

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sixmo 74,2 mg implantát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje buprenorfin-hydrochlorid v množství odpovídajícím 74,2 mg buprenorfinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát

Bílý/téměř bílý až světle žlutý implantát ve tvaru tyčinky o délce 26,5 mm a průměru 2,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Implantát Sixmo je indikován k substituční léčbě závislosti na opioidech u klinicky stabilních dospělých pacientů, kteří nepotřebují více než 8 mg/den sublingválně podávaného buprenorfinu, a to v rámci lékařské, sociální a psychologické péče.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí probíhat pod dozorem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou závislosti na opioidech/návyku na opioidy. Zavedení a vyjmutí implantátů musí provádět lékař, který je způsobilý provádět menší chirurgické zákroky a pro zákrok zavedení a vyjmutí implantátů byl proškolen. Během léčby je nutno provádět odpovídající bezpečnostní opatření, jako je sledování pacienta při kontrolních návštěvách podle jeho individuálních potřeb a podle klinického úsudku ošetřujícího lékaře.

Pacienti v předchozí době léčení sublingválně podávaným buprenorfinem nebo sublingválně podávaným buprenorfinem a naloxonem musí po dobu nejméně 30 dní užívat stabilní dávku ve výši 2 až 8 mg/den a ošetřující zdravotnický pracovník je musí označit za klinicky stabilní.

Při stanovování klinické stability a vhodnosti léčby implantáty Sixmo je třeba zvážit následující faktory:

- délku období, kdy pacient již nezneužívá návykové látky na bázi opioidů,
- stabilitu životních podmínek,
- zapojení do strukturované činnosti/zaměstnání,
- konzistence účasti v doporučené behaviorální terapii/programu skupinové podpory,
- konzistence při dodržování požadavků týkajících se návštěv na klinice,
- minimální nebo žádná touha či potřeba zneužívat opioidy,
- období bez epizod hospitalizace (závislost nebo duševní problémy), návštěv pohotovosti či krizových intervencí,
- systém sociální podpory.

Dávkování

Implantáty Sixmo lze použít pouze u pacientů, kteří snášejí opioidy. Jednu dávku tvoří čtyři implantáty pro subkutánní podání do vnitřní strany horní části paže. Implantáty mají zůstat na místě po dobu 6 měsíců léčby a zajišťovat nepřerušovaný přísun buprenorfinu. Implantáty je třeba vyjmout do konce šestého měsíce léčby.

Léčba

Sublingvální podávání buprenorfinu je třeba ukončit 12 až 24 hodin před subkutánním zavedením implantátů.

Kritéria pro doplňkové použití sublingválně podávaného buprenorfinu

Je možné, že u podskupiny pacientů bude nutné příležitostně nasazení podpůrné doplňkové léčby sublingválně podávaným buprenorfinem, aby bylo dosaženo plné kontroly nad symptomy z vysazení opioidů a touhou po opioidech, např. v době osobní krize nebo stresu.

Sublingvální podávání doplňkových dávek buprenorfinu má ošetřující lékař zvážit:

- pokud pacient vykazuje symptomy reakce z vysazení, např. pocení, slzení, zívání, nauzeu, zvracení, tachykardii, hypertenzi, piloerecti, mydriázu,
- pokud pacient sám nahlásil používání heroinu, jiných opioidů nebo touhu po nich a/nebo pokud byl rozbor vzorků moči pozitivní na opioidy.

I když může být u některých pacientů nutné občasné doplňkové podání dávky buprenorfinu, nemají se jim přípravky obsahující buprenorfin pro sublingvální podání předepisovat pro užívání podle potřeby. Pacienty, kteří cítí potřebu užití doplňkové dávky, je třeba neodkladně vyšetřit a vyhodnotit jejich stav.

Kritéria pro ukončení léčby

Ošetřující lékař má zvážit vyjmutí implantátů:

- pokud pacient vykazuje závažné nebo nepříjemné nežádoucí účinky (včetně závažné reakce z vysazení s rychlým nástupem),
- pokud se objeví známky intoxikace nebo předávkování (mióza, cyanóza rtů, sedace, bradykardie, hypotenze, respirační deprese),
- pokud je u pacienta zjevná nedostatečná účinnost implantátů, projevující se přetrvávajícími symptomy reakce z vysazení, které vyžadují opakovanou léčbu sublingválně podávaným buprenorfinem.

Ukončení léčby

Pacienty, kteří léčbu implantáty Sixmo ukončí, je třeba během 12 až 24 hodin po vyjmutí implantátů převést zpět na původní dávku sublingválně podávaného buprenorfinu (tj. na dávku, ze které byli převedeni před zahájením léčby implantáty Sixmo). Předpokládá se, že disociace buprenorfinu z opioidních receptorů typu μ po ukončení léčby implantáty Sixmo potrvá několik dní, což bezprostředně po vyjmutí implantátů zabrání vzniku symptomů reakce z vysazení.

Opakování léčby

Je-li na konci prvního šestiměsíčního léčebného cyklu třeba v léčbě pokračovat, je možné po vyjmutí starých implantátů zavést novou sadu 4 implantátů k jednomu dalšímu léčebnému cyklu v trvání šesti měsíců. Zkušenosti s druhým léčebným cyklem jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s reimplantací po době delší než 12 měsíců. Na základě postupu pro zavádění implantátů uvedeného níže je třeba identifikovat vhodné místo pro zavedení a implantáty zavést do vnitřní strany horní části opačné paže.

Implantáty pro opakování léčby se mají subkutánně zavádět co nejdříve po vyjmutí předchozích implantátů, nejlépe tentýž den. Jestliže nejsou implantáty pro opakování léčby zavedeny v týž den, jako byly předchozí implantáty vyjmuty, pacientům má být podle klinické indikace až do zahájení opakování léčby sublingválně podávána fixní dávka buprenorfinu 2 až 8 mg/den. Sublingvální podávání buprenorfinu je třeba ukončit 12 až 24 hodin před zavedením čtyř implantátů Sixmo.

Po jednom subkutánním zavedení do každé paže (po celkovou dobu dvou léčebných cyklů) je třeba většinu pacientů za účelem další léčby převést zpět na předchozí dávku sublingválně podávaného buprenorfinu (tj. dávku, z níž byli převedeni na léčbu implantáty Sixmo). U implantátů Sixmo nejsou k dispozici prospektivní údaje přesahující období dvou léčebných cyklů. Neexistují ani zkušenosti se zaváděním implantátů do jiných míst na paži, do míst jiných než je horní část paže ani s opětovným zavedením do dříve použitých míst.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Do klinických studií implantátů Sixmo nebyli zařazeni pacienti ve věku nad 65 let, proto se použití implantátů u této populace nedoporučuje. Účinnost a bezpečnost buprenorfinu u starších pacientů (ve věku > 65 let) nebyla stanovena. Nelze tedy učinit žádná doporučení týkající se dávkování.

Porucha funkce jater

Protože hladinu buprenorfinu nelze v průběhu léčby upravovat, implantáty Sixmo jsou kontraindikovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (stupeň C dle Child-Pughovy klasifikace) (body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B dle Child-Pughovy klasifikace) je třeba sledovat případné známky a příznaky toxicity nebo předávkování způsobené zvýšenou hladinou buprenorfinu (mióza, cyanóza rtů, sedace, bradykardie, hypotenze, respirační deprese). U pacientů, u nichž se v době léčby implantáty Sixmo rozvine porucha funkce jater, je třeba sledovat případné známky a příznaky toxicity nebo předávkování. Pokud se symptomy toxicity nebo předávkování rozvinou, je nutné vyjmutí implantátů a převedení pacienta na léčivý přípravek, který umožňuje úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

Renální eliminace hraje v celkové clearance buprenorfinu relativně malou roli (přibližně 30 %) a u pacientů s poruchou funkce ledvin se koncentrace buprenorfinu v plazmě nezvyšovala. U pacientů s poruchou funkce ledvin tedy není při použití implantátů Sixmo nutná úprava dávky. Opatrnost se doporučuje při podávání dávek pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost implantátů Sixmo u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Implantáty Sixmo se nemají používat u dětí ve věku 12 až 18 let, neboť ve srovnání se stávajícími způsoby léčby nepředstavují významný terapeutický přínos. Použití implantátů Sixmo u dětí ve věku od narození do 12 let v indikaci substituční léčby závislosti na opioidech není relevantní, neboť pro uvedenou pediatrikou populaci není přípravek indikován.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Příprava k manipulaci nebo podání implantátů s léčivým přípravkem

- Zavedení a vyjmutí implantátů má být prováděno za aseptických podmínek.
- Je třeba, aby byl pacient schopen ležet na zádech.
- Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník během celého procesu zavedení seděl; je totiž třeba, aby bylo místo zavedení a pohyb jehly pod kůží zřetelně vidět ze strany. Zákrok mají vykonávat výhradně zdravotničtí pracovníci, kteří jsou způsobilí provádět menší chirurgické zákroky a pro zavedení implantátů Sixmo byli proškolení; používat přitom mají pouze dodaný aplikátor implantátů a dostupné doporučené lokální anestetikum.
- K zavedení všech čtyř implantátů se používá jeden aplikátor.
- Je třeba mít na paměti, že na klinickém pracovišti, kde se zavedení a vyjmutí implantátů Sixmo provádí, musí být k dispozici zařízení pro ultrazvuk a zobrazení magnetickou rezonancí (MRI).
- Pacientům, u kterých je MRI kontraindikována, není možné implantáty zavést.

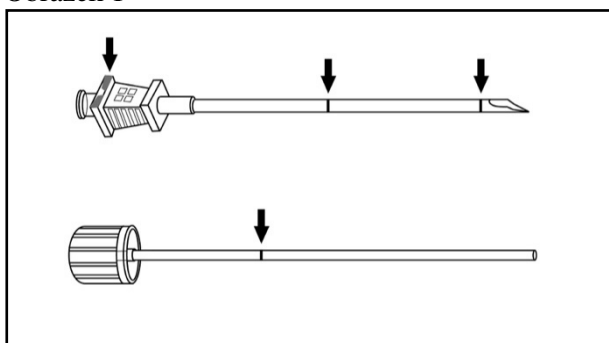
Vybavení pro subkutánní zavedení implantátů Sixmo

K zavedení implantátů za aseptických podmínek je potřeba níže uvedené vybavení:

- vyšetřovací stůl, na nějž si pacient může lehnout,
- stolek na nástroje pokrytý sterilní rouškou,
- odpovídající osvětlení, jako je čelová lampa,
- sterilní fenestrována rouška,
- sterilní nepudrované latexové rukavice,
- tampon napuštěný alkoholem,
- chirurgický popisovač,
- antiseptický roztok, jako je chlorhexidin,
- lokální anestetikum, jako je 1% lidokain s epinefrinem 1:100 000,
- 5ml injekční stříkačka s jehlou 0,5 × 38 mm (25 G × 1,5"),
- tkáňová pinzeta Adson s jedním zoubkem,
- skalpelová čepel č. 15,
- tenký proužek adhezivní náplasti zhruba 6 mm široký (motýlková náplast),
- sterilní gáza 100 × 100 mm,
- adhezivní obvazy,
- tlakový obvaz zhruba 8 cm široký,
- tekuté lepidlo,
- 4 implantáty Sixmo,
- 1 aplikátor implantátů.

