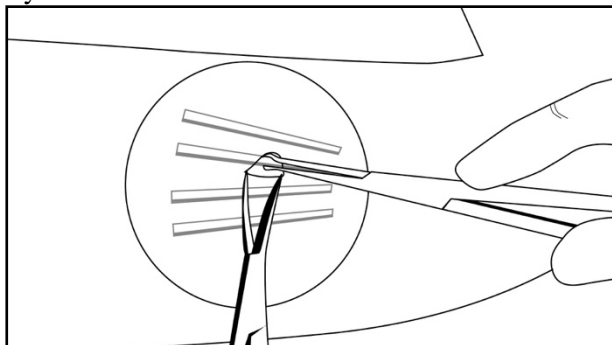
Krok 15: Unieść krawędź skóry, używając jednozębowej pęsety chirurgicznej do tkanek Adson, i oddzielić tkanki powyżej i poniżej widocznego implantu nożyczkami tęczówkowymi lub zakrzywionymi kleszczykami chirurgicznymi typu Mosquito (rysunek 16).

Chwycić środek implantu zaciskami X-plant (rysunek 17) i delikatnie pociągnąć. Jeśli implant jest otorbiony lub widać wgłębienie, należy uwolnić implant odcinając przylegającą tkankę skalpelem.

Rysunek 16



Rysunek 17



Krok 16: Po wyjęciu każdego z implantów należy potwierdzić, że usunięto go w całości (26,5 mm), mierząc jego długość. Stosując się do kroków 15 i 16 usunąć pozostałe implanty przez to samo nacięcie. Taką samą technikę stosuje się do usuwania wysuniętych lub częściowo wydalonych implantów. Stanowczo odradza się przeprowadzanie zwiadowczego zabiegu chirurgicznego bez znajomości dokładnego położenia wszystkich implantów (patrz punkt 4.4).

Krok 17: Po usunięciu implantów należy oczyścić miejsce nacięcia. Zamknąć nacięcie szwami. Umieścić na nacięciu opatrunek samoprzylepny. Uciskać jałową gazą miejsce nacięcia przez pięć minut w celu zapewnienia hemostazy. Założyć bandaż elastyczny z jałową gazą, aby zminimalizować zasinienie. Poinformować pacjenta, że bandaż elastyczny można zdjąć po 24 godzinach, a samoprzylepny opatrunek po trzech do pięciu dniach. Poradzić pacjentowi, jak prawidłowo aseptycznie pielęgnować ranę. Poinformować pacjenta, aby przykładał do ręki okład z lodu przez 40 minut co dwie godziny przez pierwsze 24 godziny, a następnie zgodnie z potrzebami. Ustalić termin wizyty w celu usunięcia szwów.

Krok 18: Implanty Sixmo należy zutylizować zgodnie z lokalnymi przepisami, ponieważ zawierają buprenorfinę.

Jeśli podczas próby usuwania nie udało się wyjąć implantu(ów) lub fragmentu(ów) implantu, należy niezwłocznie je zlokalizować, wykonując badanie obrazowe, a następnie, tego samego dnia, ponownie spróbować je usunąć. Jeśli lokalizacja i druga próba usunięcia nie są przeprowadzane tego samego dnia, co pierwsza próba usunięcia, ranę należy w międzyczasie zamknąć szwem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność oddechowa.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens* (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie antagonistów opioidów (naltrekson, nalmefen) w celu leczenia uzależnienia od alkoholu lub opioidów (patrz punkt 4.5).

Pacjentów, u których tworzą się keloidy lub blizny hipertroficzne, nie należy poddawać procedurze podskórnego umieszczania implantów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których występują przeciwwskazania do wykonania badania RM.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie leczenia

U pacjentów może wystąpić senność, zwłaszcza w pierwszym tygodniu po założeniu implantów, i należy ich o tym poinformować (patrz punkt 4.7).

Miejsce wprowadzenia implantów należy zbadać tydzień po ich wszczępieniu, a następnie w regularnych odstępach czasu, pod kątem objawów infekcji lub problemów z gojeniem się rany, w tym oznak wysuwania się implantu ze skóry, a także niewłaściwego użycia lub nadużywania. Zalecany harmonogram wizyt dla większości pacjentów to nie mniej niż jedna wizyta na miesiąc dla zapewnienia stałego poradnictwa i wsparcia psychologicznego.

Ciężkie powikłania założenia i usunięcia implantów

W wyniku nieprawidłowego założenia implantów w ramieniu mogą wystąpić rzadkie, ale ciężkie powikłania, w tym uszkodzenie nerwu i przemieszczenie się implantów prowadzące do zatoru i zgonu (patrz punkt 4.8). Do dodatkowych powikłań należą miejscowe przemieszczenie się implantu, wysunięcie, wydalenie lub złamanie implantu po jego wprowadzeniu lub w trakcie usuwania. W celu usunięcia przemieszczonego implantu konieczny jest zabieg chirurgiczny.

Należy palpacyjnie potwierdzić prawidłowe wprowadzenie podskórne implantu. Zbyt głębokie umiejscowienie implantów (domięśniowo lub do powięzi) może prowadzić do urazu nerwu lub naczyń podczas wszczępienia lub usuwania.

W miejscu zakładania lub usunięcia może wystąpić infekcja. Nadmierna palpacja krótko po założeniu implantów może zwiększać ryzyko wystąpienia infekcji. Nieprawidłowe usuwanie wiąże się z ryzykiem miejscowej infekcji i złamania implantu.

W rzadkich przypadkach nie udało się zlokalizować implantów lub ich fragmentu i w związku z tym nie zostały usunięte (patrz punkt 4.2).

Wydalenie implantu

W razie samoistnego wydalenia założonego implantu należy podjąć następujące kroki:

- Wyznaczyć jak najszybszy termin wizyty pacjenta u osoby należącej do fachowego personelu medycznego, która zakładała implant.
- Poinstruować pacjenta, aby umieścił implant w szklanym słoiku z nakrętką, przechowywał go w bezpiecznym miejscu z dala od innych osób, zwłaszcza dzieci, oraz przyniósł go do fachowego personelu medycznego, aby ustalić, czy doszło do wydalenia całego implantu.
U dzieci przypadkowo narażonych na kontakt z buprenorfiną, może ona wywołać ciężką, potencjalnie prowadzącą do zgonu, depresję oddechową.
- Jeśli pacjent przyniesie wydalony implant, należy go zmierzyć i upewnić się, że został wydalony w całości (długość 26,5 mm).
- Miejsce nacięcia należy zbadać pod kątem infekcji. W razie infekcji, należy zastosować odpowiednie leczenie i ustalić czy nie trzeba usunąć też pozostałych implantów.
- Jeśli implant nie został wydalony w całości, osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna sprawdzić palpacyjnie umiejscowienie implantu i ustalić lokalizację pozostałego jego fragmentu. Pozostały fragment implantu należy usunąć, stosując technikę opisaną w punkcie 4.2.
- Jeśli nie można ustalić palpacyjnie położenia pozostałego implantu, należy wykonać badanie USG lub MR, jak opisano w punkcie 4.2.
- Do czasu wymiany implantu osoba należąca do fachowego personelu medycznego musi ściśle monitorować pacjenta pod kątem objawów odstawienia lub innych objawów klinicznych wskazujących na potrzebę stosowania uzupełniającego buprenorfiny podjęzykowej.
- Zastępczy implant(y) należy założyć w tym samym ramieniu, przyśrodkowo lub bocznie do implantów znajdujących się na miejscu. Alternatywnie, implant(y) zastępczy można umieścić

w drugim ramieniu.

Niewłaściwe użycie i użycie niezgodne z przeznaczeniem

Buprenorfina potencjalnie może być nadużywana i wykorzystana niezgodnie z prawem. Postać produktu leczniczego Sixmo ma zapobiegać takiemu wykorzystaniu i nadużyciu. Jest jednak możliwość odzyskania buprenorfiny z implantu. Ustalając, czy produkt leczniczy Sixmo jest odpowiedni dla pacjenta, należy wziąć pod uwagę te zagrożenia, jak i stabilność pacjenta w leczeniu uzależnienia od opioidów.

Nadużycie buprenorfiny wiąże się z ryzykiem przedawkowania i zgonu. Ryzyko to zwiększa się w razie jednoczesnego nadużywania buprenorfiny i alkoholu oraz innych substancji, zwłaszcza benzodiazepin.

Wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sixmo należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na użycie niezgodne z przeznaczeniem lub progresję uzależnienia od opioidów i zachowań uzależniających wskazujących na potrzebę bardziej intensywnej i ustrukturyzowanego leczenia nadużywania substancji.

Uzależnienie

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego typu μ (μ), a jej przewlekłe stosowanie prowadzi do uzależnienia od tego typu opioidu. Badania na zwierzętach i doświadczenie kliniczne wykazały, że buprenorfina może uzależniać, ale w mniejszym stopniu niż pełny agonista, np. morfina.

Jeśli po usunięciu implanty nie zostaną niezwłocznie zastąpione, pacjenci powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące buprenorfiną podjęzykową (2 do 8 mg/dobę) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi do czasu wznowienia leczenia produktem leczniczym Sixmo. Pacjentów, którzy zdecydują się przerwać leczenie produktem leczniczym Sixmo, należy monitorować pod kątem objawów zespołu abstynencyjnego, biorąc pod uwagę zastosowanie stopniowo zmniejszanej dawki buprenorfiny podjęzykowej.

Przedwczesny zespół abstynencyjny

Właściwości częściowego agonisty opioidowego buprenorfiny mogą prowadzić do przedwczesnego wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych odstawienia u osób, które są obecnie fizycznie uzależnione od pełnych agonistów opioidowych - takich jak heroina, morfina lub metadon - zanim efekty ich działania ustąpią. Przed założeniem implantów należy ustalić, czy pacjent ukończył właściwy okres indukcyjny z zastosowaniem buprenorfiny podjęzykowej lub buprenorfiny/naloksonu lub czy pacjent jest stabilny klinicznie, stosując leczenie buprenorfiną lub buprenorfiną/naloksonem (patrz punkt 4.2).

Depresja oddechowa i ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Podczas stosowania buprenorfiny odnotowano kilka przypadków zgonów z powodu depresji oddechowej, zwłaszcza gdy buprenorfinę podawano w skojarzeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5), lub gdy buprenorfinę stosowano niezgodnie z zaleceniami. Odnotowano również przypadki zgonów związane z jednoczesnym podawaniem buprenorfiny i innych środków o działaniu tłumiącym, takich jak alkohol, gabapentynoidy (takie jak pregabalina i gabapentyna) (patrz punkt 4.5) lub inne opioidy. Podanie buprenorfiny niektórym osobom nieuzależnionym od opioidów, które nie tolerują ich działania, może prowadzić do potencjalnie prowadzącej do zgonu depresji oddechowej. Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub niewydolnością oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, sercem płucnym, zmniejszoną rezerwą oddechową, hipoksją, hiperkapnią, występującą wcześniej depresją oddechową lub kifoskoliozą [skrzywienie kręgosłupa potencjalnie prowadzące do duszności]).

Buprenorfina może powodować senność, zwłaszcza gdy jest przyjmowana razem z alkoholem lub produktami leczniczymi tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy (takimi jak leki uspokajające lub nasenne) (patrz punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sixmo należy przeanalizować wywiad medyczny pacjenta, w tym stosowanie nieopiodowych substancji psychoaktywnych, aby upewnić się, że można bezpiecznie rozpocząć leczenie produktem leczniczym Sixmo.

Zapalenie wątroby i zdarzenia dotyczące wątroby

U osób uzależnionych od opioidów odnotowano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby (w tym przypadki prowadzące do zgonu), zarówno w badaniach klinicznych, jak i w zgłoszeniach działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, patrz punkt 4.8. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, jak również przypadki niewydolności wątroby, martwicy wątroby, zespołu wątrobowo-nerkowego, encefalopatii wątrobowej i zgonu. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące zaburzenia czynności wątroby (choroba genetyczna, zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, nadużywanie alkoholu, jadłowstręt, jednoczesne stosowanie innych, potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych) i bieżące stosowanie narkotyków dożylnych. Przed zleceniem podania produktu leczniczego Sixmo i podczas leczenia należy rozważyć te obciążające czynniki, jak i potwierdzenie statusu wirusowego zapalenia wątroby. W razie podejrzenia zdarzenia dotyczącego wątroby konieczna jest ocena czynności wątroby, a także rozważenie przerwania leczenia produktem leczniczym Sixmo. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy ściśle monitorować czynność wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby

Buprenorfina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. W badaniu farmakokinetyki buprenorfiny podjęzykowej stężenie buprenorfiny w osoczu było większe, a okres półtrwania dłuższy u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami wątroby, ale nie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 5.2). Pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności lub przedawkowania spowodowanych zwiększonym stężeniem buprenorfiny (patrz punkt 4.2). Produkt leczniczy Sixmo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Leczenie ostrego bólu podczas terapii

Podczas stosowania produktu leczniczego Sixmo mogą zaistnieć sytuacje wymagające zastosowania u pacjentów leczenia ostrego bólu lub podania znieczulenia. Zawsze gdy jest to możliwe pacjentów tych należy leczyć niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi. Pacjenci wymagający przeciwbólowego leczenia opioidami mogą otrzymywać pełny opioid przeciwbólowy o dużym powinowactwie pod nadzorem fachowego personelu medycznego i przy zwróceniu szczególnej uwagi na czynność oddechową. Dla uzyskania działania przeciwbólowego konieczne może być zastosowanie większych dawek. W związku z tym w przypadku podania opioidu istnieje większe prawdopodobieństwo toksyczności. Jeśli w ramach znieczulenia wymagane jest leczenie opioidami, pacjenci powinni być stale monitorowani w ramach opieki anestezyjologicznej przez osoby, które nie uczestniczą w prowadzeniu procedury chirurgicznej lub diagnostycznej. Leczenie opioidem musi zapewniać fachowy personel medyczny przeszkolony w stosowaniu anestezyjologicznych produktów leczniczych i postępowaniu w razie wystąpienia działań silnych opioidów na układ oddechowy, zwłaszcza w ustanawianiu i podtrzymywaniu drożności dróg oddechowych i wentylacji wspomaganiej.

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja przez nerki może być przedłużona, ponieważ 30% podanej dawki jest eliminowane drogą nerkową. U pacjentów z niewydolnością nerek dochodzi do nagromadzenia się metabolitów buprenorfiny. Zaleca się ostrożność podczas dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory CYP3A

Produkty lecznicze hamujące aktywność enzymu CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sixmo należy ściśle monitorować pod kątem objawów toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, takimi jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir, lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol i itrakonazol, lub antybiotykami makrolidowymi). Przed rozpoczęciem stosowania produktu Sixmo, aby ustalić czy będzie ono odpowiednie, osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna sprawdzić historię leczenia pod kątem jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Ogólne środki ostrożności dotyczące podawania opioidów

Opioidy mogą spowodować hipotensję ortostatyczną u pacjentów ambulatoryjnych.

Opioidy mogą spowodować podwyższenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, co może prowadzić do napadów drgawek. W związku z tym opioidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z urazem głowy, ze zmianami wewnątrzczaszkowymi, lub w innych przypadkach, w których ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być podwyższone, lub u pacjentów z napadem drgawek w wywiadzie.

Opioidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedociśnieniem, przerostem prostaty lub zwężeniem cewki moczowej.

Zwężenie źrenic spowodowane opioidem, zmiana poziomu świadomości lub zmiany w postrzeganiu bólu jako objawy choroby mogą utrudniać ocenę pacjenta lub postawienie diagnozy, bądź maskować przebieg kliniczny występującej choroby.

Opioidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy i niewydolnością kory nadnerczy (np. chorobą Addisona).

Wykazano, że opioidy zwiększają ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych i należy je stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności dróg żółciowych.

Opioidy należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych.

Biorąc pod uwagę doświadczenie z morfiną, jednoczesne stosowanie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie leku Sixmo i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Skóra

Produkt leczniczy Sixmo należy również stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą tkanki łącznej (np. twardzina) w wywiadzie lub z nawracającymi infekcjami gronkowcem złocistym opornym na metycylinę w wywiadzie. Produkt leczniczy Sixmo jest przeciwwskazany u pacjentów z wywiadem powstawania keloidów lub blizn hipertroficznymi w miejscu, gdzie produkt leczniczy Sixmo zostałby umieszczony, ponieważ mogą wystąpić trudności z usunięciem implantu (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji dla produktu leczniczego Sixmo.

Buprenorfina nie należy podawać razem z:

- antagonistami opioidowymi: naltrekson i nalmefen mogą hamować działanie farmakologiczne buprenorfiny. Jednoczesne podawanie podczas leczenia buprenorfiną jest przeciwwskazane ze względu na potencjalnie niebezpieczne interakcje, które mogą wywołać nagle długotrwałe i nasilone objawy odstawienia opioidu (patrz punkt 4.3).
- napojami alkoholowymi ani z produktami leczniczymi zawierającymi alkohol, ponieważ alkohol nasila działanie uspokajające buprenorfiny. Produkt leczniczy Sixmo jest przeciwwskazany w przypadku ostrej choroby alkoholowej (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania buprenorfiny z następującymi produktami leczniczymi:

- Benzodiazepiny: Połączenie to może prowadzić do zgonu w wyniku depresji oddechowej pochodzenia ośrodkowego. W związku z tym dawki muszą być ograniczone, a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia. Pacjentów należy ostrzec, że samodzielne stosowanie nieprzepisanych przez lekarza benzodiazepin podczas leczenia produktem Sixmo jest bardzo niebezpieczne oraz że mogą stosować benzodiazepiny w skojarzeniu z tym produktem wyłącznie zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego (patrz punkt 4.4).
- Gabapentynoidy: Połączenie to może prowadzić do zgonu w wyniku depresji oddechowej. W związku z tym należy ściśle monitorować dawkowanie, a połączenia tego należy unikać w przypadkach, gdy istnieje ryzyko niewłaściwego użycia. Pacjentów należy ostrzec, że mogą stosować gabapentynoidy (takie jak pregabalina i gabapentyna) w skojarzeniu z tym produktem wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza (patrz punkt 4.4).
- Inne produkty lecznicze tłumiące czynność OUN: Inne pochodne opioidowe (np. metadon, przeciwbólowe i przeciwkaszlowe produkty lecznicze), niektóre leki przeciwdepresyjne, antagoniści receptora H1 o działaniu uspokajającym, barbiturany, anksjolityki inne niż benzodiazepiny, neuroleptyki, klonidyna i substancje pochodne: połączenia te nasilają tłumienie czynności OUN. Zmniejszony stopień uwagi może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn będzie niebezpieczne (patrz punkt 4.7).
- Opioidowe środki przeciwbólowe: Osiągnięcie odpowiedniego działania przeciwbólowego może być utrudnione, jeśli pacjentom otrzymującym buprenorfinę podano pełnego agonistę opioidowego. W związku z tym istnieje możliwość przedawkowania pełnego agonisty opioidowego, zwłaszcza przy próbach zahamowania efektów działania częściowego agonisty buprenorfiny lub gdy stężenie buprenorfiny w osoczu maleje (patrz punkt 4.4).
- Inhibitory i induktory CYP3A4: Buprenorfina jest metabolizowana do norbuprenorfiny w głównej mierze przez CYP3A4. W związku z tym potencjalne interakcje mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania buprenorfiny z produktami leczniczymi, które wpływają na aktywność CYP3A4. Inhibitory CYP3A4 mogą hamować metabolizm buprenorfiny prowadząc do zwiększenia C_{max} i AUC buprenorfiny i norbuprenorfiny. Pacjentów leczonych inhibitorami CYP (np. rytonawir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna, nelfinawir, nefazodon, werapamil, diltiazem, amiodaron, amprenawir, fosamprenawir, aprepitant, flukonazol, erytromycyna i sok grejpfrutowy) należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności lub przedawkowania (zwięźlenie żrenic, sine usta, ospałość, bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa). W razie zaobserwowania

objawów toksyczności lub przedawkowania konieczne jest usunięcie implantów i zastosowanie produktu leczniczego, który umożliwi dostosowanie dawki.

- Induktory CYP3A4 (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna) potencjalnie mogą zmniejszać stężenie buprenorfiny w osoczu ze względu na zwiększony metabolizm buprenorfiny do norbuprenorfiny.
- Inhibitory monoaminooksydazy (MAO): Istnieje możliwość nasilenia działania opioidów biorąc pod uwagę doświadczenie z morfiną.
- Serotonergicznym produktów leczniczych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania buprenorfiny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko u ludzi jest nieznanne.

W końcowym okresie ciąży buprenorfina, nawet po krótkim okresie stosowania, może spowodować depresję oddechową u noworodka. Długotrwałe podawanie buprenorfiny w ciągu ostatnich trzech miesięcy ciąży może spowodować zespół abstynencyjny u noworodka (np. hipertonia, drżenie noworodków, pobudzenie noworodków, mioklonie lub drgawki). Zespół może mieć łagodniejszy i bardziej przewlekły przebieg niż w przypadku krótko działających całkowitych agonistów receptorów opioidowych typu μ . Zespół zwykle występuje z opóźnieniem, po kilku godzinach lub dniach od porodu. Charakter zespołu może się różnić w zależności od historii stosowania leku przez matkę.

Ze względu na długi okres półtrwania buprenorfiny, po porodzie należy rozważyć kilkudniowe monitorowanie noworodka, aby zapobiec wystąpieniu u niego depresji oddechowej lub zespołu abstynencyjnego.

Ze względu na brak elastyczności w zakresie zwiększania dawki i na potrzebę zwiększenia dawki w okresie ciąży, produkt leczniczy Sixmo nie jest uważany za optymalny wybór dla kobiet w ciąży i dlatego nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Sixmo u tych pacjentek. Produkt Sixmo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Sixmo, należy rozważyć korzyści dla pacjentki w porównaniu z zagrożeniem dla płodu. Zasadniczo inne sposoby leczenia/postacie buprenorfiny są uważane za bardziej odpowiednie w tej sytuacji.

Karmienie piersią

Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego w takiej ilości, że prawdopodobny jest ich wpływ na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym podczas leczenia produktem Sixmo należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące wpływu buprenorfiny na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Buprenorfina może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn oraz może zaburzać umiejętności psychiczne lub fizyczne niezbędne do wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn. Produkt może spowodować zawroty głowy, senność lub ospałość, zwłaszcza na początku leczenia.

Stężenie buprenorfiny w osoczu jest największe podczas pierwszych 24 do 48 godzin od wszczęcia produktu leczniczego Sixmo. Pacjenci mogą odczuwać senność zwłaszcza w pierwszym tygodniu po podskórnym założeniu implantów. W związku z tym należy ich ostrzec przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem niebezpiecznych maszyn, zwłaszcza w tym okresie. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn pacjenci powinni upewnić się, że produkt leczniczy Sixmo nie wpływa niekorzystnie na ich zdolność do wykonywania takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane podzielono na działania niepożądane związane z implantem i niezwiązane z implantem. W badaniach klinicznych produktu Sixmo najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi niezwiązanymi z implantem był ból głowy (5,8%), zaparcie (5,5%) i bezsenność (3,9%). Są to częste działania niepożądane buprenorfiny.

Częste działania niepożądane związane z miejscem wszczęcia implantu, takie jak ból, świąd, krwaki, krwawienie, zaczerwienienie i blizna, zgłoszono u, odpowiednio, 25,9% i 14,1% pacjentów w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i uzupełniających.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela 1 zawiera działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu buprenorfiny, w tym produktu leczniczego Sixmo. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, preferowanej terminologii oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	infekcja wirusowa, zapalenie oskrzeli**, infekcja**, grypa**, zapalenie gardła**, nieżyt nosa**
	niezbyt często	zapalenie tkanki łącznej, infekcja skóry, ropień okołomigdałkowy, wysypka krostkowa, infekcja układu moczowego, infekcja grzybicza sromu i pochwy, infekcja w miejscu założenia implantu*, ropień w miejscu założenia implantu*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	limfadenopatia, neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zmniejszenie apetytu
	niezbyt często	nieprawidłowy przyrost wagi,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		odwodnienie, zwiększenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	często	bezsennaś, niepokój, wrogość**, nerwowośç**, paranoja**
	niezbyt często	depresja, zmniejszenie libido, zaburzenia snu, apatia, stan euforii, osłabienie orgazmu, niepokój ruchowy, drażliwośç, uzależnienie od leku***, pobudzenie***, zaburzenia myślenia***
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy, zawroty głowy, senność, hipertonía**, omdlenie**
	niezbyt często	niedoczulica, migrena, obniżony poziom świadomości, nadmierna senność, parastezja, drżenie
Zaburzenia oka	często	rozszerzenie źrenic**
	niezbyt często	wydzielina z oka, zaburzenia łzawienia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca**
	niezbyt często	trzępotanie przedsionków, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	często	uderzenia gorąca, rozszerzenie naczyń**, nadcisnienie tętnicze**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	kaszel**, duszność**
	niezbyt często	depresja oddechowa, ziewanie
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaparcie, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia żołądka i jelit**, zaburzenia zębów**
	niezbyt często	suchośç w jamie ustnej, niestrawnośç, wzdęcie, hematochezja

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	nadmierne pocenie się
	niezbyt często	zimne poty, sucha skóra, wysypka, zmiany skórne, siniaki*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból kości**, ból mięśni**
	niezbyt często	skurcze mięśni, uczucie dyskomfortu w kończynach, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból kończyn, zespół zaburzeń czynności stawu skroniowo-żuchwowego, ból stawów***
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, parcie na pęcherz, częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	bóle menstruacyjne, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie, dreszcze, astenia, ból, krwiak w miejscu założenia implantu*, ból w miejscu założenia implantu*, świąd w miejscu założenia implantu*, krwawienie w miejscu założenia implantu*, zaczerwienienie w miejscu założenia implantu*, blizna w miejscu założenia implantu*, ból w klatce piersiowej**, złe samopoczucie***, zespół abstynencyjny***
	niezbyt często	obrzęk obwodowy, dyskomfort, obrzęk twarzy, uczucie zimna, gorączka, obrzęk, obrzęk w miejscu założenia implantu*, reakcja w miejscu założenia implantu*, wydalanie implantu*, nieprawidłowe gojenie się*, parestezja w miejscu założenia implantu*, wysypka w miejscu założenia implantu*, bliznowacenie*
Badania diagnostyczne	często	wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej
	niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy,

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, zwiększenie stężenia wodorowęglanu we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie hematokrytu we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi, zwiększenie stężenia lipazy we krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie wskaźnika średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej, nieprawidłowy wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej, zwiększenie liczby monocytów, zwiększenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często	ból podczas procedury*, reakcja w miejscu przeprowadzania procedury*
	niezbyt często	powikłanie po procedurze (*), siniak (*), rozejście się brzegów rany*, przemieszczenie się implantu***, złamanie implantu***

* Działanie niepożądane w miejscu założenia implantu

(*) Obserwowane jako działanie niepożądane związane i niezwiązane z implantem

*** Zgłaszane dla innych zatwierdzonych produktów leczniczych zawierających tylko buprenorfinę

*** Wyłącznie dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Ryzyko ciężkich powikłań wprowadzenia i usunięcia implantów

W wyniku nieprawidłowego wprowadzenia implantów mogą wystąpić rzadkie, ale ciężkie powikłania, w tym uszkodzenie nerwu i przemieszczenie się implantu prowadzące do zatoru i zgonu (patrz punkt 4.4). W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono 2 przypadki miejscowego przemieszczenia się implantów z miejsca ich wszczepienia. U 3 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych i u 1 pacjenta leczonego w okresie po wprowadzeniu do obrotu, implantów lub ich fragmentów nie udało się zlokalizować i w związku z tym nie usunięto ich po zakończeniu leczenia. W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu odnotowano 7 przypadków klinicznie istotnego złamania implantu (tj. złamanie związane z działaniem niepożądanym).