Aplikátor implantátů (na jedno použití) a jeho součásti jsou zachyceny na obrázku 1.

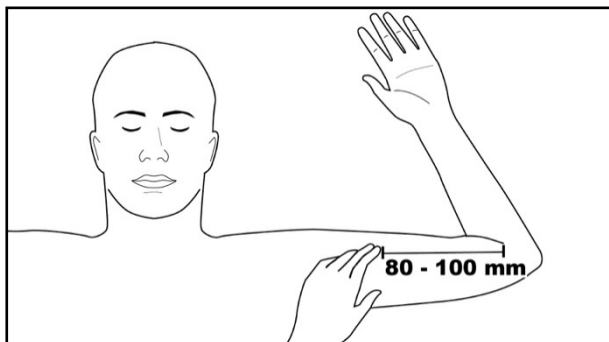
Obrázek 1



Návod k subkutánnímu zavedení implantátů Sixmo

Krok 1: Je třeba, aby pacient ležel na zádech s paží, do níž mají být implantáty zavedeny, flektovanou v lokti a rotovanou externě tak, aby se ruka nacházela vedle hlavy. Na vnitřní straně horní části paže, asi 80 až 100 mm (8 až 10 cm) nad mediálním epikondylem v sulku mezi bicipsem a tricipsem, identifikujte místo zavedení. Identifikaci tohoto místa může pomoci, pokud pacient napne biceps (obrázek 2).

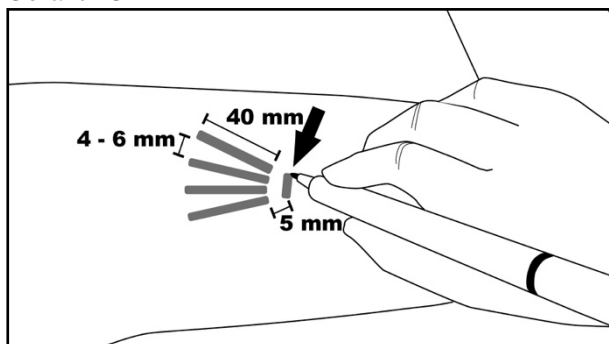
Obrázek 2



Krok 2: Očistěte místo zavedení tamponem napuštěným alkoholem a označte je chirurgickým

popisovačem. Implantáty mají být zavedeny malou, 2,5 až 3 mm dlouhou subkutánní incizí. Označte pozici kanálků, do níž má být každý implantát zaveden – načrtněte 4 linie, každou o délce 40 mm. Implantáty mají být umístěny ve tvaru vějíře blízko u sebe (ve vzájemné vzdálenosti 4 až 6 mm); vějíř se má rozevírat směrem k rameni (obrázek 3).

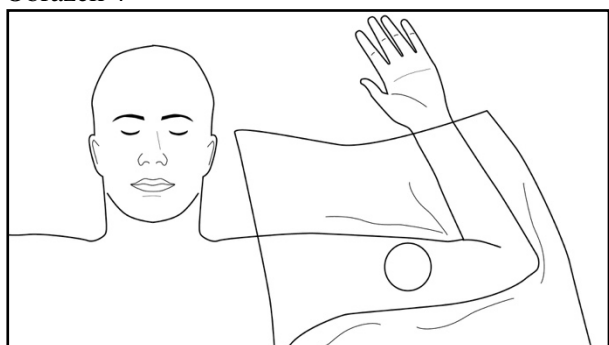
Obrázek 3



Krok 3: Nasadte si sterilní rukavice a zkontrolujte funkci aplikátoru implantátů tak, že z kanyly vyjmete obturátor a opět jej nasadíte a zajistíte. Očistěte místo zavedení antiseptickým roztokem, jako je chlorhexidin. Roztok neodsávejte ani neotírejte.

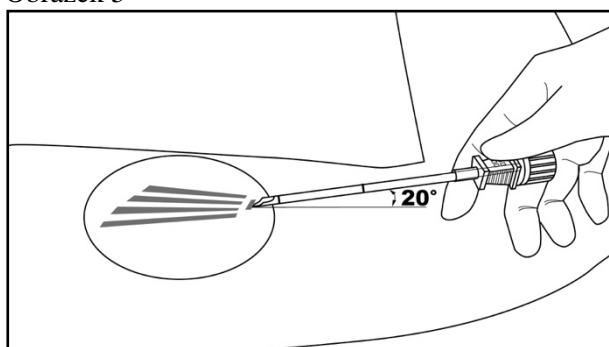
Na paži pacienta přiložte sterilní fenestrovanou roušku (obrázek 4). Oblast zavedení anestetizujte v místě incize injikováním 5 ml 1% lidokainu s epinefrinem 1:100 000 těsně pod kůži ve směru předem vyznačených zaváděcích kanálků. Ujistěte se, zda je anestezie adekvátní a účinná. Pak na označeném místě incize proveďte mělkou incizi o délce 2,5 až 3 mm.

Obrázek 4



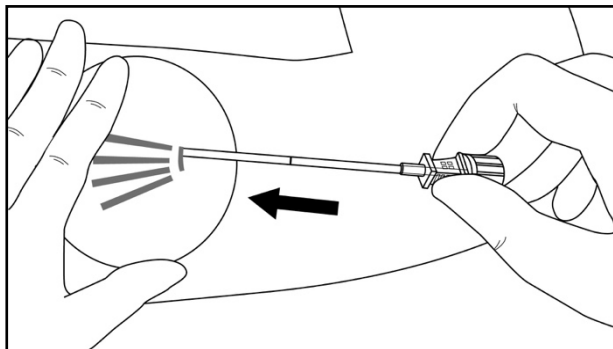
Krok 4: Pinzetou se zoubkem nadzvedněte okraj otvoru vzniklého incizí. Za současného vyvíjení protitahu na kůži zaveďte v ostrém úhlu (ne větším než 20 stupňů) pouze hrot aplikátoru do subkutánního prostoru (do hloubky 3 až 4 mm pod kůží) tak, aby značka zastavení na zkoseném horním okraji nástavce kanyly byla viditelná a směřovala nahoru. Obturátor kanyly musí být v kanyle zcela zajištěn (obrázek 5).

Obrázek 5



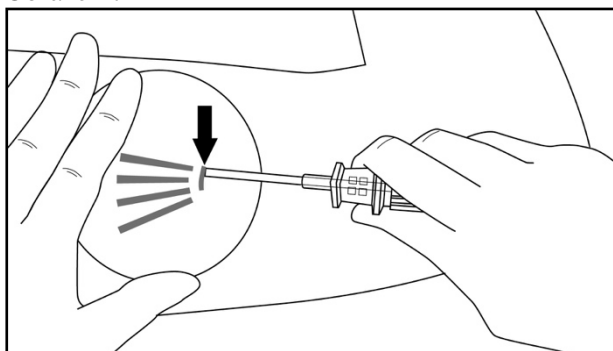
Krok 5: Sklopte aplikátor do horizontální polohy a jeho hrotem nadzvedněte kůži, kanylu však ponechte v subkutánní pojivové tkáni (obrázek 6).

Obrázek 6

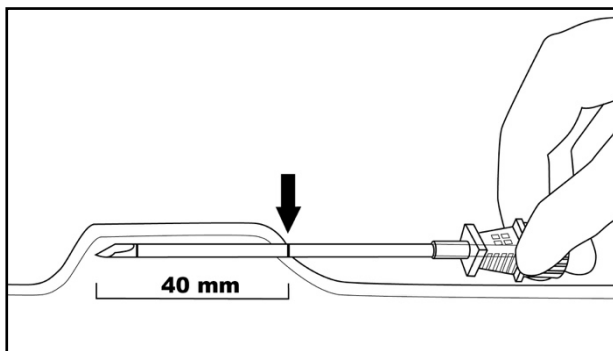


Krok 6: Za současného zvedání opatrně zasunujte aplikátor do subkutánního prostoru, a to podél značky jednoho z kanálků na kůži. Zastavte okamžitě, jakmile značka proximálního konce kanyly zmizí v incizi (obrázky 7 a 8).

Obrázek 7

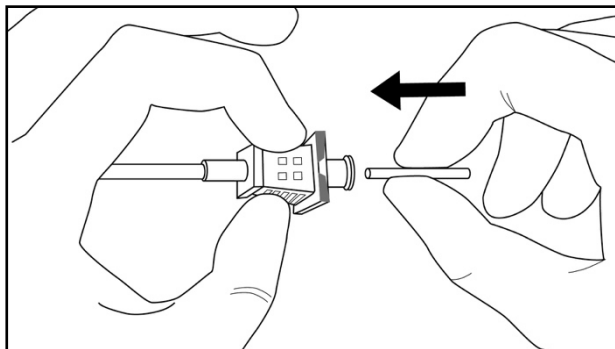


Obrázek 8

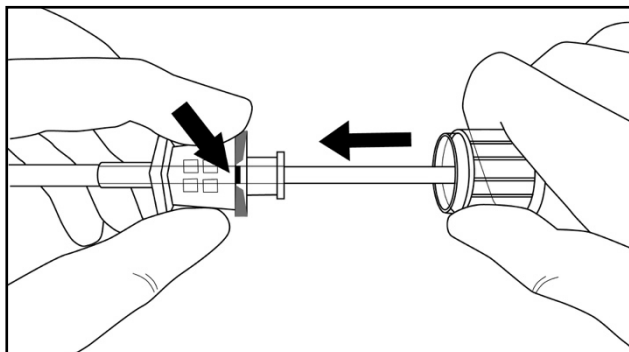


Krok 7: Kanylu držte na místě, odjistěte obturátor kanyly a vyjměte jej. Do kanyly zasuňte jeden implantát (obrázek 9), znovu zasuňte obturátor a opatrně jej tlačte směrem vpřed (je třeba, aby byl cítit mírný odpor), dokud nebude značka zastavení pohybu na obturátoru vyrovnána se značkou zastavení na zkoseném horním okraji nástavce kanyly; to znamená, že implantát se nachází v hrotu kanyly (obrázek 10). **Netlačte implantát obturátorem kanyly za konec kanyly.** Je-li implantát ve správné pozici, mezi incizí a implantátem má být vzdálenost alespoň 5 mm.

Obrázek 9

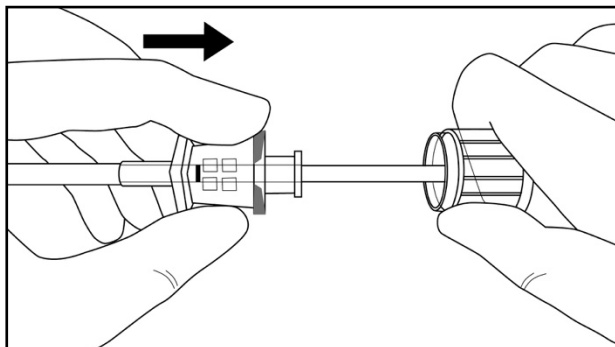


Obrázek 10

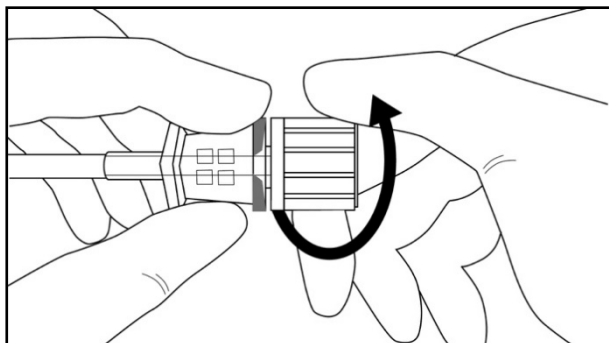


Krok 8: Držte obturátor kanyly na místě v paži a kanylu ve směru obturátoru vysuňte; implantát má zůstat na místě (obrázek 11). **Poznámka: Na obturátor netlačte.** Kanylu vysuňte do pozice, kdy je nástavec zarovnan s obturátorem, a pak obturátorem otočte ve směru hodinových ručiček, aby se v kanyle zajistil (obrázek 12). Zkosením nahoru aplikátor vysunujte, dokud nebude značka distálního konce kanyly viditelná v otvoru vzniklém incizí (ostrý hrot má zůstat v subkutánním prostoru).

Obrázek 11



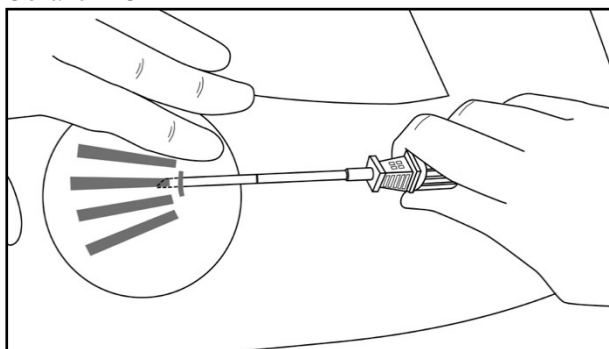
Obrázek 12



Krok 9: Přesměrujte aplikátor ke značce dalšího kanálku. Již zavedený implantát stabilizujte pomocí ukazováčku směrem od ostrého hrotu (obrázek 13). Postupujte podle kroků 6 až 9 a toutéž incizí

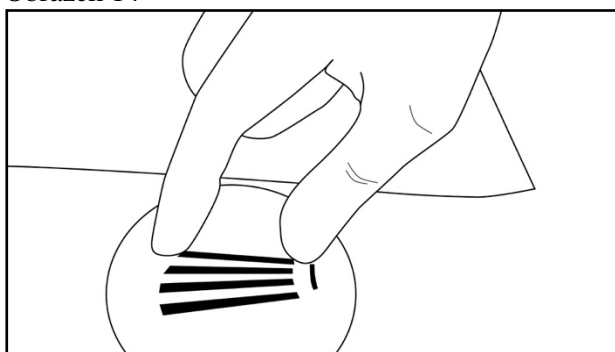
zaveďte zbývající tři implantáty.

Obrázek 13



Krok 10: Bezprostředně po zavedení zkontrolujte palpací na paži pacienta přítomnost všech implantátů (délka 26,5 mm), jak to zachycuje obrázek 14. Jestliže necítíte všechny čtyři implantáty nebo o jejich přítomnosti pochybujete, k potvrzení jejich přítomnosti použijte další metody.

Obrázek 14



Krok 11: Je-li to nutné, na místo incize vyvíjejte tlak po dobu přibližně pěti minut. Místo incize očistěte. Na okraje kůže naneste tekuté lepidlo a nechte je zaschnout, teprve pak incizi uzavřete tenkým proučkem adhezivní náplasti zhruba 6 mm širokým (motýlkovou náplastí). Na místo zavedení přiložte malý adhezivní obvaz. Aby se minimalizovala tvorba modřin, přiložte tlakový obvaz se sterilní gázou. Pacienta poučte, že tlakový obvaz má sejmout po 24 hodinách a adhezivní obvaz za tři až pět dní. Sdělte mu také, že během prvních 24 hodin je třeba na paži každé dvě hodiny na dobu 40 minut přiložit ledový obklad, poté podle potřeby.

Krok 12: Vyplňte kartu pacienta s upozorněním a předejte ji pacientovi, aby si ji ponechal. Kromě toho údaje o procesu zavedení implantátů oskenujte nebo zadejte do zdravotní dokumentace pacienta. Pacienta informujte o tom, jak správně o místo zavedení pečovat.

Návod ke zjištění pozice implantátů před vyjmutím

Pozici implantátů si ověřte palpací. **Nehmatné implantáty musí být před pokusem o vyjmutí lokalizovány.** Nejsou-li implantáty hmatné, je třeba vyjmutí provést za navádění ultrazvukem (po jejich lokalizaci). Vhodnou metodou lokalizace je ultrazvuk s transduktorem vysokofrekvenčního lineárního pole (o frekvenci 10 MHz nebo vyšší) či zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), pokud není ultrazvuk úspěšný. Implantáty Sixmo propouštějí záření a na rentgenových snímcích či skenech CT nejsou viditelné. Explorativní chirurgický zákrok bez znalosti přesné pozice všech implantátů se důrazně nedoporučuje (viz bod 4.4).

Vybavení pro vyjmutí implantátů Sixmo

Implantáty je třeba vyjmout za aseptických podmínek. K tomu je potřeba níže uvedené vybavení:

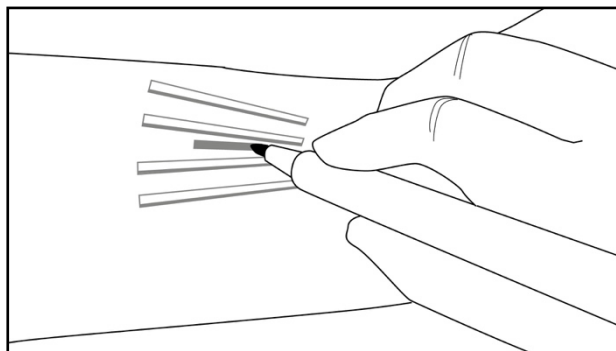
- vyšetřovací stůl, na nějž si pacient může lehnout,
- stolek na nástroje pokrytý sterilní rouškou,
- odpovídající osvětlení, jako je čelová lampa,

- sterilní fenestrované roušky,
- sterilní nepudrované latexové rukavice,
- tampon napuštěný alkoholem,
- chirurgický popisovač,
- antiseptický roztok, jako je chlorhexidin,
- lokální anestetikum, jako je 1% lidokain s epinefrinem 1:100 000,
- 5ml injekční stříkačka s jehlou 0,5 × 38 mm (25 G × 1,5"),
- tkáňová pinzeta Adson s jedním zoubkem,
- peán mosquito,
- dvě vazektomické prstenčité svorky bez čepelek (vazektomické fixační svorky s prstencem o průměru 2,5 mm),
- oční nůžky,
- jehelec,
- skalpelová čepel č. 15,
- sterilní pravítko,
- sterilní gáza 100 × 100 mm,
- adhezivní obvaz,
- tlakový obvaz zhruba 8 cm široký,
- šicí vlákno, jako 4-0 Prolene™ (může být vstřebatelné), a řezací jehla FS-2.

Návod k vyjmutí implantátů Sixmo

Krok 13: Je třeba, aby pacient ležel na zádech s paží, z níž mají být implantáty vyjmuty, flektovanou v lokti a rotovanou externě tak, aby se ruka nacházela vedle hlavy. Pozici implantátů si znovu ověřte palpací. Než začnete označovat kůži, očistěte místo, z něhož mají být implantáty vyjmuty, tamponem napuštěným alkoholem. Chirurgickým popisovačem označte pozici implantátů a místo provedení incize. Incizi je třeba provést paralelně s osou paže mezi druhým a třetím implantátem, což zajistí přístup do subkutánního prostoru (obrázek 15).

Obrázek 15



Krok 14: Nasadte si sterilní rukavice. Za dodržení aseptické metody umístěte sterilní vybavení na sterilní podnos stolku na nástroje. Očistěte místo vyjmutí antiseptickým roztokem, jako je chlorhexidin. Roztok neodsávejte ani neotírejte. Na paži pacienta přiložte sterilní roušku. Anestetizujte místo incize a subkutánního prostoru, v němž se nacházejí implantáty (např. injikováním 5 až 7 ml 1% lidokainu s epinefrinem 1:100 000).

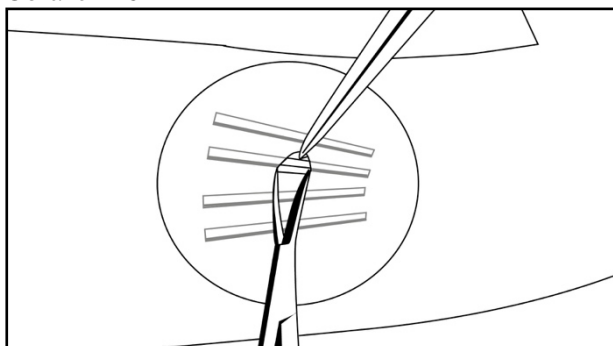
POZNÁMKA: Dbejte na to, aby bylo lokální anestetikum injikováno hluboko do středu mezi implantáty. V důsledku toho budou implantáty v podstatě nadneseny směrem ke kůži, což usnadní jejich vyjmutí. Ujistěte se, zda je anestezie adekvátní a účinná. Pak mezi druhým a třetím implantátem proveďte skalpelem incizi o délce 7 až 10 mm, paralelně s osou paže.

Krok 15: Tkáňovou pinzetou Adson s jedním zoubkem nadzvedněte okraj kůže a pomocí očních nůžek nebo zahnutého peánu mosquito oddělte tkáň nad viditelným implantátem a pod ním (obrázek 16).

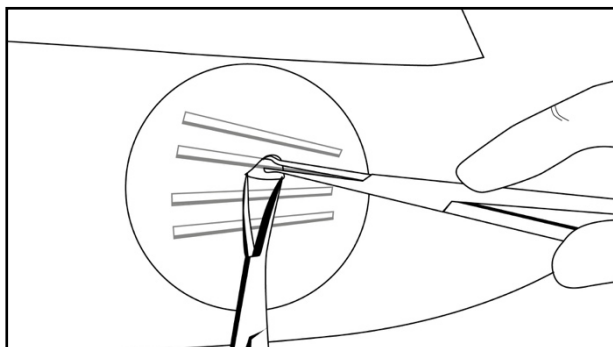
Střed implantátu uchopte vazektomickou prstenčitou svorkou (svorkami) bez čepelek (obrázek 17)

a opatrně táhněte. Je-li implantát zapouzdřen nebo je patrné důlkování tkáně, pomocí skalpelu odstraňte adheřující tkáň a implantát vyjměte.