Ryzyko wydalenia

Nieprawidłowe wprowadzenie lub infekcje mogą prowadzić do wysunięcia się lub wydalenia implantu. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Sixmo odnotowano niewiele przypadków wysunięcia się lub wydalenia implantów, które głównie przypisywano nieprawidłowej technice wprowadzenia (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów ostrego przedawkowania buprenorfiny należą zwężone źrenice, ospałość, niedociśnienie, depresja oddechowa i zgon.

Leczenie

Priorytetem jest przywrócenie drożności i ochrona dróg oddechowych, jak również wdrożenie wentylacji wspomaganej, jeśli zajdzie taka potrzeba. W leczeniu wstrząsu krążeniowego i obrzęku płuc należy zastosować środki wspomagające (w tym tlen, środki obkurczające naczynia krwionośne) zgodnie ze wskazaniami. Zatrzymanie akcji serca i zaburzenia rytmu serca będą wymagały zastosowania zaawansowanych technik podtrzymujących życie.

Antagonista opioidowy nalokson jest swoistą odtrutką w przypadku depresji oddechowej spowodowanej przedawkowaniem opioidu. Nalokson może okazać się skuteczny w leczeniu przedawkowania buprenorfiny. Konieczne może być wielokrotne podanie i zastosowanie dawek większych niż zwykle.

Podczas decydowania, czy należy usunąć implanty, fachowy personel medyczny powinien wziąć pod uwagę potencjalną rolę i udział buprenorfiny, kiedy podawana jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi tłumiącymi OUN, inhibitorami CYP3A4, innymi opioidami i u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów, kod ATC: N07BC01

Mechanizm działania

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych wiążącym się z receptorami μ (mi) i κ (kappa) w mózgu. Jej działanie w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów jest przypisywane powoli odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ , co w dłuższym okresie minimalizuje potrzebę przyjmowania innych opioidów.

Podczas klinicznych badań farmakologicznych u pacjentów uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe działanie buprenorfiny na wiele parametrów farmakodynamiki i bezpieczeństwa stosowania. Buprenorfina ma względnie szerokie okno terapeutyczne ze względu na swe właściwości częściowego agonisty/antagonisty, które łagodzą hamowanie czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność implantów z buprenorfiną badano w 3 badaniach klinicznych fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których łącznie 309 pacjentów leczono produktem leczniczym Sixmo przez okres do 6 miesięcy (1 cykl leczenia implantem). Wśród 309 pacjentów 107 pacjentów leczono przez dodatkowe 6 miesięcy w ramach badań uzupełniających (tj. przez 2 cykle leczenia implantem).

Skuteczność wykazano głównie w badaniu PRO-814, które było randomizowanym badaniem fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie z udziałem dorosłych pacjentów spełniających kryteria DSM-IV-TR uzależnienia od opioidu i którzy byli stabilni klinicznie przyjmując buprenorfinę w postaci podjęzykowej. W tym badaniu około 75% pacjentów zgłosiło opioidy wydawane na receptę jako główny nadużywany opioid, a 21% pacjentów - heroinę jako główny nadużywany opioid. Czas stosowania implantu wynosił 24 tygodnie. Do badania włączono 84 pacjentów w grupie produktu Sixmo i 89 pacjentów w grupie buprenorfiny podjęzykowej; mediana wieku (zakres) wynosiła odpowiednio 36 (21 do 63) lat w grupie produktu Sixmo i 37 (22 do 64) lat w grupie buprenorfiny podjęzykowej. W ramach tego podwójnie ślepego i podwójnie pozorowanego badania pacjentów leczonych buprenorfiną podjęzykową, w dawce 8 mg na dobę lub mniejszej, przeniesiono do leczenia 4 implantami Sixmo (i dobowymi dawkami podjęzykowego placebo) lub buprenorfiną podjęzykową w dawce 8 mg na dobę lub mniejszą (i 4 implantami placebo). Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, zdefiniowana jako nie więcej niż 2 z 6 miesięcy, podczas których potwierdzono stosowanie nielegalnego opioidu na podstawie zarówno wyniku badań próbki moczu jak i zgłoszenia pacjenta. Punkt końcowy uważano za istotny klinicznie w docelowym wskazaniu. Wykazano, że produkt Sixmo był nie gorszy niż buprenorfina podjęzykowa, a odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wynosił 87,6% w grupie buprenorfiny podjęzykowej i 96,4% w grupie produktu Sixmo. Ponadto po ustaleniu, że produktu Sixmo nie jest gorszy, zbadano i ustalono przewagę produktu Sixmo nad buprenorfiną podjęzykową ($p=0,034$). Utrzymanie się wyniku leczenia było duże, a 96,4% pacjentów w grupie produktu Sixmo i 94,4% pacjentów w grupie buprenorfiny podjęzykowej ukończyło badanie.

Dwa dodatkowe randomizowane badania fazy III prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo dostarczyły danych uzupełniających dotyczących skuteczności i farmakokinetyki (badania PRO-805 i PRO-806). W ramach obu badań dorośli pacjenci uzależnieni od opioidu, którzy nie otrzymywali wcześniej buprenorfiny byli leczeni przez okres 24 tygodni 4 implantami produktu Sixmo lub 4 implantami placebo. Pacjenci, dla których leczenie 4 implantami było niewystarczające, mogli otrzymać piąty implant. Badanie PRO-806 obejmowało otwartą grupę porównawczą otrzymującą buprenorfinę podjęzykową (12 do 16 mg/dobę). Pacjenci we wszystkich grupach mogli stosować dawkowanie uzupełniające buprenorfiny podjęzykowej w celu kontrolowania możliwych objawów odstawienia/głodu narkotykowego w oparciu o z góry określone kryteria. Charakterystykę pacjentów uczestniczących w tych badaniach przedstawiono poniżej.

Tabela 2: Charakterystyka pacjentów w badaniach PRO-805 i PRO-806

	Badanie PRO-805		Badanie PRO-806		
	Sixmo N=108	Placebo N=55	Sixmo N=114	Placebo N=54	buprenorfina podjęzykowa N=119
Mediana wieku (zakres), lata	33 (19 - 62)	39 (20 - 61)	36 (19 - 60)	33 (19 - 59)	32 (18 - 60)
Główny nadużywany opioid, n (%)					
Heroina	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Opioidy wydawane na receptę	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* U 1 pacjenta (0,8%) główny nadużywany opioid był „inny”.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w obu badaniach była dystrybuanta (ang. cumulative distribution function, CDF) dla odsetka próbek moczu z ujemnym wynikiem badania na obecność nielegalnych opioidów (w oparciu o przeprowadzane trzy razy w tygodniu badanie toksykologiczne moczu i zgłaszane przez pacjenta stosowanie opioidów).

W badaniu PRO-805 pierwszorzędnym punktem końcowym była dystrybuanta dla odsetka próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność nielegalnych opioidów w tygodniach 1 do 16, natomiast dystrybuanta w tygodniach 17 do 24 była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy.

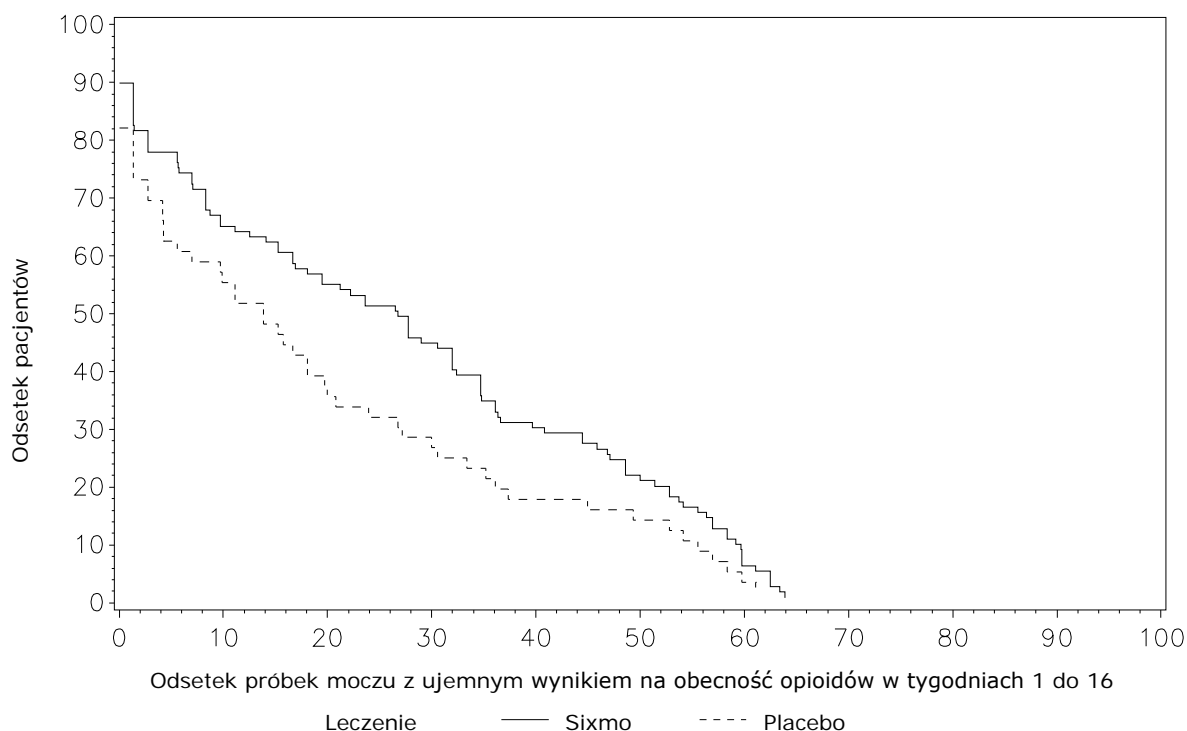
Tabela 3: Odsetek próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność opioidów w tygodniach 1 do 16 i tygodniach 17 do 24, badanie PRO-805 (ITT)

Odsetek ujemnych wyników	Sixmo N=108	Placebo N=55
Tygodnie 1 do 16		
Średnia (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
CI dla średniej	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediana (zakres)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
Tygodnie 17 do 24		
Średnia (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
CI dla średniej	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediana (zakres)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

CI=przedział ufności, ITT=populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, N=liczba pacjentów, SE=błąd standardowy

W ramach analizy dystrybuanty (tygodnie 1 do 16) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między metodami leczenia ($p=0,0361$) na korzyść produktu Sixmo.

Rysunek 1: Dystrybuanta dla odsetka próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność opioidów w tygodniach 1 do 16, badanie PRO-805 (ITT)



ITT=populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Buprenorfiny nie uwzględniono w ocenie toksykologicznej moczu.

Badanie PRO-806 miało dwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe, którymi była dystrybuanta dla odsetka próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność nielegalnych opioidów w tygodniach 1 do 24 w grupie produktu Sixmo i placebo (równorzędny pierwszorzędowy 1) i dystrybuanta dla odsetka próbek moczu, w których nie stwierdzono nielegalnych opioidów w tygodniach 1 do 24 w grupie produktu Sixmo i placebo z uzupełnieniem brakujących danych dotyczących nielegalnego narkotyku na podstawie zgłoszeń przez pacjentów (równorzędny pierwszorzędowy 2).