Obrázek 16



Obrázek 17



Krok 16: Po vyjmutí každého implantátu se změření délky přesvědčte, že byl odstraněn celý implantát dlouhý 26,5 mm. Postupujte podle kroků 15 až 16 a toutéž incizí vyjměte zbývající implantáty. Tentýž postup se má uplatnit při vyjmutí vystupujících nebo částečně vypuzených implantátů. Explorativní chirurgický zákrok bez znalosti přesné pozice všech implantátů se důrazně nedoporučuje (viz bod 4.4).

Krok 17: Po vyjmutí všech implantátů místo incize očistěte. Incizi uzavřete šicím vláknem a přiložte na ni adhezivní obvaz. K zajištění hemostázy přiložte na místo incize sterilní gázu a po dobu pěti minut na ně vyvíjejte mírný tlak. Aby se minimalizovala tvorba modřin, přiložte tlakový obvaz se sterilní gázou. Pacienta informujte, že tlakový obvaz lze sejmut po 24 hodinách a adhezivní obvaz za tři až pět dní. Informujte pacienta rovněž o vhodném způsobu aseptické péče o ránu. Pacienta poučte, že během prvních 24 hodin je třeba na paži každé dvě hodiny na dobu 40 minut přiložit ledový obklad, poté podle potřeby. Sjednejte datum vyšetření k vyjmutí stehů.

Krok 18: Likvidaci implantátů Sixmo je třeba provést v souladu s místními požadavky, neboť implantáty obsahují buprenorfin.

Jestliže se stane, že během procesu vyjmutí není implantát nebo jeho zlomek odstraněn, pacient má co nejdříve podstoupit snímkování, aby bylo možné nevyjmuté části lokalizovat. Následný pokus o vyjmutí má být proveden v tentýž den jako lokalizace nevyjmutých částí. Pokud není lokalizace s druhým pokusem o vyjmutí provedena v tentýž den jako původní pokus o vyjmutí, je třeba ránu dočasně uzavřít stehy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká respirační insuficience.

Těžká porucha funkce jater.

Akutní alkoholismus nebo delirium tremens (viz bod 4.5).

Konkomitanti používání opioidních antagonistů (naltrexon, nalmefen) k léčbě závislosti na alkoholu nebo opioidech (viz bod 4.5).

Pacienti s tvorbou keloidních nebo hypertrofických jizev v anamnéze nemají subkutánní zavedení implantátů podstupovat (viz bod 4.4).

Pacienti, u nichž je MRI kontraindikována.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování léčby

U pacientů se může dostavit somnolence, zejména v prvním týdnu po zavedení implantátů, a na to je třeba pacienty upozornit (viz bod 4.7).

Místo zavedení je třeba vyšetřit jeden týden po zavedení implantátů a poté v pravidelných intervalech, aby byly zjištěny případné známky infekce nebo problémy s hojením rány, včetně projevů extruze implantátů z kůže a nesprávného použití nebo zneužití. Doporučený harmonogram návštěv vychází u většiny pacientů z frekvence nejméně jednou za měsíc; poradenská a psychosociální podpora má přitom nadále pokračovat.

Závažné komplikace ze zavedení a vyjmutí implantátů

Při nesprávném zavedení implantátů do horní části paže může dojít ke vzácným, avšak závažným komplikacím, včetně poškození nervů a migrace implantátu vedoucí k embolizaci a úmrtí (viz bod 4.8). Další komplikací může být lokální migrace, protruze, vypuzení a poškození implantátu po zavedení nebo během vyjmutí. Implantát, u něhož došlo k migraci, musí být vyjmut chirurgicky.

Subkutánní zavedení implantátu je zásadní, aby bylo možné potvrdit správnou pozici palpací. Jsou-li implantáty umístěny příliš hluboko (intramuskulárně nebo ve fascii), může při zavedení nebo vyjmutí dojít k poškození nervů nebo cév.

V místě zavedení či vyjmutí může také dojít k infekci. Pravděpodobnost infekce může zvýšit nadměrná palpce krátce po zavedení implantátu. S nesprávným vyjmutím souvisí riziko infekce v místě implantace a poškození implantátu.

Ve vzácných případech nebylo možné implantáty nebo jejich části lokalizovat, a nebyly proto vyjmuty (viz bod 4.2).

Vypuzení implantátu

Pokud dojde po zavedení implantátu k jeho spontánnímu vypuzení, je třeba postupovat následovně:

- Co nejdříve je třeba pacientovi stanovit datum vyšetření u zdravotnického pracovníka, který zavedení provedl.
- Pacienta je třeba instruovat, aby implantát umístil do sklenice s víčkem, uložil jej na místě chráněném před jinými osobami, především dětmi, a přinesl jej zdravotnickému pracovníkovi, který určí, zda byl implantát vypuzen celý.
Buprenorfin může u dětí, jež jsou mu náhodně vystaveny, vyvolat těžkou respirační depresi s potenciálně fatálními následky.
- Když pacient vypuzený implantát vrátí, je třeba jej změřit a potvrdit, že implantát byl vypuzen celý (délka 26,5 mm).
- Je třeba vyšetřit, zda místo incize nevykazuje známky infekce. Je-li infikováno, má být pacient adekvátně léčen. Rovněž je třeba stanovit, zda je nutné vyjmout i zbývající implantáty.

- Není-li vypuzený implantát neporušený, zdravotnický pracovník má palpačně vyšetřit místo zavedení a zjistit lokalizaci zbývající části implantátu. Tu je pak třeba vyjmout pomocí technik popsanych v bodě 4.2.
- Není-li možné zbývající část implantátu palpačně zjistit, je třeba provést vyšetření ultrazvukem nebo MRI, jak je uvedeno u technik popsanych v bodě 4.2.
- Dokud nebude implantát nahrazen, musí zdravotnický pracovník pacienta pečlivě sledovat, aby posoudil případné symptomy z vysazení nebo jiné klinické indikátory naznačující, že může být nezbytné nasadit doplňkový sublingválně podávaný buprenorfin.
- Náhradní implantát (implantáty) se má (mají) vzhledem k implantátům *in situ* zavést do téže paže buď mediálně, nebo laterálně. Náhradní implantát (implantáty) je rovněž možné zavést i do kontralaterální paže.

Nesprávné a nezákonné použití

U buprenorfinu existuje možnost zneužití a tendence k nezákonnému použití (diverzi). Implantáty Sixmo jsou vyráběny v lékové formě, jež má nezákonnému použití a zneužití bránit. Přesto je možné buprenorfin z implantátů extrahovat. Při rozhodování, zda jsou implantáty Sixmo pro pacienta vhodné, je tedy nutno vzít v úvahu uvedená rizika a stabilitu pacienta v léčbě závislosti na opioidech.

Rizikem zneužití buprenorfinu je předávkování a úmrtí. Toto riziko se zvyšuje při konkomitantním zneužívání buprenorfinu a alkoholu a dalších látek, zejména benzodiazepinů.

U všech pacientů se zavedenými implantáty Sixmo je třeba sledovat, zda nezačnou vykazovat známky nezákonného použití či progresi závislosti na opioidech a návykové chování, poukazující na nutnost intenzivnější a strukturované léčby užívání návykových látek.

Závislost

Buprenorfin je částečný agonista opioidních receptorů typu μ (mí) a jeho chronické užívání vede ke vzniku závislosti opioidového typu. Studie na zvířatech i klinické zkušenosti prokázaly, že buprenorfin může vyvolat závislost, avšak na nižší úrovni než plný agonista, např. morfin.

Pokud nejsou implantáty bezprostředně po vyjmutí nahrazeny novými, pacientům má být podle klinické indikace až do znovuzahájení léčby sublingválně podáván buprenorfin v dávce 2 až 8 mg/den. U pacientů, kteří se rozhodnou léčbu implantáty Sixmo ukončit, je třeba sledovat případné známky syndromu z vysazení a zvážit možnost nasazení sublingválně podávaného buprenorfinu, jehož dávka bude postupně snižována.

Urychlení nástupu syndromu z vysazení opioidů

Vlastnosti buprenorfinu jako částečného opioidního agonisty mohou urychlit nástup známek a příznaků syndromu z vysazení opioidů u osob, jež jsou v současné době fyzicky závislé na čistých opioidních agonistech, jako jsou heroin, morfin nebo methadon, a to před odezněním účinků plných opioidních agonistů. Před zavedením implantátů je nutno ověřit, že pacienti absolvovali příslušné indukční období se sublingválním podáváním buprenorfinu či buprenorfinu/naloxonu nebo že jsou již klinicky stabilní na buprenorfinu či buprenorfinu/naloxonu (viz bod 4.2).

Respirační deprese a deprese centrální nervové soustavy (CNS)

V době léčby buprenorfinem bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese, zejména tehdy, když byl buprenorfin používán v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5) nebo když nebyl používán s souladu s údaji v informacích o přípravku. Případy úmrtí byly rovněž hlášeny v souvislosti s konkomitantním používáním buprenorfinu a dalších tlumivých látek, jako je alkohol, gabapentiny (například pregabalin a gabapentin) (viz bod 4.5) nebo jiné opioidy. Je-li buprenorfin podáván jedincům nezávislým na opioidech, kteří účinky opioidů nesnášejí, může potenciálně dojít k fatální respirační depresi.

Tyto implantáty je třeba používat opatrně u pacientů s astmatem nebo respirační insuficiencí (např. s chronickou obstrukční plicní nemocí, cor pulmonale, sníženou respirační rezervou, hypoxií,

hyperkapnií, preexistující respirační depresí nebo kyfoskoliózou [zakřivení páteře způsobující potenciální dušnost]).

Buprenorfin může vyvolat ospalost, zejména pokud je používán současně s alkoholem nebo látkami tlumícími CNS (jako jsou trankvilizéry, sedativa nebo hypnotika) (viz bod 4.5).

Aby bylo možné zahájit léčbu implantáty Sixmo bezpečně, je nutné před zahájením léčby přezkoumat zdravotní a léčebnou anamnézu pacienta včetně používání neopioidních psychoaktivních látek.

Hepatitida a hepatální příhody

Jak v klinických studiích, tak ve zprávách o nežádoucích účincích z období po uvedení na trh byly u osob závislých na opioidech a užívajících léčivou látku buprenorfin hlášeny případy akutního poškození jater (včetně fatálních případů) (viz bod 4.8). Spektrum abnormalit sahalo od přechodného asymptomatického zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz až k hlášeným případům jaterního selhání, jaterní nekrózy, hepatorenálního syndromu, hepatální encefalopatie a úmrtí. V řadě případů mohla kauzální nebo přispívající roli hrát přítomnost preexistující poruchy funkce jater (genetické onemocnění, abnormality jaterních enzymů, infekce virem hepatitidy B nebo hepatitidy C, zneužívání alkoholu, anorexie, konkomitantní užívání jiných potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků) a pokračující injekční podávání drog. Před předepsáním implantátů Sixmo a během léčby je nutné vzít tyto základní faktory, včetně potvrzení stavu případné virové hepatitidy, v úvahu. Existuje-li podezření na hepatální příhodu, je nutné provést vyšetření jaterních funkcí a mimo jiné zvážit, zda léčbu implantáty Sixmo ukončit. Pokud je rozhodnuto v léčbě pokračovat, je třeba pozorně sledovat jaterní funkce.

Porucha funkce jater

Buprenorfin se extenzivně metabolizuje v játrech. Ve studii farmakokinetiky se sublingválně podávaným buprenorfinem bylo zjištěno, že hladina buprenorfinu v plazmě byla vyšší a poločas delší u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, nikoli však u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba sledovat případné známky a příznaky toxicity nebo předávkování způsobené zvýšenou hladinou buprenorfinu (viz bod 4.2). Implantáty Sixmo jsou u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikovány (viz bod 4.3).

Léčba akutní bolesti během léčby implantáty

Během léčby implantáty Sixmo může nastat situace, kdy budou pacienti potřebovat léčbu akutní bolesti nebo anestezii. Kdykoli je to možné, je třeba těmto pacientům podávat neopioidní analgetika. Pacienty, u nichž je za účelem analgezie nutná léčba opioidy, lze léčit analgetiky – čistými opioidními agonisty s vysokou afinitou a pod dohledem zdravotnického pracovníka. Zvláštní pozornost je třeba věnovat respiračním funkcím. Je možné, že k dosažení odpovídajícího analgetického účinku bude nutné podávat vyšší dávky. Při podávání opioidů tedy existuje vyšší potenciál vzniku toxicity. Je-li v rámci anestezie nutná léčba opioidy, pacienti mají jako součást anestetické péče nepřetržitě sledovat osoby, které se nepodílejí na provádění chirurgických či diagnostických postupů. Léčbu opioidy musí provádět zdravotničtí pracovníci vyškolení v používání anestetických léčivých přípravků a léčbě účinků silných opioidů na respirační soustavu, zvláště pak v zajištění a udržení průchodnosti dýchacích cest pacienta a provádění asistované ventilace.

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami může trvat déle, jelikož 30 % podané dávky se vylučuje renální cestou. U pacientů s renálním selháním dochází k akumulaci metabolitů buprenorfinu. Opatrnost se doporučuje při podávání dávek pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory CYP3A

Léčivé přípravky, které inhibují enzym CYP3A4, mohou způsobit zvýšení koncentrace buprenorfinu. U pacientů se zavedenými implantáty Sixmo je třeba pozorně sledovat případné známky toxicity, pokud pacienti současně užívají silné inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako ritonavir, nelfinavir nebo indinavir, azolová antimykotika jako ketokonazol a itrakonazol nebo makrolidová antibiotika). Před zahájením léčby implantáty Sixmo má zdravotnický pracovník přezkoumat léčebnou anamnézu pacienta s ohledem na konkomitantní užívání inhibitorů CYP3A4, aby mohl rozhodnout o vhodnosti léčby (viz bod 4.5).

Opatření obecného rázu relevantní u podávání opioidů

Opioidy mohou u ambulantních pacientů vyvolat ortostatickou hypotenzi. Mohou také zvýšit tlak mozkomíšního moku, což může způsobit záchvaty. Opioidy je třeba používat opatrně u pacientů s poraněním hlavy, intrakraniálními lézemi a za jiných okolností, kdy může být tlak mozkomíšního moku zvýšený, nebo v případě záchvatů v anamnéze. Opioidy se mají používat opatrně i u pacientů s hypotenzí, hypertrofií prostaty nebo stenózou uretry. Opioidy vyvolaná mióza, poruchy vědomí nebo změny vnímání bolesti jako symptomu onemocnění mohou narušit vyšetření pacienta nebo zkreslit diagnózu či klinický vývoj konkomitantního onemocnění. Opioidy je třeba používat opatrně u pacientů s myxedémem, hypotyreózou nebo insuficiencí kůry nadledvin (např. Addisonovou chorobou). Bylo prokázáno, že opioidy zvyšují tlak ve žlučovodech, proto je třeba používat je opatrně u pacientů s dysfunkcí žlučových cest. Opioidy se mají podávat opatrně starším nebo oslabeným pacientům. Konkomitantní používání inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO) může vyvolat zvýraznění účinků opioidů; to je založeno na zkušenosti s podáváním morfinu (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku Sixmo a dalších serotonergních látek, např. inhibitorů MAO, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklických antidepresiv, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.5). Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky. Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy. V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Kůže

Implantáty Sixmo se mají používat opatrně u pacientů s onemocněním pojiva v anamnéze (např. sklerodermií) nebo s rekurentními infekcemi způsobenými methicilin-rezistentními stafylokoky *Staphylococcus aureus* v anamnéze. Implantáty Sixmo jsou kontraindikovány u pacientů s tvorbou keloidních nebo hypertrofických jizev v anamnéze na místě, kam mají být implantáty Sixmo zavedeny; mohly by totiž vzniknout obtíže při vyjmutí implantátů (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S implantáty Sixmo nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Buprenorfin se nesmí podávat současně s těmito látkami:

- Opioidní antagonisté. Farmakologické účinky buprenorfinu mohou blokovat naltrexon a nalmefen. Současné podávání během léčby buprenorfinem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně nebezpečné interakci, která by mohla vyvolat náhlý nástup prodloužených a intenzivních symptomů z vysazení opioidů, (viz bod 4.3).
- alkoholické nápoje nebo léčivé přípravky obsahující alkohol, neboť alkohol zvyšuje sedativní účinky buprenorfinu. Použití implantátů Sixmo je kontraindikováno u akutního alkoholismu (viz bod 4.3).

Buprenorfin se má používat opatrně při současném podávání s těmito látkami:

- Benzodiazepiny. Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese centrálního původu. Dávky je proto nutné omezit a této kombinaci se vyhnout v případech, kdy hrozí riziko nesprávného použití. Pacienty je třeba upozornit, že je extrémně nebezpečné, aby se v době, kdy mají zavedeny implantáty Sixmo, sami léčili benzodiazepiny, jež jim nebyly předepsány; rovněž je třeba jim důrazně sdělit, že benzodiazepiny mají užívat v době zavedení implantátů pouze podle pokynů zdravotnického pracovníka (viz bod 4.4).
- Gabapentinoidy. Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku respirační deprese. Dávky je proto nutné pečlivě kontrolovat a tuto kombinaci nepoužívat v případech, kdy hrozí riziko zneužití. Pacienty je třeba upozornit, že gabapentinoidy (například pregabalín a gabapentín) mají užívat v době zavedení implantátů výhradně podle pokynů ošetřujícího lékaře (viz bod 4.4).
- Jiné látky tlumící CNS. Jiné deriváty opioidů (např. methadon, analgetika a antitusika), některá antidepresiva, sedativní antagonisté receptorů H1, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky – tyto kombinace zvyšují riziko deprese CNS. V důsledku snížené bdělosti může být nebezpečné jak řízení dopravních prostředků, tak obsluha strojů (viz bod 4.7).
- Opioidní analgetika. U pacientů, kteří používají buprenorfin, může být po podání plných opioidních agonistů obtížné dosáhnout odpovídající analgezie. Existuje tedy možnost předávkování plnými agonisty, zejména při pokusu potlačit účinky částečných agonistů buprenorfinu nebo pokud hladina buprenorfinu v plazmě klesá (viz bod 4.4).
- Inhibitory a induktory CYP3A4: Buprenorfin je metabolizován na norbuprenorfin primárně prostřednictvím CYP3A4. Jsou-li tedy implantáty obsahující buprenorfin zavedeny v době, kdy pacient současně užívá léčivé přípravky ovlivňující aktivitu CYP3A4, může dojít k potenciálním interakcím. Inhibitory CYP3A4 mohou potlačovat metabolismus buprenorfinu, důsledkem čehož je zvýšená hodnota C_{max} a AUC buprenorfinu a norbuprenorfinu. U pacientů léčených inhibitory CYP (např. ritonavirem, ketokonazolem, itrakonazolem, troleandomycinem, klarithromycinem, nefinavirem, nefazodonem, verapamilem, diltiazemem, amiodaronem, amprenavirem, fosamprenavirem, aprepitantem, flukonazolem, erythromycinem a grapefruitovou šťávou) je třeba sledovat případné známky a příznaky toxicity nebo předávkování (miózu, cyanózu rtů, sedaci, bradykardii, hypotenzi, respirační depresi). Pokud se symptomy toxicity nebo předávkování dostaví, je nutné vyjmutí implantátů a převedení pacienta na léčivý přípravek, který umožňuje úpravu dávky.
- Podobně mohou induktory CYP3A4 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) v důsledku zvýšené metabolické přeměny buprenorfinu na norbuprenorfin potenciálně snížit koncentraci buprenorfinu v plazmě.
- Inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Mohou potenciálně exacerbovat účinky opioidů; to je založeno na zkušenosti s podáváním morfinu.
- Serotonergními léčivými látkami, např. inhibitory MAO, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklickými antidepresivy, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání buprenorfinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Buprenorfin může v závěrečné fázi těhotenství vyvolat u novorozence respirační depresi, a to i po krátkém období podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství může u novorozence způsobit syndrom z vysazení (např. hypertonií, novorozenecký tremor, novorozeneckou agitovanost, myoklonus nebo křeče). Tento syndrom může být mírnějšího rázu a delšího trvání než syndrom vzniklý z krátkodobě působících čistých agonistů opioidních receptorů typu μ a obvykle je opožděn o několik hodin až několik dní po porodu. Charakter syndromu se může lišit v závislosti na používání drog v anamnéze matky.

V důsledku dlouhého poločasu buprenorfinu je třeba v závěrečné fázi těhotenství zvážit sledování novorozence po dobu několika dní, aby se u něj předešlo riziku respirační deprese nebo syndromu z vysazení.

Kvůli nedostatečné flexibilitě ve vztahu ke zvyšování dávek a zvýšeným nárokům na dávky v období těhotenství se implantáty Sixmo nepovažují u těhotných žen za optimální možnost léčby. Léčba implantáty Sixmo se tedy nemá u těhotných žen zahajovat. Použití implantátů Sixmo se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pokud dojde během léčby implantáty Sixmo k otěhotnění pacientky, je třeba zvážit přínos pro pacientku a riziko pro plod. V takové situaci se jiné způsoby léčby/lékové formy obsahující buprenorfin zpravidla pokládají za vhodnější.

Kojení

Buprenorfin a jeho metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné. Kojení má tedy být během léčby implantáty Sixmo přerušeno.

Fertilita

Údaje o účinku buprenorfinu na fertilitu u člověka jsou omezené nebo nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Buprenorfin může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může narušit mentální nebo fyzické schopnosti nezbytné pro vykonávání potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení vozidla nebo obsluha stroje. Implantáty mohou vyvolat závratě, somnolenci nebo sedaci, zvláště na začátku léčby.