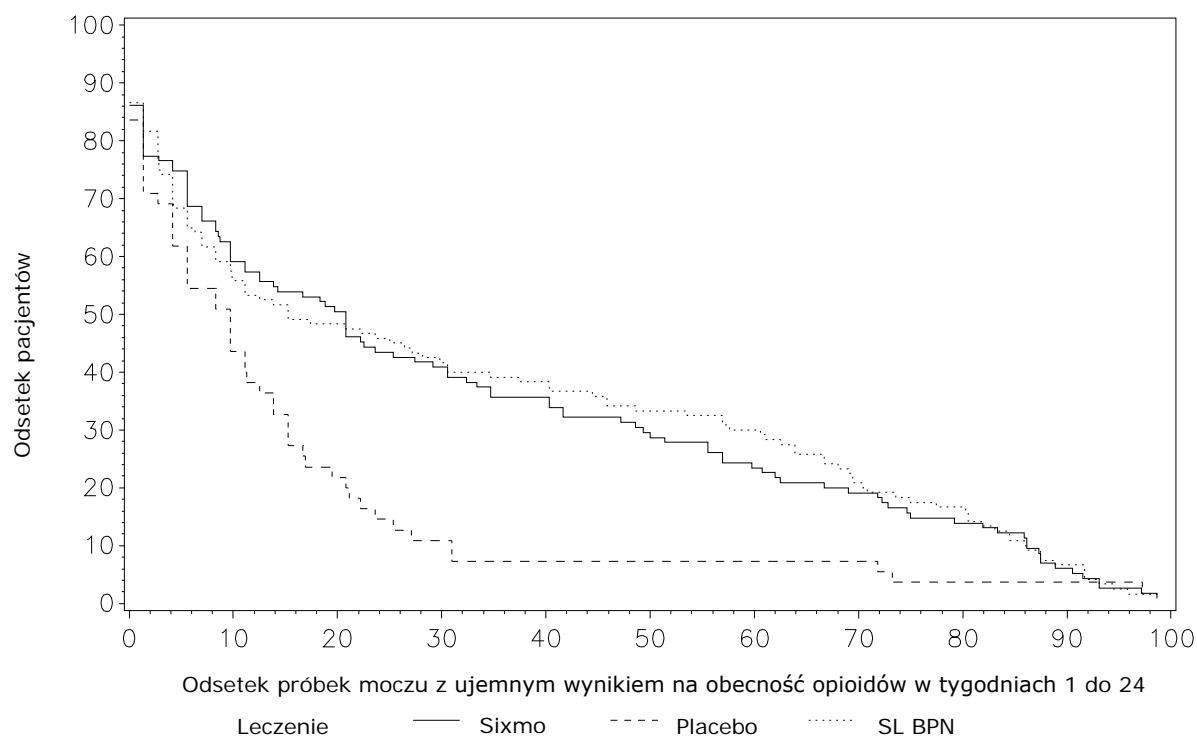
Tabela 4: Odsetek próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność opioidów w tygodniach 1 do 24, badanie PRO-806 (ITT)

Odsetek ujemnych wyników	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfina podjęzykowa N=119
Średnia (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
CI dla średniej	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Mediana (zakres)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

CI=przedział ufności, ITT=populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, N=liczba pacjentów, SE=błąd standardowy

W analizie dystrybuanty (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy 1) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę między metodami leczenia ($p=0,0001$) na korzyść produktu Sixmo.

Rysunek 2: Dystrybuanta dla odsetka próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność opioidów w tygodniach 1 do 24, (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy 1), badanie PRO-806 (populacja ITT)



ITT=populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, SL BPN =buprenorfina podjęzykowa
Buprenorfiny nie uwzględniono w ocenie toksykologicznej moczu.

Wyniki dystrybuanty dla równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego 2 były zasadniczo takie same jak dla punktu końcowego 1 ($p < 0,0001$).

Głównym drugorzędowym punktem końcowym badania PRO-806 była różnica w odsetkach próbek moczu z ujemnym wynikiem na obecność opioidów przez okres 24 tygodni dla produktu Sixmo w porównaniu do buprenorfiny podjęzykowej. Pomimo udziału otwartej grupy porównawczej, punkt końcowy jest uważany za wiarygodny, ponieważ opierał się na badaniu toksykologicznym moczu.

W ramach tej analizy odsetek ujemnych wyników na obecność opioidu w grupie buprenorfiny podjęzykowej był bardzo podobny do wyników w grupie produktu Sixmo (33% w porównaniu do 31%) oraz wykazano, że produkt Sixmo jest nie gorszy niż buprenorfina podjęzykowa.

W badaniach PRO-805 i PRO-806, 62,0% i 39,5% pacjentów leczonych produktem Sixmo wymagało dawkowania uzupełniającego buprenorfiny podjęzykowej. Średnie dawki na tydzień dla pacjentów z

grupy produktu Sixmo w badaniach PRO-805 i PRO-806 wynosiły 5,16 mg i 3,16 mg ze względnie niewielką średnią liczbą dni stosowania na tydzień, która wynosiła, odpowiednio, 0,45 i 0,31. W obu badaniach odsetek pacjentów wymagający dawkowania uzupełniającego buprenorfiny podjęzykowej był znacznie większy w grupie placebo niż w grupie produktu Sixmo (90,9% i 66,7% pacjentów ze średnią liczbą dni stosowania na tydzień wynoszącą, odpowiednio, 2,17 i 1,27 w badaniu PRO-805 i PRO-806).

Utrzymywanie się wyniku leczenia było duże w grupach produktu Sixmo, gdzie, odpowiednio, 65,7% i 64,0% pacjentów ukończyło badania PRO-805 i PRO-806.

U większości pacjentów (około 80%) w obu badaniach leczenie 4 implantami było wystarczające. Około 20% pacjentów wymagało zwiększenia dawki przez dodanie piątego implantu.

U niektórych pacjentów implanty Sixmo łamały się podczas usuwania. Odsetek złamań zmalał w badaniach, w których stosowano obecną technikę i szkolenie. Ogólnie, złamanie implantu nie było postrzegane przez badacza jako zagrożenie dla bezpieczeństwa.

Tabela 5: Złamanie implantu w badaniach fazy III produktu Sixmo prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby

	Obecna technika i szkolenie		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Liczba (%) złamanych implantów	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Liczba (%) pacjentów ze złamanym implantem(implantami)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N=liczba pacjentów z dostępnymi danymi.

Populacje niekawkaskie

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Sixmo u pacjentów ras niekawkaskich jest obecnie ograniczone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sixmo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidu (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

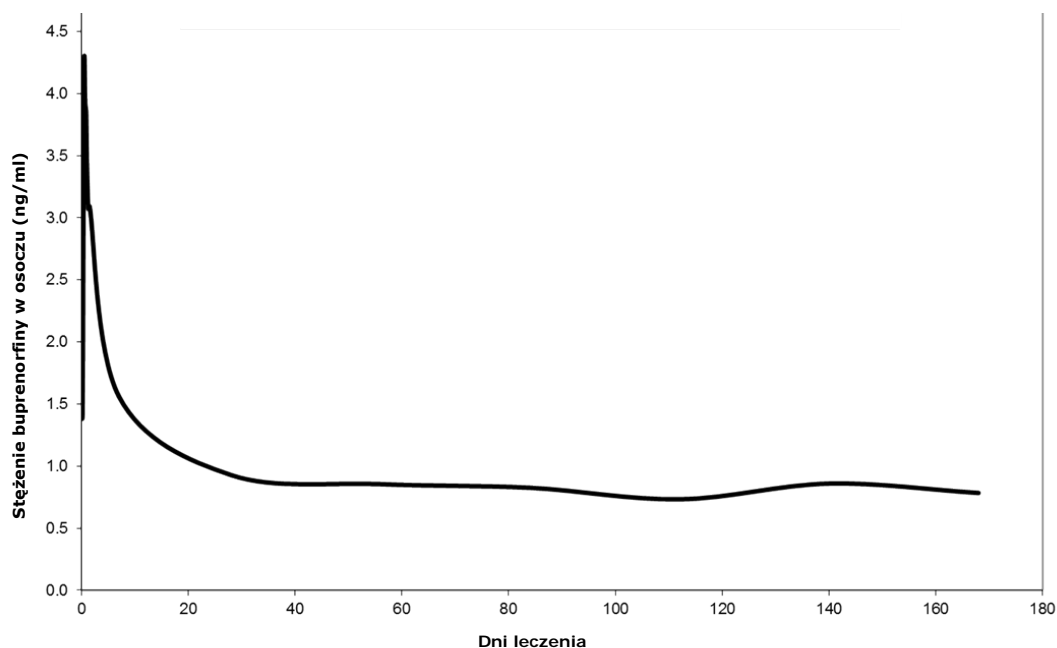
Wchłanianie

Farmakokinetykę produktu leczniczego Sixmo oceniano u uzależnionych od opioidu pacjentów leczonych produktem leczniczym Sixmo w badaniach TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 i PRO-811. Przed włączeniem do badań PRO-805, PRO-806, PRO-810 i TTP-400-02-01 pacjenci nie otrzymywali leczenia i byli uzależnieni od opioidu w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. Heroina była głównym opioidem stosowanym przez większość pacjentów. Po założeniu implantu Sixmo obserwowano początkowy wzrost stężenia buprenorfiny a mediana T_{max} wystąpiła po 12 godzinach od wszczepienia implantu. Po początkowym wzroście stężenia buprenorfiny, jej stężenie w osoczu powoli malało, a stan stacjonarny stężenia buprenorfiny w osoczu osiągnęto mniej więcej do 4. tygodnia. Średnie stężenia buprenorfiny w osoczu w stanie stacjonarnym były spójne we wszystkich badaniach klinicznych i wynosiły około 0,5 do 1 ng/ml (dla dawki z 4 implantów) i utrzymywały się przez około 20 tygodni (od 4. do 24. tygodnia) w 24-tygodniowym okresie leczenia. Odnotowano

również niewielkie zmniejszenie stężenia buprenorfiny w stanie stacjonarnym między 4. a 24. tygodniem. Zasadniczo stężenie było porównywalne do minimalnego stężenia buprenorfiny przy podaniu 8 mg na dobę buprenorfiny podjęzykowej.

Na rysunku 3 przedstawiono stężenie buprenorfiny w osoczu po zastosowaniu produktu leczniczego Sixmo. Średnie stężenie buprenorfiny w osoczu do dnia 28 oparto na danych z badania względnej biodostępności PRO-810 (z intensywnym harmonogramem pobierania próbek do analizy farmakokinetyki), natomiast stężenie po 28. dniu oparto na danych zbiorczych z badań PRO-805, PRO-806, PRO-807 i PRO-811.

Rysunek 3: Stężenie buprenorfiny w osoczu po założeniu implantów Sixmo (stężenie do dnia 28 oparto na badaniu PRO-810, natomiast stężenie po 28. dniu oparto na badaniach PRO-805, PRO-806, PRO-807 i PRO-811)



Dystrybucja

Okolo 96% buprenorfiny wiąże się z białkami, głównie z globuliną alfa i beta.

Metabolizm

Buprenorfina ulega N-dezalkilacji do jej głównego farmakologicznie czynnego metabolitu norbuprenorfiny, a następnie glukuronidacji. Na początku uważano, że za powstawanie norbuprenorfiny odpowiedzialny jest CYP3A4. Późniejsze badania wykazały, że w procesie tym uczestniczy również CYP2C8. Zarówno buprenorfina jak i norbuprenorfina mogą następnie ulec glukuronidacji z udziałem UDP-glukuronosyltransferaz.

Eliminacja

Badanie bilansu masy buprenorfiny wykazało całkowite odzyskanie oznakowanej izotopem buprenorfiny w moczu (30%) i kale (69%) zebranych do 11 dni od podania. Prawie cała dawka została rozliczona w zakresie buprenorfiny, norbuprenorfiny i dwóch niezidentyfikowanych metabolitów buprenorfiny. W moczu większość buprenorfiny i norbuprenorfiny była sprzężona (buprenorfina: 1% wolna i 9,4% sprzężona; norbuprenorfina: 2,7% wolna i 11% sprzężona). W kale prawie cała buprenorfina i norbuprenorfina była wolna (buprenorfina: 33% wolna i 5% sprzężona; norbuprenorfina: 21% wolna i 2% sprzężona).

Średni okres półtrwania buprenorfiny w fazie eliminacji z osocza wynosi od 24 do 48 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano wpływu zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Sixmo. Buprenorfina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. U pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększone stężenie buprenorfiny w osoczu.

Produkt leczniczy Sixmo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo niewielką rolę (około 30%) w ogólnym klirensie buprenorfiny. Stężenie buprenorfiny w osoczu nie było zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym nie ma potrzeby dostosowania dawki produktu leczniczego Sixmo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Sixmo nie uczestniczyli pacjenci w wieku powyżej 65 lat. Stosowanie produktu w tej populacji pacjentów nie jest zalecane. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny u pacjentów w podeszłym wieku >65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki standardowego zestawu badań genotoksyczności przeprowadzonych na fragmentach implantów Sixmo i placebo z kopolimeru etylenu i octanu winylu były ujemne. Dane z piśmiennictwa nie wskazują na żadne właściwości genotoksyczne buprenorfiny.

Nie istnieje żadne podejrzenie dotyczące rakotwórczości w oparciu o zastosowanie kliniczne buprenorfiny.

Nie ma dostępnych, opublikowanych informacji dotyczących potencjalnego wpływu buprenorfiny na płodność u kobiet i mężczyzn. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Po narażeniu ciężarnych samic szczurów na buprenorfinę za pośrednictwem mini pomp osmotycznych od 7. dnia ciąży, obserwowano zmniejszenie spożycia pokarmu i wody przez matkę od 7. do 20. dnia ciąży. Wskaźnik umieralności był znacznie większy w grupach buprenorfiny. Częściej występowała resorpcja oraz zwiększyła się liczba urodzeń martwych płodów. Noworodki szczurze zwykle ważyły mniej 1. dnia po urodzeniu w porównaniu z grupą kontrolną. Noworodki szczurze narażone na buprenorfinę wyłącznie w okresie przedporodowym miały podobną masę ciała co grupa kontrolna przez pierwsze 3 tygodnie po urodzeniu. Natomiast u noworodków szczurzych narażonych na opioidy w okresie pourodzeniowym obserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała. Narażenie matki na buprenorfinę zwiększało śmiertelność okołoporodową i powodowało opóźnienie w osiągnięciu niektórych ważnych etapów rozwoju u noworodków szczurzych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer etylenu z octanem winylu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy implant jest pakowany indywidualnie do saszetki ze zdzieralnej, laminowanej folii PET/LDPE/Aluminium/LDPE.

Zestaw implantów: 4 implanty z 1 aplikatorem

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Usunięty implant zawiera znaczącą ilość resztkowej buprenorfiny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1369/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwiec 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Sixmo w każdym z państw członkowskich, podmiot odpowiedzialny musi ustalić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środek komunikacji, sposoby rozpowszechniania i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Sixmo jest dopuszczony do obrotu, wszyscy lekarze, którzy będą zajmowali się zakładaniem / usuwaniem podskórnych implantów Sixmo, zostaną objęci programem edukacyjnym mającym na celu zapobieganie / minimalizowanie ważnego zidentyfikowanego ryzyka wysunięcia się implantu / (spontanicznego) wydalenia implantu, istotnej możliwości uszkodzenia nerwów lub naczyń krwionośnych podczas procedury wszczepiania / usuwania, (przesunięcia i) przemieszczenia się implantu / zagubienia (części) implantu.

Program edukacyjny dla lekarzy, zapewniany razem z charakterystyką produktu leczniczego, powinien obejmować slajdy wykładowe i szczegółowe, bezpośrednie objaśnienie krok po kroku, a także demonstrację na żywo procedury chirurgicznej zakładania i usuwania produktu leczniczego Sixmo. Lekarzy należy również poinformować o zagrożeniach i powikłaniach tej procedury (tj. przemieszczenie się implantu, wysunięcie się implantu, wydalenie implantu lub uszkodzenie nerwu).

Podmiot odpowiedzialny zapewni również, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Sixmo jest dopuszczony do obrotu, każdy pacjent, któremu zostanie przepisany implant podskórny, otrzyma od swojego lekarza prowadzącego ulotkę dla pacjenta oraz kartę ostrzegawczą dla pacjenta (wielkości portfela). W trakcie leczenia produktem leczniczym Sixmo, pacjent musi zawsze nosić kartę przy sobie i okazywać ją innym osobom należącym do fachowego personelu medycznego przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia / interwencji. Karta ostrzegawcza dla pacjenta powinna zawierać:

- Informację o tym, że jej posiadacz stosuje produkt leczniczy Sixmo (leczenie uzależnienia od opioidu z zastosowaniem wyłącznie buprenorfiny w postaci podskórnego implantu umieszczonego po wewnętrznej stronie ramienia).
 - Datę założenia implantu i datę usunięcia implantu po upływie sześciu miesięcy.
 - Imię i nazwisko oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego.
 - Zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa związane z terapią produktem leczniczym Sixmo (tj. potencjalnie zagrażające życiu interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi terapiami).
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
MOLTeNI-2019-01 – Retrospektywne i prospektywne, obserwacyjne (nieinterwencyjne), kohortowe badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu dla oceny częstości występowania złamań i powikłań zakładania/usunięcia implantów (Sixmo) w rutynowej opiece klinicznej	Czwarty kwartał 2026 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko zewnętrzne (zestaw)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sixmo 74,2 mg implant
buprenorfina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy implant zawiera buprenorfiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 74,2 mg buprenorfiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również kopolimer etylenu z octanem winylu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Implant

4 implanty
1 aplikator do jednorazowego użycia

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1369/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Saszetka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sixmo 74,2 mg implant
buprenorfina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy implant zawiera buprenorfiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 74,2 mg buprenorfiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również kopolimer etylenu z octanem winylu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 implant

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1369/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

- Posiadacz tej karty stosuje podskórne leczenie uzależnienia od opioidu z zastosowaniem wyłącznie buprenorfiny o nazwie Sixmo.
- Implanty Sixmo znajdują się po wewnętrznej stronie ramienia.
- W trakcie leczenia kartę należy zawsze nosić przy sobie.
- Kartę należy pokazać lekarzowi, dentyście lub chirurgowi przed każdym leczeniem farmakologicznym lub chirurgicznym.
- W razie wystąpienia nietypowych objawów, takich jak problemy z oddychaniem, uraz głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, należy skontaktować się z lekarzem.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sixmo 74,2 mg implant
buprenorfina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Dane kontaktowe lokalnego przedstawiciela

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Lekarz prowadzący (imię i nazwisko / informacje kontaktowe):

Imię i nazwisko pacjenta:

INFORMACJE DOTYCZĄCE PROCEDURY

Data założenia:

Data usunięcia po 6 miesiącach:

Lokalizacja implantu: (górne ramię: lewe / prawe)

WAŻNE INFORMACJE

Każdy implant zawiera buprenorfiny chlorowoderek w ilości odpowiadającej 74,2 mg buprenorfiny.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Sixmo 74,2 mg implant buprenorfina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sixmo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sixmo
3. Jak stosować lek Sixmo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sixmo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sixmo i w jakim celu się go stosuje

Lek Sixmo zawiera substancję czynną buprenorfinę, która jest rodzajem leku opioidowego. Lek Sixmo stosuje się w leczeniu uzależnienia od opioidów u dorosłych pacjentów, którzy otrzymują również pomoc medyczną, społeczną i psychologiczną.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sixmo

Kiedy nie stosować leku Sixmo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na buprenorfinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma poważne problemy z oddychaniem,
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- jeśli pacjent cierpi na ostrą chorobę alkoholową lub majaczenie alkoholowe spowodowane odstawieniem alkoholu,
- jeśli pacjent stosuje naltrekson lub nalmefen w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidu,
- jeśli u pacjenta występuje nadmierne wytwarzanie tkanki podczas gojenia się ran.

Pacjenci, którzy nie mogą zostać poddani badaniu obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (RM) nie mogą otrzymywać leku Sixmo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Sixmo należy omówić to z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje:

- astma lub inne problemy z oddychaniem,
- łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności wątroby,

- zmniejszona czynność nerek,
- uraz głowy lub inne okoliczności, w których ciśnienie w mózgu może być podwyższone, ponieważ opioidy mogą powodować zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (płynu otaczającego mózg i rdzeń kręgowy),
- napady drgawek w wywiadzie,
- niskie ciśnienie krwi,
- przerost gruczołu krokowego lub zwężenie cewki moczowej,
- niedoczynność tarczycy,
- zmniejszona czynność kory nadnerczy, taka jak choroba Addisona,
- nieprawidłowa czynność dróg żółciowych,
- ogólne osłabienie i zły stan zdrowia lub jeśli pacjent jest w podeszłym wieku,
- choroba tkanki łącznej, taka jak twardzina, w wywiadzie, ponieważ może to powodować trudności przy usuwaniu implantów,
- nawracające infekcje gronkowcem złocistym opornym na metycylinę, w wywiadzie,
- depresja lub inne choroby, które leczy się za pomocą leków przeciwdepresyjnych. Stosowanie tych leków jednocześnie z lekiem Sixmo może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt „Lek Sixmo a inne leki”).

Istotne kwestie, które należy wziąć pod uwagę podczas leczenia:

- Może wystąpić **senność**, zwłaszcza podczas pierwszego tygodnia po założeniu implantów. Patrz „Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn”.
- Lekarz powinien zbadać **miejsce założenia** pod kątem infekcji i problemów z raną:
 - tydzień po wprowadzeniu implantu, oraz
 - następnie przynajmniej raz w miesiącu.
- **W miejscu założenia lub usunięcia** implantu może wystąpić **zakażenie**. Nadmierne dotykание implantów lub miejsca wszczepienia krótko po ich założeniu może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażenia. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli w miejscu nacięcia skóry wystąpią objawy zakażenia (takie jak zaczerwienienie lub stan zapalny).
- W przypadku nieprawidłowego wprowadzenia lub w wyniku infekcji **implant może** po założeniu **wystawać** z ręki. Jeśli tak się zdarzy, nie należy próbować go samodzielnie usunąć, ponieważ może to być bardzo niebezpieczne, i należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Jeśli po założeniu **implant wypadnie**, należy podjąć poniższe kroki:
 - Niezwłocznie umówić się na wizytę z lekarzem, który go zakładał.
 - Umieścić implant w szklanym słoiku z nakrętką. Przechowywać implant w bezpiecznym miejscu z dala od innych osób, zwłaszcza dzieci. Przynieść implant do lekarza, który go zakładał, aby ustalił, czy cały pręcik został wydalony.
Uwaga: U dzieci przypadkowo narażonych na kontakt z buprenorfiną, może ona spowodować ciężką, potencjalnie prowadzącą do zgonu, depresję oddechową (dusznosc lub zatrzymanie oddechu).
 - Lekarz będzie monitorował pacjenta do czasu wymiany implantu, aby ocenić czy nie występują u niego objawy odstawienia.
- Należy **unikać przesuwania implantów** pod skórą lub znacznego przyrostu masy ciała po założeniu leku Sixmo, ponieważ może to utrudniać zlokalizowanie implantów.
- **Niewłaściwe użycie i nadużywanie:** Nadużywanie buprenorfiny może prowadzić do przedawkowania i zgonu. Ryzyko to zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami.
- Lek może powodować **uzależnienie**, ale w mniejszym stopniu niż inne substancje, takie jak morfina. Jeśli pacjent przerwie stosowanie leku Sixmo, lekarz będzie monitorował go pod kątem **objawów odstawienia** (takich jak pocenie się, uczucie gorąca i zimna).
- Podczas stosowania buprenorfiny odnotowano kilka przypadków zgonów spowodowanych **depresją oddechową**. Ma to miejsce zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania z alkoholem, innymi opioidami lub niektórymi lekami, które działają uspokajająco, nasennie lub rozluźniają mięśnie. Buprenorfina może spowodować prowadzące do zgonu problemy z oddychaniem u osób nieuzależnionych lub dzieci.
Lek Sixmo należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub innymi problemami z oddychaniem.

- Podczas stosowania buprenorfiny zgłaszano przypadki **uszkodzenia wątroby**, w tym niewydolność wątroby. Może to być spowodowane istniejącymi zaburzeniami czynności wątroby lub trwającym nadal stosowaniem narkotyków dożylnych. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby, lekarz przeprowadzi badania, aby ustalić, czy należy przerwać leczenie.
- Podczas stosowania leku Sixmo mogą zaistnieć sytuacje wymagające u pacjenta **leczenia** ostrego **bólu** lub **znieczulenia**. W takich przypadkach należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.
- Substancje, takie jak buprenorfina, mogą powodować **zwięźnienie źrenic, zmianę poziomu świadomości** lub zmianę sposobu **odczuwania bólu**.
- Substancje, takie jak buprenorfina, mogą powodować nagły spadek **ciśnienia krwi**, wywołując zawroty głowy po zbyt szybkim przyjęciu pozycji stojącej.

Dzieci i młodzież

Lek Sixmo nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Lek Sixmo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Lek Sixmo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie używać tego leku i powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent dostaje leki stosowane w leczeniu uzależnienia, takie jak:

- naltrekson,
 - nalmefen.
- Mogą one hamować działanie buprenorfiny i wywołać nagłe długotrwałe i nasilone objawy odstawienia (patrz również punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Sixmo”).

Podczas terapii lekiem Sixmo należy **poinformować lekarza**, przed zastosowaniem poniższych leków:

- benzodiazepiny (stosowane jako leki uspokajające, nasenne lub rozluźniające mięśnie), takie jak diazepam, temazepam lub alprazolam. Takie połączenie leków może prowadzić do zgonu w wyniku depresji oddechowej. W związku z tym podczas terapii lekiem Sixmo leki te można stosować wyłącznie na zalecenie lekarza i tylko w przepisanej przez niego dawce.
- gabapentynoidy (stosowane w leczeniu padaczki lub bólu neuropatycznego): gabapentyna lub pregabalina. Przyjęcie zbyt dużej dawki gabapentynoidu może prowadzić do zgonu, ponieważ oba leki mogą powodować znaczne spowolnienie i spłycenie oddechu (depresja oddechowa). Należy stosować dawkę przepisaną przez lekarza.
- Inne leki, które mogą powodować senność, zmniejszać stopień uwagi i sprawiać, że prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn jest niebezpieczne:
 - inne opioidy, takie jak metadon, niektóre leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe,
 - leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji),
 - leki przeciwhistaminowe (stosowane w leczeniu reakcji alergicznych, zaburzeń snu, przeziębień lub w zapobieganiu oraz leczeniu nudności i wymiotów),
 - barbiturany (stosowane w leczeniu padaczki lub leki uspokajające), takie jak fenobarbital lub sekobarbital,
 - niektóre leki przeciwłękowe inne niż benzodiazepiny (stosowane w leczeniu stanów lękowych),
 - neuroleptyki (stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych i lękowych, o działaniu uspokajającym),
 - klonidyna (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego).

- Opioidowe leki przeciwbólowe, takie jak morfina. Leki te mogą nie działać prawidłowo, gdy są przyjmowane razem z lekiem Sixmo, i mogą zwiększać ryzyko przedawkowania.
- Leki, które mogą nasilać działanie tego leku:
 - leki przeciwretrowirusowe (stosowane w leczeniu infekcji HIV), takie jak rytonawir, nelfinawir, amprenawir, fosamprenawir,
 - leki stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych, takie jak ketokonazol, itrakonazol, flukonazol,
 - antybiotyki makrolidowe (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), takie jak klarytromycyna, erytromycyna, troleandomycyna,
 - nefazodon (lek stosowany w leczeniu depresji),
 - leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i zaburzeń serca, takie jak werapamil, diltiazem, amiodaron,
 - aprepitant: (lek zapobiegający nudnościom i wymiotom),
 - inhibitory monoaminooksydazy (stosowane w leczeniu depresji lub choroby Parkinsona), takie jak fenelzyna, izokarboksazyd, iproniazyd i tranylcypromina.
- Leki, które mogą zmniejszać działanie tego leku:
 - leki stosowane w leczeniu padaczki i innych chorób, takie jak fenobarbital, karbamazepina, fenytoina,
 - ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy lub niektórych innych infekcji).
- Leków przeciwdepresyjnych, takich jak moklobemid, tranylcypromina, cytalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, doksepina lub trimipramina. Leki te mogą wchodzić w interakcje z lekiem Sixmo i wywoływać objawy, takie jak mimowolne, rytmiczne skurcze mięśni, w tym mięśni warunkujących ruchy gałki ocznej, pobudzenie, omamy, śpiączka, nadmierna potliwość, drżenie, wzmożenie odruchów, zwiększone napięcie mięśniowe, temperatura ciała powyżej 38°C. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem.