Koncentrace buprenorfinu v plazmě po zavedení implantátů Sixmo je nejvyšší během prvních 24 až 48 hodin. U pacientů se může dostavit především somnolence, a to v době až jednoho týdne po subkutánním zavedení. Pacienty je tedy třeba upozornit na riziko při řízení nebo obsluze nebezpečných strojů zejména v tomto časovém období. Než začnou pacienti řídit nebo obsluhovat nebezpečné stroje, mají si být přiměřeně jisti, že implantáty Sixmo nemají nežádoucí vliv na jejich schopnost vykonávat tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky léčiva byly kategorizovány jako nežádoucí účinky v místě implantace a nežádoucí účinky mimo místo implantace.

Nejčastějšími nežádoucími účinky mimo místo implantace v klinických studiích s implantáty Sixmo byly bolest hlavy (5,8 %), zácpa (5,5 %) a insomnie (3,9 %). Jedná se o časté nežádoucí účinky vyvolané buprenorfinem.

Časté nežádoucí účinky v místě implantace, jako jsou bolest v místě implantace, pruritus, hematoma, krvácení, erytém a jizva byly hlášeny u 25,9 % pacientů ve dvojitě zaslepených a u 14,1 % pacientů v prodloužených studiích.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a v době po uvedení přípravků obsahujících buprenorfin, včetně implantátů Sixmo, na trh zachycuje tabulka 1. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA, preferovaných termínů a frekvence.

Kategorie frekvence jsou definovány jako nežádoucí účinky velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky uvedené podle tělesných systémů

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	časté	virová infekce, bronchitida**, infekce**, chřipka**, faryngitida**, rinitida**
	méně časté	celulitida, kožní infekce, peritonzilární absces, pustulózní vyrážka, infekce močových cest, vulvovaginální mykotická infekce, infekce v místě implantace*, absces v místě implantace*
Poruchy krve a lymfatického systému	méně časté	lymfadenopatie, neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	časté	snížená chuť k jídlu
	méně časté	abnormální přírůstek tělesné hmotnosti, dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	časté	insomnie, úzkost, hostilita**, nervozita**, paranoia**
	méně časté	deprese, snížené libido, porucha spánku, apatie, euforická nálada, snížení prožitku orgasmu, neklid, podrážděnost, závislost na drogách***, agitovanost***, abnormální myšlení***
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy, závrať, somniale, hypertonie**, synkopa
	méně časté	hypestezie, migréna, snížený stupeň vědomí, hypersomnia, parestezie, tremor
Poruchy oka	časté	mydriáza**
	méně časté	sekrece z oka, onemocnění slzného aparátu, rozmazané vidění
Srdeční poruchy	časté	palpitace**
	méně časté	flutter síní, bradykardie

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Cévní poruchy	časté	nával horka, vazodilatace**, hypertenze**
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	kašel**, dyspnoe**
	méně časté	respirační deprese, zívání
Gastrointestinální poruchy	časté	zácpa, nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, gastrointestinální porucha**, porucha zubu**
	méně časté	sucho v ústech, dyspepsie, flatulence, hematochezie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	hyperhidróza
	méně časté	studený pot, suchá kůže, vyrážka, kožní léze, ekchomykóza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté	bolest kostí**, myalgie**
	méně časté	svalové spasmy, diskomfort končetiny, muskuloskeletální bolest, bolest krku, bolest v končetině, syndrom temporomandibulárního kloubu, artralgie***
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	opožděný začátek močení, urgentní močení, polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	dysmenorea, erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava, zimnice, astenie, bolest, hematom v místě implantace*, bolest v místě implantace*, pruritus v místě implantace*, krvácení v místě implantace*, erytém v místě implantace*, jizva v místě implantace*, bolest na hrudi**, malátnost***, syndrom z vysazení***

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
	méně časté	periferní edém, diskomfort, edém obličeje, pocit chladu, pyrexie, zduření, edém v místě implantace*, reakce v místě implantace*, vypuzení implantátu*, porucha hojení*, parestezie v místě implantace*, vyrážka v místě implantace*, zjizvení*
Vyšetření	časté	zvýšení alaninaminotransferázy
	méně časté	zvýšení aspartátaminotransferázy, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení amylázy, zvýšení bikarbonátu v krvi, zvýšení bilirubinu v krvi, snížení cholesterolu v krvi, zvýšení glykemie, snížení hematokritu, hemoglobin snížený, zvýšení lipázy, snížení počtu lymfocytů, zvýšení střední hmotnosti hemoglobinu v erytrocytu, abnormální střední objem erytrocytu, zvýšení počtu monocytů, počet neutrofilů zvýšený, počet trombocytů snížený, počet erytrocytů snížený
Poranění, otravy a procedurální komplikace	časté	bolest spojená se zákrokem*, reakce v místě zákroku*
	méně časté	komplikace po výkonu (*), kontuze (*), dehiscence rány*, migrace implantátu***, poškození implantátu***

* Nežádoucí účinky léčiva v místě implantace

(*) Pozorováno jako nežádoucí účinek léčiva v místě implantace a mimo ně

** Hlášeno u jiných schválených léčivých přípravků obsahujících pouze buprenorfin

*** Pouze údaje z období po uvedení na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko závažných komplikací ze zavedení a vyjmutí implantátů

Při nesprávném zavedení implantátů může dojít ke vzácným, avšak závažným komplikacím, včetně poškození nervů a migrace implantátu vedoucí k embolizaci a úmrtí (viz bod 4.4). V období po uvedení na trh byly hlášeny 2 případy, kdy implantáty lokálně migrovaly z místa zavedení. U 3 pacientů léčených v klinických studiích a 1 pacienta léčeného v období po uvedení na trh nebylo možné implantáty nebo jejich fragmenty lokalizovat, a proto nebyly na konci léčby vyjmuty. V klinických studiích a v období po uvedení na trh bylo pozorováno 7 případů klinicky relevantního poškození implantátů (tj. poškození související s nežádoucími účinky).

Riziko vypuzení

Nesprávné zavedení implantátů nebo infekce může způsobit protruzi či vypuzení implantátu. V klinických studiích s implantáty Sixmo bylo hlášeno několik případů protruze nebo vypuzení implantátu, přisuzovaných zejména nesprávné technice zavedení (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Projevy akutního předávkování buprenorfinem zahrnují zornice jako špendlíková hlavička, sedaci, hypotenzi, respirační depresi a úmrtí.

Léčba

Prioritou je obnovení dýchání pacienta, ochrana dýchacích cest a podle potřeby nasazení asistované ventilace. Při léčbě oběhového šoku a plicního edému je třeba podle indikace provádět podpůrná opatření (včetně nasazení kyslíku a vazopresorů). U srdeční zástavy nebo arytmií bude nezbytné použít rozšířené resuscitační techniky.

Specifickým antidotem při respirační depresi vzniklé v důsledku předávkování opioidy je opioidní antagonist naaloxon. Při léčbě předávkování buprenorfinem může být naloxon důležitý. Je možné, že bude nutno podávat vyšší než normální dávky a podávat je opakovaně. Zdravotníci mají při rozhodování, zda implantáty vyjmout, zvážit potenciální roli a vliv buprenorfinu podávaného současně s dalšími léčivými přípravky tlumícími CNS, inhibitory CYP3A4, jinými opioidy a v případech poruchy funkce jater (viz body 4.4 a 4.5).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, léčiva k terapii závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC01

Mechanismus účinku

Buprenorfin je částečný opioidní agonista/antagonista, který se váže na receptory typu μ (μ) a κ (κ) v mozku. Jeho činnost v udržovací léčbě opioidy se přisuzuje jeho pomalu reverzibilním

vlastnostem působícím na receptory typu μ a v průběhu delšího období minimalizuje potřebu použití jiných opioidů.

Během klinických farmakologických studií u pacientů závislých na opioidech vykázal buprenorfin stropní účinky na řadu farmakodynamických a bezpečnostních parametrů. V důsledku svých charakteristik částečného agonisty/antagonisty má relativně široké terapeutické okno, což zmírňuje supresi kardiovaskulárních a respiračních funkcí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost implantátů obsahujících buprenorfin byla hodnocena ve 3 dvojitě zaslepených klinických studiích fáze 3, v nichž bylo implantáty Sixmo po dobu až 6 měsíců (1 implantační cyklus) léčeno celkem 309 pacientů. Z těchto 309 pacientů bylo 107 pacientů léčeno po dobu dalších 6 měsíců v prodloužených studiích (tj. po dobu 2 implantačních cyklů).

Průkaz účinnosti vychází primárně ze studie PRO-814, randomizované, dvojitě zaslepené a aktivním přípravkem kontrolované studie fáze 3 u dospělých pacientů, kteří splnili kritéria diagnostiky poruch osobnosti DSM-IV-TR ve vztahu k závislosti na opioidech a kteří byli klinicky stabilizováni na sublingválně podávaném buprenorfinu. V této studii přibližně 75 % pacientů hlásilo, že jejich primárně zneužívaným opioidem jsou opioidy na předpis, a 21 % pacientů uvedlo jako primárně zneužívaný opioid heroin. Implantáty byly zavedeny na dobu 24 týdnů. V této studii bylo 84 pacientů zařazeno do skupiny s implantáty Sixmo a 89 pacientů do skupiny se sublingválním podáváním buprenorfinu; medián věku (rozmezí) činil 36 (21 až 63) let ve skupině s implantáty Sixmo a 37 (22 až 64) let ve skupině se sublingválně podávaným buprenorfinem. V této dvojitě zaslepené a dvojitě maskované studii byli pacienti udržováni na dávkách sublingválně podávaného buprenorfinu ve výši 8 mg/den nebo méně převedeni na 4 implantáty Sixmo (a denně sublingválně podávané placebo) nebo na sublingválně podávaný buprenorfin v dávce 8 mg/den nebo méně (a 4 implantáty placebo).

Primárním cílovým parametrem byl podíl respondérů definovaný jako pacienti, u nichž bylo na základě kombinace výsledků testů moči a výsledků hlášených samotným pacientem prokázáno ne více než 2měsíční (ze 6 měsíců) nezákonné používání opioidů. U cílové indikace byl tento cílový parametr pokládán za klinicky relevantní. Bylo prokázáno, že implantáty Sixmo byly ve vztahu k sublingválně podávanému buprenorfinu non-inferiorní – podíl respondérů byl ve skupině se sublingválně podávaným buprenorfinem 87,6 % a ve skupině s implantáty Sixmo 96,4 %. Kromě toho byla po stanovení non-inferiority hodnocena a stanovena superiorita implantátů Sixmo ve vztahu k sublingválně podávanému buprenorfinu ($p = 0,034$). Retence v léčbě byla vysoká – 96,4 % u pacientů s implantáty Sixmo a 94,4 % u pacientů se sublingválně podávaným buprenorfinem, kteří studii dokončili.

Podpůrné údaje o účinnosti a farmakokinetických (FK) parametrech přinesly dvě dodatečné randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 (studie PRO-805 a PRO-806). V obou studiích byli dospělí pacienti závislí na opioidech, kteří dosud nepoužívali buprenorfin, léčeni po dobu 24 týdnů 4 implantáty Sixmo nebo 4 implantáty s placebem. Pacientům, u nichž nebyla léčba 4 implantáty dostatečná, bylo možno zavést pátý implantát. Součástí studie PRO-806 bylo rameno s nezaslepeně podávaným srovnávacím přípravkem – sublingválně podávaným buprenorfinem (12 až 16 mg/den). Pacientům ve všech skupinách bylo umožněno, aby podle předem stanovených kritérií za účelem kontroly případných symptomů z vysazení/touhy po návykové látce sublingválně užívali doplňkový buprenorfin.

Charakteristiky pacientů zařazených do těchto studií jsou uvedeny níže.

Tabulka 2: Charakteristiky pacientů ve studiích PRO-805 a PRO-806

	Studie PRO-805		Studie PRO-806		
	Sixmo n = 108	Placebo n = 55	Sixmo n = 114	Placebo n = 54	Sublingválně podávaný buprenorfin n = 119
Medián věku (rozmezí), roky	33 (19–62)	39 (20–61)	36 (19–60)	33 (19–59)	32 (18–60)
Primární zneužívaný opioid, n (%)					
Heroin	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Opioidy na předpis	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

* U 1 pacienta (0,8 %) byl primární zneužívaný opioid „jiný“.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla kumulativní distribuční funkce (cumulative distribution function, CDF) procentuálního podílu vzorků moči, jež byly negativní na nezákoně používané opioidy (hodnoceno na základě třikrát týdně prováděného toxikologického rozboru a hlášení o používání opioidů podávaných samotným pacientem).

Ve studii PRO-805 byla primárním cílovým parametrem hodnota CDF u procentuálního podílu vzorků moči, jež byly v 1. až 16. týdnu negativní na nezákoně používané opioidy; hodnota CDF v 17. až 24. týdnu byla hodnocena jako sekundární cílový parametr.

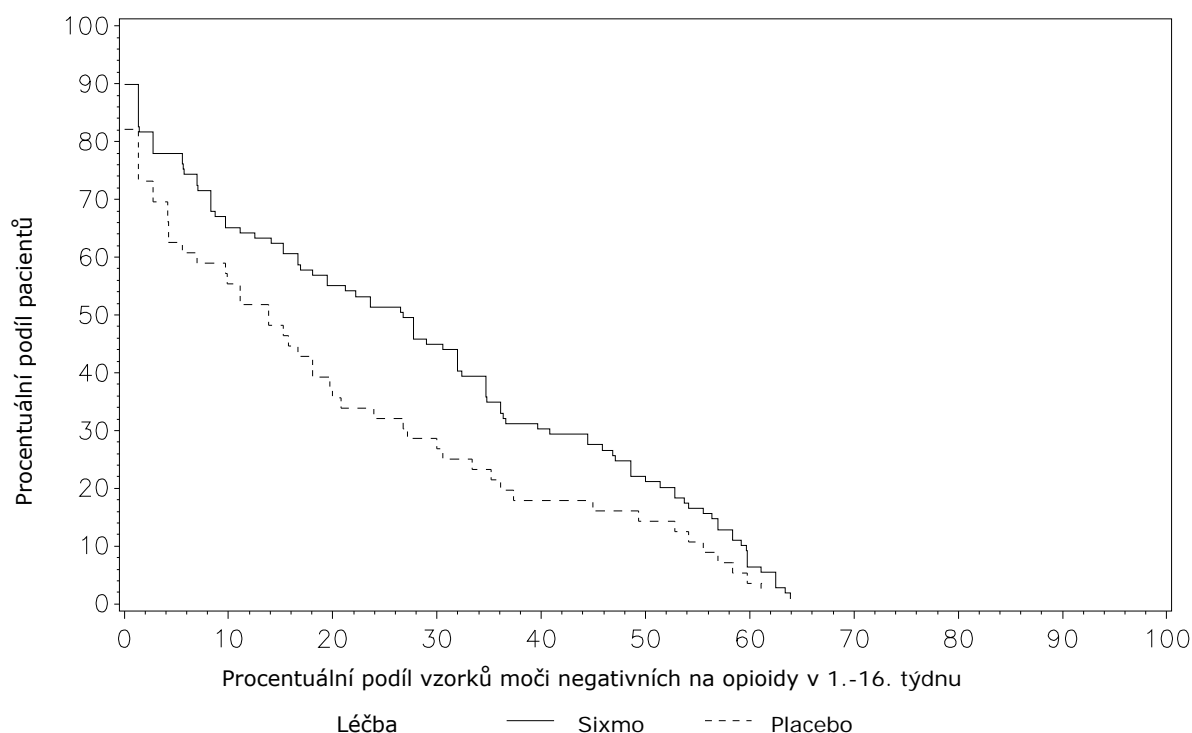
Tabulka 3: Procentuální podíl vzorků moči negativních na opioidy v 1. až 16. týdnu a v 17. až 24. týdnu, studie PRO-805 (ITT)

Procentuální podíl negativních výsledků	Sixmo n = 108	Placebo n = 55
1. až 16. týden		
Průměr (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
IS průměru	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Medián (rozmezí)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
17. až 24. týden		
Průměr (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
IS průměru	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Medián (rozmezí)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

IS = interval spolehlivosti, ITT = léčebný záměr (intent-to-treat), n = počet subjektů, SE = standardní chyba (standard error)

Při analýze CDF (1. až 16. týden) byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma druhy léčby ($p = 0,0361$), a to ve prospěch implantátů Sixmo.

Obrázek 1: Kumulativní distribuční funkce procentuálního podílu vzorků moči negativních na opioidy v 1.–16. týdnu, studie PRO-805 (ITT)



ITT = léčebný záměr (intent-to-treat)

Buprenorfin nebyl do toxikologických vyšetření moči zařazen.

Pro studii PRO-806 byly stanoveny dva koprimary cílové parametry, jimiž byla hodnota CDF u procentuálního podílu vzorků moči, jež byly u skupin s implantáty Sixmo a placebem v 1. až 24. týdnu negativní na nezákoně používané opioidy (1. koprimary parametr), a hodnota CDF u procentuálního podílu vzorků moči, jež byly u skupin s implantáty Sixmo a placebem v 1. až 24. týdnu negativní na nezákoně používané opioidy s imputací údajů vycházející z hlášení o nezákoně používání drog uvedených samotnými pacienty (2. koprimary parametr).

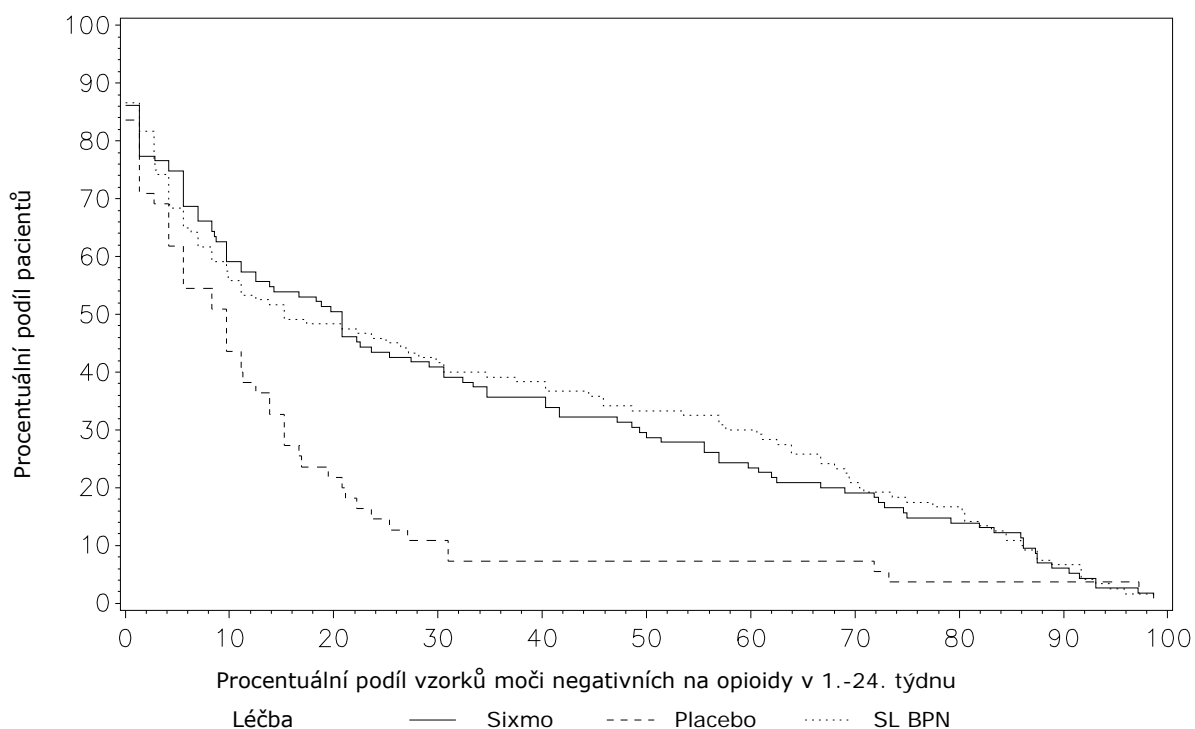
Tabulka 4: Procentuální podíl vzorků moči negativních na opioidy v 1. až 24. týdnu, studie PRO-806 (ITT)

Procentuální podíl negativních výsledků	Sixmo n = 114	Placebo n = 54	Sublingválně podávaný buprenorfin n = 119
Průměr (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
IS průměru	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Medián (rozmezí)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

IS = interval spolehlivosti, ITT = léčebný záměr (intent-to-treat), n = počet subjektů, SE = standardní chyba (standard error)

Při analýze CDF (1. koprimary cílový parametr) byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma druhy léčby ($p < 0,0001$), a to ve prospěch implantátů Sixmo.

Obrázek 2: Kumulativní distribuční funkce procentuálního podílu vzorků moči negativních na opioidy v 1.–24. týdnu (1. koprimary cílový parametr), studie PRO-806 (populace ITT)



ITT = léčebný záměr (intent-to-treat), SL BPN = sublingválně podávaný buprenorfin
Buprenorfin nebyl do toxikologických vyšetření moči zařazen.

Výsledné hodnoty CDF pro 2. koprimary cílový parametr byly v podstatě stejné jako pro 1. cílový parametr ($p < 0,0001$).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem ve studii PRO-806 byl rozdíl v podílu vzorků moči, které byly v průběhu 24 týdnů u skupiny s implantáty Sixmo ve srovnání se skupinou se sublingválně podávaným buprenorfinem negativní na opioidy. Navzdory zařazení ramena s nezaslepeně podávaným srovnávacím přípravkem je tento cílový parametr pokládán za robustní, neboť vychází z toxikologického rozboru moči. V této analýze byl procentuální podíl vzorků moči negativních na opioidy ve skupině se sublingválně podávaným buprenorfinem velmi podobný výsledkům ve skupině s implantáty Sixmo (33 % vs. 31 %) a byla prokázána non-inferiorita implantátů Sixmo ve srovnání se sublingválně podávaným buprenorfinem.