Stosowanie leku Sixmo z jedzeniem, pić i alkoholem

- Podczas stosowania leku Sixmo nie wolno spożywać alkoholu, ponieważ nasila on działanie uspokajające (patrz również punkt 2 „Istotne kwestie, które należy wziąć pod uwagę podczas leczenia”).
- Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego, aby zapobiec wystąpieniu możliwych działań niepożądanych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża**
Lek Sixmo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.
Podczas stosowania w okresie ciąży, zwłaszcza pod koniec ciąży, buprenorfina może spowodować u noworodka objawy odstawienia, w tym problemy z oddychaniem. Mogą one wystąpić kilka dni po porodzie.
- **Karmienie piersią**
Podczas stosowania leku Sixmo nie należy karmić piersią, ponieważ buprenorfina przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Buprenorfina może zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn zwłaszcza w pierwszych 24 do 48 godzinach i przez okres do jednego tygodnia po założeniu implantu. U pacjenta mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub obniżona uwaga.

Nie należy prowadzić pojazdów ani wykonywać niebezpiecznych czynności do czasu upewnienia się, że lek Sixmo nie zmniejsza zdolności pacjenta do wykonania takich czynności.

3. Jak stosować lek Sixmo

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Implanty leku Sixmo muszą być wprowadzane i usuwane, a pacjenci - monitorowani przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego znającą procedurę i mającą doświadczenie w leczeniu uzależnienia od opioidu.

Przed podaniem implantów Sixmo

Pacjent musi otrzymywać od co najmniej 30 dni stałą dawkę buprenorfiny podawanej pod język, wynoszącą od 2 do 8 mg na dobę. Decyzja o leczeniu należy do lekarza.

Stosowanie buprenorfiny podawanej pod język zostanie przerwane na 12 do 24 godzin przed założeniem implantów Sixmo.

Leczenie implantami Sixmo

Każda dawka składa się z **4 implantów**.

Przed założeniem leku Sixmo lekarz poda znieczulenie miejscowe, aby znieczulić obszar podania. Następnie implanty zostaną umieszczone pod skórą po wewnętrznej stronie ramienia.

Po wprowadzeniu implantów, lekarz użyje bandaży elastyczny z jałową gazą, aby zminimalizować zasinienie. Bandaż elastyczny można zdjąć po 24 godzinach, a samoprzylepny opatrunek po pięciu dniach. Należy stosować okład z lodu na ramię przez 40 minut co dwie godziny przez pierwszą dobę, a następnie zgodnie z potrzebami.

Lekarz przekaze również pacjentowi Kartę ostrzegawczą dla pacjenta, która zawiera następujące informacje:

- miejsce i datę założenia implantów,
- nieprzekraczalny termin usunięcia implantów.

Kartę należy przechowywać w bezpiecznym miejscu, ponieważ zamieszczone na niej informacje mogą ułatwić usunięcie implantów.

Lekarz zbada miejsce wszczepienia leku tydzień po wprowadzeniu implantu, a następnie co najmniej raz w miesiącu, pod kątem:

- infekcji lub jakichkolwiek problemów z gojeniem się rany,
- oznak wysuwania się implantu ze skóry.

Należy przychodzić na wszystkie niezbędne wizyty. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent uważa, że wystąpiła infekcja w miejscu założenia implantu lub jeśli implant zaczyna się wysuwać.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent odczuwa potrzebę przyjęcia dawek uzupełniających buprenorfiny.

Usuwanie implantów Sixmo

Implanty Sixmo są przeznaczone do wprowadzenia na okres **6 miesięcy** i zapewniania stałego dostarczania buprenorfiny. Są usuwane przez lekarza po upływie sześciu miesięcy.

Implanty może usunąć jedynie lekarz znający procedurę. Jeśli implantów nie można zlokalizować, lekarz może wykonać badanie USG lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.

Po usunięciu implantu, lekarz położy jałową gazę i założy bandaż elastyczny, aby zminimalizować zasinienie. Bandaż można zdjąć po 24 godzinach, a samoprzylepny opatrunek po pięciu dniach. Należy przykładać okład z lodu na ramię na 40 minut co dwie godziny przez pierwsze 24 godziny, a następnie zgodnie z potrzebami.

Dalsze leczenie implantami Sixmo

Po upływie pierwszego 6-miesięcznego okresu, po usunięciu starych implantów, można umieścić nowy zestaw implantów najlepiej tego samego dnia. Nowe implanty zostaną założone do drugiego ramienia.

Jeśli nie założono kolejnego zestawu implantów tego samego dnia, kiedy usunięto poprzedni zestaw: Zaleca się stosowanie buprenorfiny podawanej pod język w dawce od 2 do 8 mg na dobę do czasu ponownego leczenia implantami. Dawkowanie należy przerwać 12 do 24 godzin przed wszczęciem kolejnego zestawu implantów.

Nie należy pominąć żadnej wizyty u lekarza.

Nie należy przerywać leczenia bez omówienia tego z lekarzem prowadzącym. Jeżeli pacjent chce przerwać leczenie lekiem Sixmo, powinien zapytać lekarza, jak to zrobić. Przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie objawów odstawienia.

Dostarczenie większej niż potrzebna dawka leku Sixmo

W niektórych przypadkach dawka dostarczana przez implanty może być większa niż potrzebna pacjentowi. Do objawów przedawkowania należą:

- zwężenie źrenic,
- ospałość,
- niskie ciśnienie krwi,
- trudności z oddychaniem, powolny oddech.

W najgorszym wypadku może to prowadzić do zatrzymania oddechu, niewydolności serca i zgonu.

W razie wystąpienia powyższych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza lub udać się do najbliższego szpitala i zabrać ze sobą tą ulotkę oraz Kartę ostrzegawczą dla pacjenta. Nie należy podejmować próby samodzielnego usunięcia implantów, ponieważ może to być bardzo niebezpieczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub uzyskać pilną pomoc lekarską, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, takie jak:

- Ból ręki przypominający skurcze, obrzęk ręki, czerwony lub niebieski odcień skóry, osłabienie lub brak ruchu ręką. Mogą to być objawy zakrzepu krwi na skutek nieprawidłowego włożenia implantu.

- Trudności w oddychaniu lub zawroty głowy, obrzęk powiek, twarzy, języka, warg, gardła lub dłoni, wysypka lub świąd, zwłaszcza na całym ciele. Mogą to być objawy zagrażającej życiu reakcji alergicznej.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z poniższą częstością:

Często, mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- zaparcie, nudności, wymioty, biegunka,
- inne zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia zębów,
- ból, taki jak ból brzucha, ból kości, ból mięśni, ból w klatce piersiowej, ból głowy,
- zawroty głowy, senność,
- bezsenność, lęk, wrogość, nerwowość,
- stan psychiczny charakteryzujący się urojeniami i drażliwością,
- wysokie ciśnienie krwi, odczuwanie bicia serca,
- omdlenie,
- rozszerzone źrenice,
- uderzenia gorąca, zasinienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych,
- objawy odstawienia, takie jak pocenie się, uczucie ciepła lub zimna,
- zmęczenie, dreszcze, osłabienie, wzmożone napięcie mięśniowe,
- infekcja, taka jak infekcja wirusowa (np. grypa),
- kaszel, duszność,
- stan zapalny dróg oddechowych - płuc, gardła lub wewnętrznej wyściółki nosa,
- nasilone pocenie się, złe samopoczucie,
- zmniejszenie apetytu,
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego, aminotransferazy alaninowej, w wynikach badań krwi,
- reakcje w miejscu założenia implantu:
 - ból, świąd,
 - reakcja w miejscu przeprowadzania procedury, taka jak ból podczas procedury umieszczania,
 - zasinienie, zaczerwienienie skóry, blizna,
 - krwawienie.

Niezbyt często, może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

- suchość w jamie ustnej, wiatry, niestrawność, krew w stolcu,
- migrena, drżenie,
- nadmierna senność,
- nietypowe odczucia, takie jak drętwienie, mrowienie i swędzenie,
- zmniejszenie poziomu świadomości,
- zaburzenia snu, brak zainteresowania,
- depresja, euforia,
- zmniejszony pociąg seksualny, osłabienie orgazmu,
- niepokój ruchowy, pobudzenie, pobudliwość, zaburzenia myślenia,
- uzależnienie,
- zmniejszenie wrażenia dotyku lub odczuć,
- gorączka, uczucie zimna, dyskomfort,
- obrzęk, w tym obrzęk tkanek rąk, nóg lub twarzy spowodowany nadmierną ilością płynów,
- skurcze mięśni, uczucie dyskomfortu w kończynach,
- ból mięśni i kości, szyi, kończyn, stawów,
- ból i nieprawidłowa czynność mięśni i stawów, tzw. zespół zaburzeń czynności stawu skroniowo-żuchwowego,
- depresja oddechowa, ziewanie,
- zapalenie tkanki łącznej, infekcja skóry, ropień,
- powikłania migdałkowe,
- wysypka, wysypka krostkowa, zmiany skórne,

- zimne poty, sucha skóra,
- drobne krwawienia pod skórą,
- zmiany stężeń we krwi:
 - zwiększenie stężenia enzymów: aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotransferaza, dehydrogenaza mleczanowa, lipaza, amylaza,
 - zmniejszenie stężenia enzymu: fosfataza alkaliczna,
 - zwiększenie stężenia wodorowęglanu,
 - zwiększenie stężenia bilirubiny - żółta substancja rozpadu pigmentu krwi,
 - zwiększenie stężenia glukozy,
 - zmniejszenie stężenia cholesterolu,
 - zmniejszenie hematokrytu - odsetek komórek krwi na objętość krwi,
 - zmniejszenie stężenia hemoglobiny - pigment krwinek czerwonych, zwiększenie wskaźnika średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej,
 - zwiększenie liczby niektórych krwinek białych: monocyty, neutrofile,
 - zmniejszenie liczby komórek: płytki krwi, krwinki czerwone, limfocyty,
- nieprawidłowy wskaźnik średniej objętości krwinki,
- wzrost lub spadek masy ciała, w tym nieprawidłowy przyrost masy ciała,
- odwodnienie, zwiększenie apetytu,
- bolesna miesiączka, zaburzenia erekcji,
- wydzielina z oka, niewyraźne widzenie, zaburzenia łzawienia,
- wolne bicie serca, nieprawidłowy rytm serca, który rozpoczyna się w przedsionkach serca,
- trudności z rozpoczęciem oddawania moczu, parcie na pęcherz, częstsze niż zwykle oddawanie moczu z niewielką ilością moczu,
- infekcja układu moczowego,
- infekcja grzybicza sromu i pochwy,
- choroba węzłów chłonnych,
- niedobór białych krwinek nazywanych neutrofilami,
- powikłania po procedurze,
- przemieszczenie się, złamanie lub wydalenie implantu (implantów),
- ponowne otwarcie się zamkniętej rany,
- reakcje w miejscu założenia implantu:
 - infekcja, w tym infekcja rany,
 - wysypka, bliznowacenie,
 - spowolnione gojenie,
 - obrzęknięty obszar zawierający ropę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sixmo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku. Jeśli implant wypadnie po wszczepieniu, należy umieścić go w szklanym słoiku z pokrywką i trzymać z dala od innych osób (patrz również punkt 2).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sixmo

- Substancją czynną leku jest buprenorfina.
Każdy implant zawiera buprenorfiny chlorowoderek w ilości odpowiadającej 74,2 mg buprenorfiny.
- Pozostały składnik to: kopolimer etylenu z octanem winylu.

Jak wygląda lek Sixmo i co zawiera opakowanie

Lek Sixmo to biały/szarobiały lub bladożółty implant w kształcie pręcika o długości 26,5 mm i średnicy 2,4 mm.

Lek Sixmo jest dostarczany w pudełku. Zawiera ono cztery implanty pakowane indywidualnie do saszetek z laminowanej folii i jednego indywidualnie pakowanego sterylnego aplikatora do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zakładanie i usuwanie produktu leczniczego Sixmo powinno odbywać się w pomieszczeniu, gdzie można wykonać zabieg w warunkach aseptycznych oraz gdzie można pacjenta położyć na plecach. Zaleca się, aby całą procedurę wprowadzania implantu osoba należąca do fachowego personelu medycznego wykonywała na siedząco, co umożliwi dokładną obserwację z boku miejsca wprowadzania i ruchu igły tuż pod skórą.

Jedynie osoba należąca do fachowego personelu medycznego przeszkolona w zakresie drobnych zabiegów chirurgicznych i procedury wszczepiania implantów Sixmo powinna zakładać implanty, używając wyłącznie aplikatora implantu i stosując dostępne, zalecane znieczulenie miejscowe. Wszystkie cztery implanty wprowadza się jednym aplikatorem. Wycucie przez palpację, zlokalizowanie i (lub) usunięcie implantów umieszczonych głębiej niż podskórnio (głębokie wprowadzenie) może być utrudnione. Głębokie wprowadzenie implantów może spowodować uraz

nerwowo-naczyniowy. W przypadku pacjentów, u których powtarza się cykl leczenia produktem leczniczym Sixmo, należy podjąć kroki w celu usunięcia i założenia implantów Sixmo podczas tej samej wizyty. Usunięty implant zawiera znaczącą ilość resztkowej buprenorfiny. Należy postępować z nim zachowując odpowiednie środki bezpieczeństwa i ponosząc odpowiedzialność za prawidłowe usunięcie zgodnie z lokalnymi przepisami.

Podstawowa instrukcja dotycząca prawidłowego umieszczenia

Podstawą pomyślnego stosowania i późniejszego usunięcia produktu leczniczego Sixmo jest prawidłowe i uważne przeprowadzenie procedury podskórnego wprowadzania implantów zgodnie z instrukcjami. Prawidłowo założone implanty umieszczone są z użyciem aplikatora implantu tuż pod skórą, około 80 do 100 mm (8 do 10 cm) powyżej nadkłykcia przyśrodkowego w bruzdzie pomiędzy mięśniem dwugłowym a trójgłowym po wewnętrznej stronie ramienia. Implanty powinny być ułożone w kształcie wachlarza w odległości co najmniej 5 mm od nacięcia oraz powinny być palpacyjnie wyczuwalne. Im bliżej siebie rozłożone są implanty, tym łatwiej będzie je usunąć.

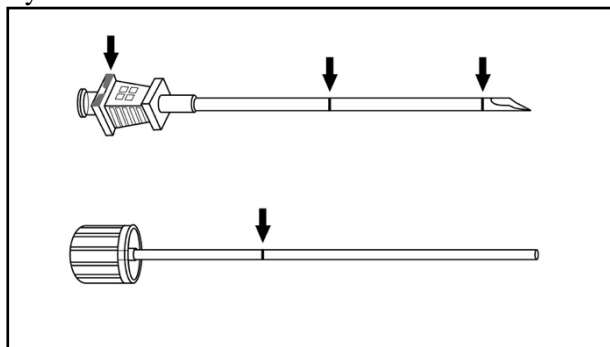
Sprzęt do podskórnego wprowadzania produktu leczniczego Sixmo

Do założenia implantu w warunkach aseptycznych niezbędny jest poniższy sprzęt:

- kozetka lekarska, na której będzie leżał pacjent,
- stolik zabiegowy przykryty jałową serwetą,
- odpowiednie oświetlenie, takie jak lampa czołowa,
- jałowa serweta z otworem,
- lateksowe, jałowe rękawice bez talku,
- wacik nasączony alkoholem,
- marker chirurgiczny,
- roztwór antyseptyczny, taki jak chlorheksydyna,
- znieczulenie miejscowe, takie jak 1% lidokaina z adrenaliną 1:100 000,
- 5 ml strzykawka z igłą 25G×1,5 cala (0,5×38 mm)
- jednozębowa pęseta chirurgiczna do tkanek Adson,
- skalpel z ostrzem nr 15,
- cienkie samoprzylepne paski o szerokości około 6 mm (pasek motylkowy),
- 100×100 mm jałowa gaza,
- opatrunki samoprzylepne,
- bandaż elastyczny o szerokości około 8 cm,
- płynny klej,
- 4 implanty Sixmo,
- 1 aplikator implantu.

Aplikator implantu (jednorazowy) oraz jego części przedstawiono na rysunku 1.

Rysunek 1

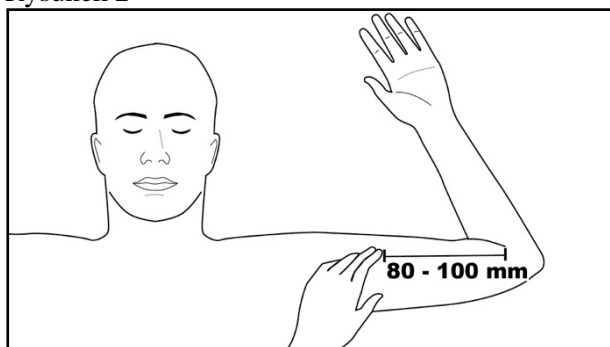


Instrukcja podskórnego umieszczenia produktu leczniczego Sixmo

Krok 1: Pacjent powinien leżeć na plecach z wybraną ręką zgiętą w łokciu i odwróconą na zewnątrz, tak aby dłoń znajdowała się obok głowy. Należy zidentyfikować miejsce założenia implantów

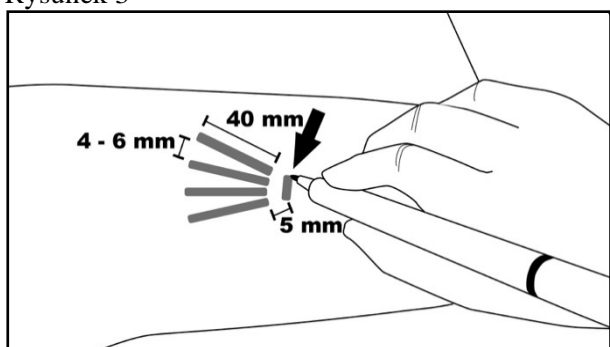
znajdujące się po wewnętrznej stronie ramienia, około 80 do 100 mm (8 do 10 cm) powyżej nadkłykcia przyśrodkowego, w bruzdzie pomiędzy mięśniem dwugłowym a trójgłowym. Znalezienie właściwego miejsca ułatwi napięcie przez pacjenta mięśnia dwugłowego (rysunek 2).

Rysunek 2



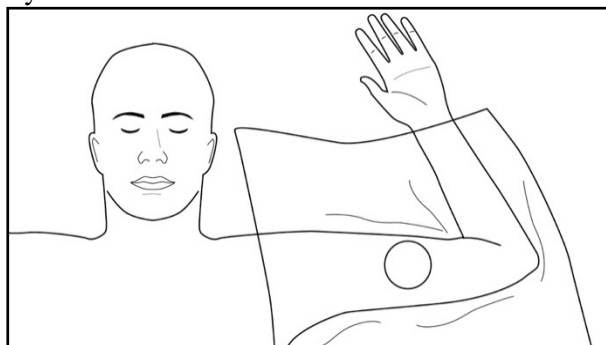
Krok 2: Przeemyć miejsce wprowadzenia implantu wacikiem nasączonym alkoholem. Zaznaczyć miejsce wprowadzenia markerem chirurgicznym. Implanty będą wprowadzane przez niewielkie nacięcie podskórne (2,5 do 3 mm). Zaznaczyć kanały, do których zostanie wprowadzony każdy implant, rysując 4 linie - każda o długości około 40 mm. Implanty będą ułożone blisko siebie w odstępach 4 do 6 mm w kształt wachlarza otwierającego się w kierunku ramienia (rysunek 3).

Rysunek 3



Krok 3: Założyć jałowe rękawice i sprawdzić działanie aplikatora implantu wyciągając obturator z kaniuli i ponownie go zakładając. Przeemyć miejsce wprowadzenia implantu roztworem antyseptycznym, takim jak chlorheksydyna. Nie osuszać ani nie wycierać. Położyć jałową serwetę z otworem na ramieniu pacjenta (rysunek 4). Znieczulić obszar wszczepiania implantów w miejscu nacięcia i tuż pod skórą wzdłuż planowanych kanałów z implantami, wstrzykując 5 ml lidokainy 1% z adrenaliną 1:100 000. Po potwierdzeniu, że znieczulenie jest odpowiednie i skuteczne, wykonać w oznaczonym miejscu płytkie nacięcie o długości 2,5 do 3 mm.

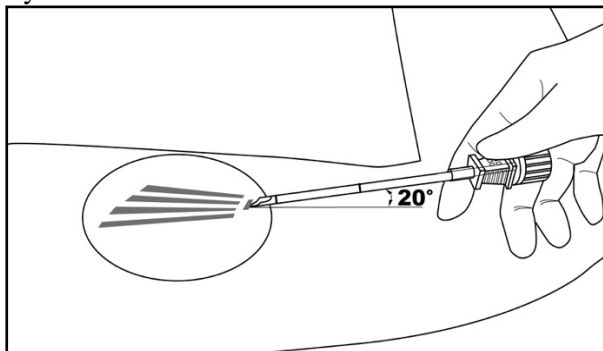
Rysunek 4



Krok 4: Unieść krawędź otworu nacięcia z użyciem pęsety z zębkiem. Naciskając na skórę wprowadzić pod niewielkim kątem (nie większym niż 20 stopni) do przestrzeni podskórnej (na

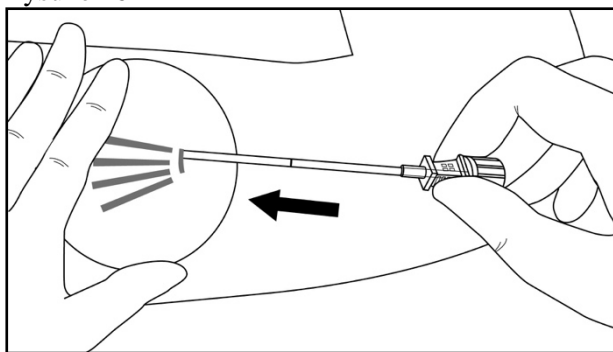
głębokość 3 do 4 mm pod skórą) tylko końcówkę aplikatora ze ściętym widocznym oznaczeniem stop na kaniuli skierowanym do góry i obturatorem całkowicie zablokowanym w kaniuli (rysunek 5).

Rysunek 5



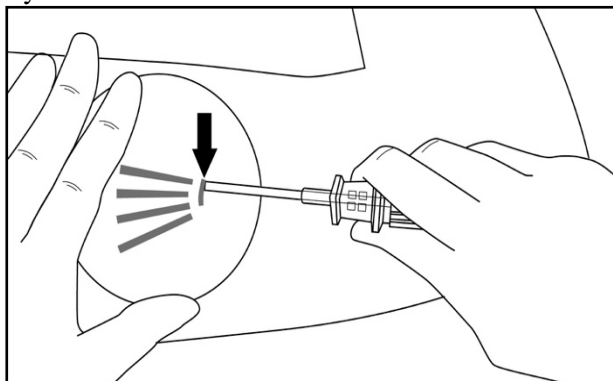
Krok 5: Opuścić aplikator do pozycji poziomej i unieść skórę końcówką aplikatora, ale zachowując kaniulę w podskórnej tkance łącznej (rysunek 6).

Rysunek 6

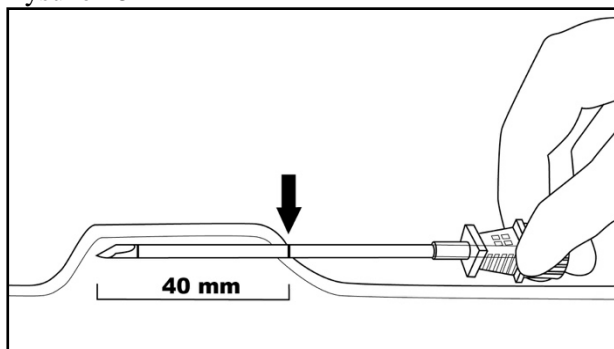


Krok 6: Delikatnie przesunąć aplikator pod skórą wzdłuż narysowanej na skórze linii kanału. Zatrzymać ruch, gdy tylko proksymalny znacznik na kaniuli schowa się wewnątrz nacięcia (rysunki 7 i 8).

Rysunek 7

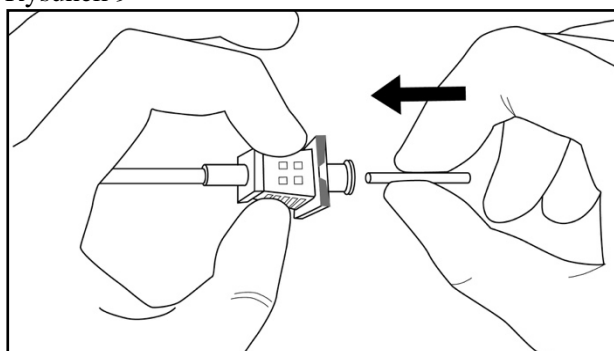


Rysunek 8

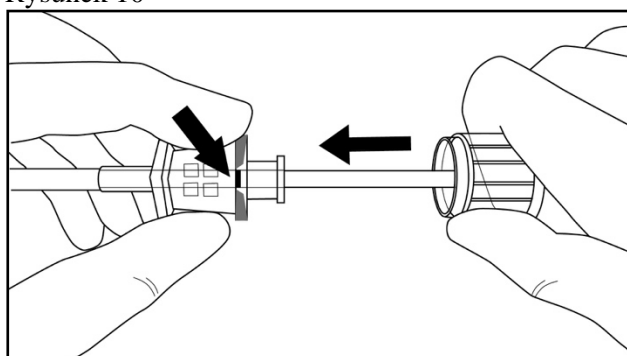


Krok 7: Przytrzymując kaniulę na miejscu, odblokować i zdjąć obturator. Włożyć jeden implant do kaniuli (rysunek 9), ponownie włożyć obturator i ostrożnie przesunąć go do przodu (będzie wyczuwalny niewielki opór) aż do zrównania linii stop obturatora ze ściętym oznaczeniem stop, co oznacza, że implant znajduje się na końcu kaniuli (rysunek 10). **Nie przesuwac na siłę implantu obturatorem poza końcówkę kaniuli.** Jeśli implant jest właściwie umiejscowiony, między nacięciem a implantem powinien występować co najmniej 5 mm odstęp.

Rysunek 9

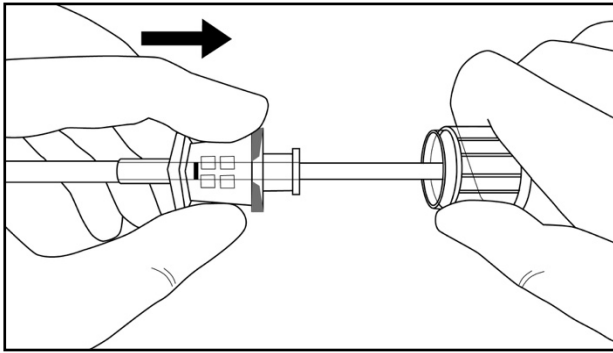


Rysunek 10

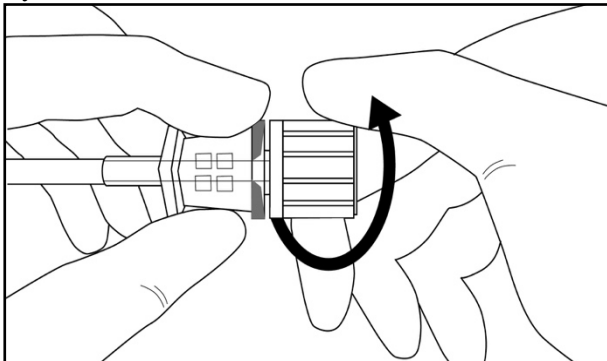


Krok 8: Przytrzymując obturator na miejscu na ramieniu, wycofać kaniulę wzdłuż obturatora pozostawiając implant na miejscu (rysunek 11). **Uwaga: Nie wywierać nacisku na obturator.** Wycofywać kaniulę do czasu aż nasadka zrówna się z obturatorem, następnie przekręcić obturator w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aby zamocować go na kaniuli (rysunek 12). Wycofywać aplikator ze ściętym oznaczeniem do momentu aż w otworze nacięcia ukaże się dystalny znacznik na kaniuli (ścięta końcówka powinna pozostać w tkance podskórnej).

Rysunek 11

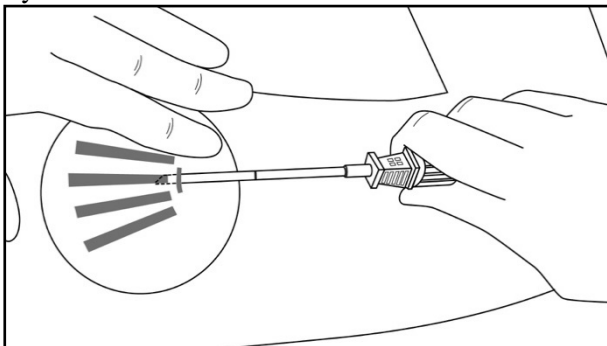


Rysunek 12



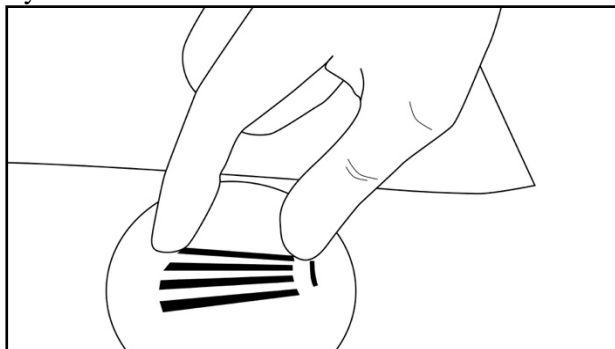
Krok 9: Przekierować aplikator do następnego oznaczenia kanału, przytrzymując równocześnie palcem wskazującym wcześniej założony implant, z dala od ostrej końcówki (rysunek 13). Powtórzyć kroki postępowania od 6 do 9 - rozmieścić trzy pozostałe implanty przez to samo nacięcie.

Rysunek 13



Krok 10: Niezwłocznie po założeniu sprawdzić palpacyjnie obecność każdego implantu (o długości 26,5 mm) na ramieniu pacjenta, jak pokazano na rysunku 14. Jeśli nie można wyczuć każdego z czterech implantów lub w razie wątpliwości, czy znajdują się one na miejscu, należy skorzystać z innych metod, aby potwierdzić obecność implantów.

Rysunek 14



Krok 11: Uciskać miejsce nacięcia przez około pięć minut, jeśli zajdzie taka potrzeba. Oczyścić miejsce nacięcia. Marginesy nacięcia skóry posmarować płynnym klejem i poczekać aż wyschnie przed zamknięciem nacięcia cienkim paskiem samoprzylepnym o szerokości około 6 mm (pasek motylkowy). Na miejsce wprowadzenia implantów założyć niewielki opatrunek samoprzylepny. Założyć bandaż elastyczny z jałową gazą, aby zminimalizować zasinienie. Poinformować pacjenta, że bandaż elastyczny można zdjąć po 24 godzinach, a samoprzylepny opatrunek po trzech do pięciu dniach oraz że należy stosować okład z lodu na ramię przez 40 minut co dwie godziny przez pierwsze 24 godziny, a następnie zgodnie z potrzebami.

Krok 12: Wypełnić kartę ostrzegawczą dla pacjenta i przekazać ją pacjentowi, aby ją zachował. Zeskanować lub wpisać szczegółowe informacje dotyczące procedury umieszczania implantu do dokumentacji medycznej pacjenta. Poinformować pacjenta o właściwej pielęgnacji miejsca założenia implantów.

Instrukcja lokalizowania implantów przed ich usunięciem

Zlokalizować implanty palpacyjnie. **Niewyczuwalne implanty muszą zostać zlokalizowane przed podjęciem próby ich usunięcia.** W przypadku niewyczuwalnych palpacyjnie implantów, usuwanie powinno odbywać się pod kontrolą USG (po zlokalizowaniu implantów). Do odpowiednich metod umożliwiających lokalizację należy użycie ultrasonografu z głowicą liniową o wysokiej częstotliwości (10 MHz lub większej) lub, w razie niepowodzenia USG, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (RM). Implanty Sixmo przepuszczają promienie rentgenowskie i nie można ich uwidocznnić za pośrednictwem badania RTG lub TK. Stanowczo odradza się przeprowadzanie zwiadowczego zabiegu chirurgicznego bez znajomości dokładnego położenia wszystkich implantów.

Sprzęt do usuwania produktu leczniczego Sixmo

Implanty należy usunąć w warunkach aseptycznych z użyciem poniższego sprzętu:

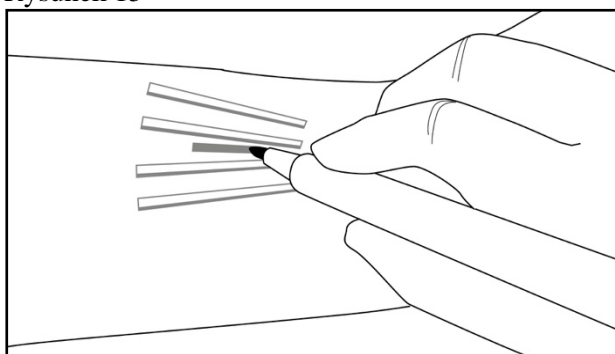
- kozetka lekarska, na której będzie leżał pacjent,
- stolik zabiegowy przykryty jałową serwetą,
- odpowiednie oświetlenie, takie jak lampa czołowa,
- jałowe serwety z otworem,
- lateksowe, jałowe rękawice bez talku,
- wacik nasączony alkoholem,
- marker chirurgiczny,
- roztwór antyseptyczny, taki jak chlorheksydyna,
- znieczulenie miejscowe, takie jak 1% lidokaina z adrenaliną 1:100 000,
- 5 ml strzykawka z igłą 25G×1,5 cala (0,5×38 mm)
- jednożębowa pęseta chirurgiczna do tkanek Adson,
- kleszyczki chirurgiczne typu Mosquito,
- dwa zaciski X-plant (zacisk ustalający okrągły do wazektomii o średnicy 2,5 mm),
- nożyczki tęczówkowe,
- imadło chirurgiczne,

- skalpel z ostrzem nr 15,
- jałowa linijka,
- 100×100 mm jałowa gaza,
- opatrunek samoprzylepny,
- bandaż elastyczny o szerokości około 8 cm,
- nici chirurgiczne, takie jak 4-0 Prolene™ z igłą tnącą FS-2 (mogą być wchłanialne).

Instrukcja usuwania produktu leczniczego Sixmo

Krok 13: Pacjent powinien leżeć na plecach z ręką, w której znajduje się implant, zgiętą w łokciu i odwróconym na zewnątrz ramieniem oraz z dłonią ułożoną obok głowy. Potwierdzić palpacyjnie umiejscowienie implantów. Przed użyciem markera przemyć miejsce, z którego będą usuwane implanty, wacikiem nasączonym alkoholem. Używając markera chirurgicznego oznaczyć położenie implantów oraz nacięcia. Nacięcie należy wykonać równoległe do osi ramienia między drugim a trzecim implantem, aby uzyskać dostęp do przestrzeni podskórnej (rysunek 15).

Rysunek 15



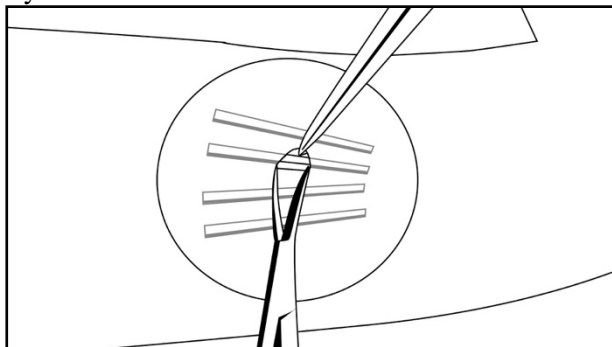
Krok 14: Założyć jałowe rękawice. Stosując zasady aseptyki, umieścić jałowy sprzęt w jałowym polu stolika zabiegowego. Przemyć miejsce usuwania implantów roztworem aseptycznym, takim jak chlorheksydyna. Nie osuszać ani nie wycierać. Położyć jałową serwetę na ramieniu pacjenta. Znieczulić obszar nacięcia i przestrzeń podskórna, w której znajdują się implanty (np. wstrzykując 5 do 7 ml lidokainy 1% z adrenaliną 1:100 000).

UWAGA: Znieczulenie miejscowe należy wstrzyknąć głęboko centralnie pod implantami. Spowoduje to uniesienie się implantów ku powierzchni skóry, ułatwiając ich usunięcie. Po potwierdzeniu, że znieczulenie jest odpowiednie i skuteczne, wykonać skalpelem 7 do 10 mm nacięcie równoległe do osi ramienia, między drugim a trzecim implantem.

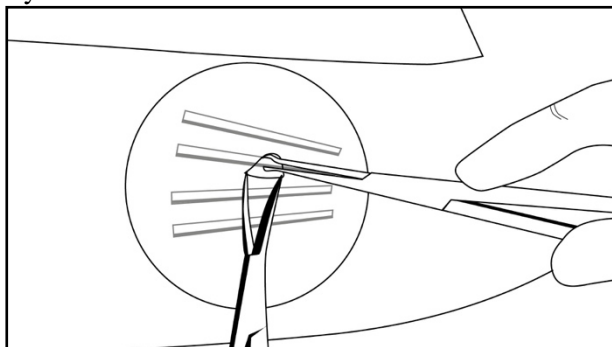
Krok 15: Unieść krawędź skóry, używając jednozębowej pęsety chirurgicznej do tkanek Adson, i oddzielić tkanki powyżej i poniżej widocznego implantu nożyczkami tęczówkowymi lub zakrzywionymi kleszczykami chirurgicznymi typu Mosquito (rysunek 16).

Chwycić środek implantu zaciskiem(ami) X-plant (rysunek 17) i delikatnie pociągnąć. Jeśli implant jest otorbiony lub widać wgłębienie, należy uwolnić implant odcinając przylegającą tkankę skalpelem.

Rysunek 16



Rysunek 17



Krok 16: Po wyjęciu każdego z implantów należy potwierdzić, że usunięto go w całości (26,5 mm), mierząc jego długość. Stosując się do kroków 15 i 16 usunąć pozostałe implanty przez to samo nacięcie. Taką samą technikę stosuje się do usuwania wysuniętych lub częściowo wydanych implantów. Stanowczo odradza się przeprowadzanie zwiadowczego zabiegu chirurgicznego bez znajomości dokładnego położenia wszystkich implantów.

Krok 17: Po usunięciu implantów należy oczyścić miejsce nacięcia. Zamknąć nacięcie szwami. Umieścić na nacięciu opatrunek samoprzylepny. Uciskać jałową gazą miejsce nacięcia przez pięć minut w celu zapewnienia hemostazy. Założyć bandaż elastyczny z jałową gazą, aby zminimalizować zasinienie. Poinformować pacjenta, że bandaż elastyczny można zdjąć po 24 godzinach, a samoprzylepny opatrunek po trzech do pięciu dniach. Poradzić pacjentowi, jak prawidłowo aseptycznie pielęgnować ranę. Poinformować pacjenta, aby przykładał do ręki okład z lodu przez 40 minut co dwie godziny przez pierwsze 24 godziny, a następnie zgodnie z potrzebami. Ustalić termin wizyty w celu usunięcia szwów.

Krok 18: Implanty Sixmo należy zutylizować zgodnie z lokalnymi przepisami, ponieważ zawierają buprenorfinę.

Jeśli podczas próby usuwania nie udało się wyjąć implantu(ów) lub fragmentu(ów) implantu, należy niezwłocznie je zlokalizować, wykonując badanie obrazowe, a następnie, tego samego dnia, ponownie spróbować je usunąć. Jeśli lokalizacja i druga próba usunięcia nie są przeprowadzane tego samego dnia, co pierwsza próba usunięcia, ranę należy w międzyczasie zamknąć szwem.