Ve studiích PRO-805 a PRO-806 bylo u 62,0 % a 39,5 % subjektů léčených implantáty Sixmo nutné doplňkové sublingvální podávání buprenorfinu. Průměrná týdenní dávka u subjektů s implantáty Sixmo ve studiích PRO-805 a PRO-806 byla 5,16 mg a 3,16 mg; průměrný počet dní používání za týden byl relativně nízký (0,45, resp. 0,31). V každé z těchto dvou studií byl podíl subjektů vyžadujících doplňkové sublingvální podávání buprenorfinu výrazně vyšší ve skupině s placebem než ve skupině s implantáty Sixmo (90,9 % a 66,7 % subjektů, s průměrným počtem 2,17 dní používání za týden ve studii PRO-805 a průměrným počtem 1,27 dní používání za týden ve studii PRO-806). Retence v léčbě byla ve skupině s implantáty Sixmo vysoká – šlo o 65,7 %, resp. 64,0 % pacientů, kteří dokončili studie PRO-805 a PRO-806.

Většina pacientů (zhruba 80 %) v obou studiích byla adekvátně léčena 4 implantáty, přibližně 20 % pacientů bylo nutné dávku zvýšit zavedením pátého implantátu.

U podskupiny pacientů se implantáty Sixmo během vyjmutí poškodily. Míra poškození se snížila ve studiích, v nichž se uplatnila stávající technika a školení. Obecně nepokládá zkoušející poškození implantátu za aspekt ohrožující bezpečnost subjektu.

Tabulka 5: Poškození implantátů ve dvojitě zaslepených studiích fáze 3 s implantáty Sixmo

	Stávající technika a školení		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo n = 99	Sixmo n = 78	Sixmo n = 82
Počet (%) poškozených implantátů	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
Počet (%) pacientů s poškozeným(i) implantátem (implantáty)	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

n = počet pacientů s dostupnými údaji

Neeuropoidní populace

Klinické zkušenosti s implantáty Sixmo jsou v současné době u neeuropoidních pacientů omezené.

Pediatrická populace

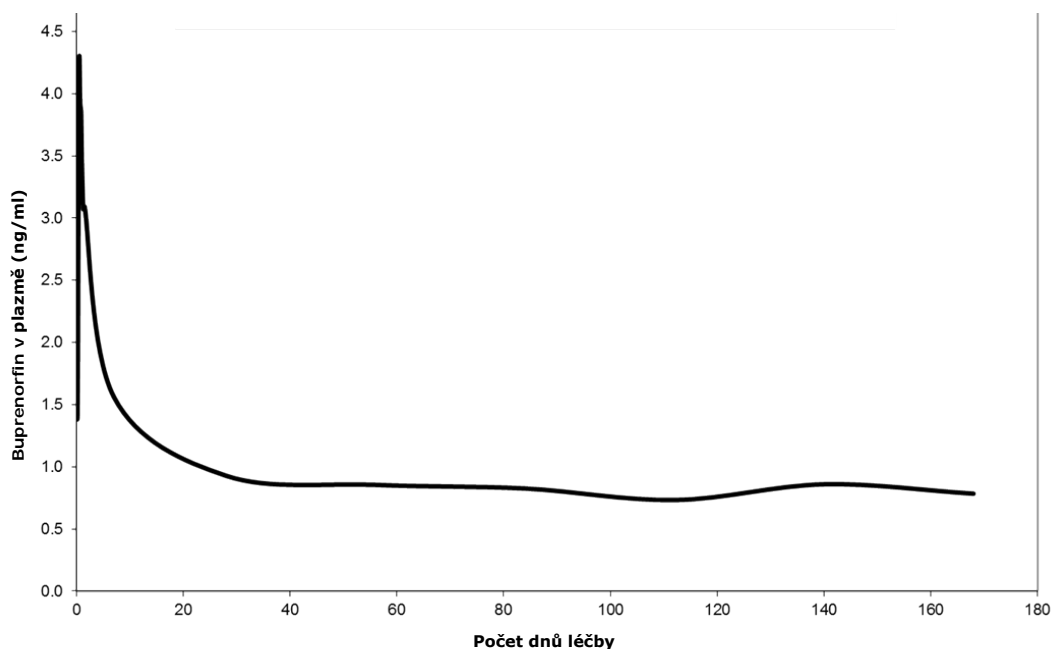
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s implantáty Sixmo u všech podskupin pediatrické populace k udržovací léčbě závislosti na opioidech (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika implantátů Sixmo byla hodnocena u pacientů závislých na opioidech léčených implantáty Sixmo ve studiích TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 a PRO-811. Před vstupem do studií PRO-805, PRO-806, PRO-810 a TTP-400-02-01 probíhajících v současné době nebyli pacienti léčeni a šlo o dospělé se středně závažnou až závažnou závislostí na opioidech. Většina pacientů jako primární opioid používala heroin. Po zavedení implantátů Sixmo byla v úvodní fázi nejvyšší koncentrace buprenorfinu pozorována 12 hodin po zavedení a ve stejné době došlo i k mediánu T_{max} . Po úvodním dosažení nejvyšší hodnoty koncentrace buprenorfinu v plazmě pomalu klesala; hodnoty koncentrace buprenorfinu v plazmě v ustáleném stavu bylo dosaženo zhruba do 4. týdne. Průměrné hodnoty koncentrace buprenorfinu v plazmě v ustáleném stavu byly ve všech klinických studiích konzistentní a dosahovaly přibližně 0,5 až 1 ng/ml (u dávky se 4 implantáty); tyto hodnoty se ve 24týdenním léčebném období udržely přibližně po dobu 20 týdnů (od 4. týdne do 24. týdne). V ustáleném stavu bylo mezi 4. týdnem a 24. týdnem rovněž zaznamenáno malé snížení koncentrace buprenorfinu. Obecně byly hodnoty koncentrace srovnatelné s nejnižší hodnotou koncentrace buprenorfinu při sublingválním podávání buprenorfinu v dávce 8 mg na den. Hodnoty koncentrace buprenorfinu v plazmě po zavedení implantátů Sixmo zachycuje obrázek 3. Průměrné hodnoty koncentrace buprenorfinu v plazmě až do 28. dne jsou založeny na údajích ze studie relativní biologické dostupnosti PRO-810 (v níž byl proveden intenzivní odběr vzorků ke stanovení FK), zatímco hodnoty koncentrace po 28. dni vycházejí ze sdružených údajů ze studií PRO-805, PRO-806, PRO-807 a PRO-811.

Obrázek 3: Hodnoty koncentrace buprenorfinu v plazmě po zavedení implantátů Sixmo (hodnoty koncentrace až do 28. dne vycházejí ze studie PRO-810, zatímco hodnoty koncentrace po 28. dni vycházejí ze studií PRO-805, PRO-806, PRO-807 a PRO-811)



Distribuce

Buprenorfin se v přibližně 96 % váže na proteiny, primárně na alfa a beta globulin.

Biotransformace

Buprenorfin prochází N-dealkylací, která jej mění na jeho nejdůležitější farmakologicky aktivní metabolit norbuprenorfin, a následně pak glukuronidací. Původně bylo zjištěno, že norbuprenorfin vzniká působením CYP3A4, následné studie ale prokázaly rovněž zapojení CYP2C8. Jak buprenorfin, tak norbuprenorfin mohou procházet další glukuronidací prostřednictvím UDP-glukuronosyltransferáz.

Eliminace

Studie hmotnostní bilance buprenorfinu prokázala kompletní zachycení radioaktivně značené látky v moči (30 %) a stolici (69 %), jejichž vzorky byly odebrány až 11 dní po podání dávky. Zjištěna byla téměř celá dávka, tedy buprenorfin, norbuprenorfin a dva neidentifikované metabolity buprenorfinu. V moči byla většina buprenorfinu a norbuprenorfinu konjugována (1 % volného a 9,4 % konjugovaného buprenorfinu, 2,7 % volného a 11 % konjugovaného norbuprenorfinu). Ve stolici byl téměř veškerý buprenorfin a norbuprenorfin volný (33 % volného a 5 % konjugovaného buprenorfinu, 21 % volného a 2 % konjugovaného norbuprenorfinu).

Průměrný poločas eliminace buprenorfinu z plazmy se pohybuje od 24 do 48 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Vliv poruch funkce jater na farmakokinetiku implantátů Sixmo nebyl hodnocen.

Buprenorfin je extenzivně metabolizován v játrech a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater byla zjištěna zvýšená hladina buprenorfinu v plazmě.

Implantáty Sixmo jsou u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikovány.

Porucha funkce ledvin

Renální eliminace hraje v celkové clearance buprenorfinu relativně nevýznamnou roli (přibližně 30 %) a u pacientů s poruchou funkce ledvin se koncentrace buprenorfinu v plazmě nezvyšovala. U pacientů s poruchou funkce ledvin není tedy úprava dávky implantátů Sixmo nutná.

Starší pacienti

Do klinických studií implantátů Sixmo nebyli zařazeni pacienti ve věku nad 65 let, proto se použití implantátů u této populace nedoporučuje. Účinnost a bezpečnost buprenorfinu u starších pacientů (ve věku > 65 let) nebyla stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky standardní baterie testů genotoxicity provedených s extrakty implantátů Sixmo a implantáty s placebem z ethylenu s vinyl-acetátem (EVA) byly negativní. Údaje uvedené v odborné literatuře nenaznačují, že by buprenorfin měl genotoxické vlastnosti.

Na základě klinického použití buprenorfinu neexistuje podezření na kancerogenitu.

V souvislosti s potenciálním vlivem buprenorfinu na fertilitu mužů a žen nejsou dostupné žádné publikované údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu.

Když byly březí samice potkanů od 7. dne gestace a dále vystaveny buprenorfinu prostřednictvím osmotických minipump, v 7. až 20. gestačním dni se u matky snížila konzumace potravy a vody. Index mortality se u skupin s buprenorfinem výrazně zvýšil. Častěji také docházelo k resorpci a zvýšil se počet mrtvě narozených mláďat. Narozená mláďata měla obvykle v 1. postnatální den ve srovnání s kontrolami nižší hmotnost. Mláďata vystavená buprenorfinu pouze během prenatálního období měla ve srovnání s kontrolami v průběhu prvních 3 postnatálních týdnů podobnou tělesnou hmotnost, mláďata vystavená opioidům postnatálně však vykazovala výrazný pokles tělesné hmotnosti. Expozice matek buprenorfinu zvyšovala perinatální mortalitu a způsobovala u novorozenech potkanů opoždění některých vývojových milníků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kopolymer ethylenu a vinyl-acetátu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Každý implantát je balen jednotlivě do sáčku z PET/LDPE/Al/LDPE odlupovatelné laminátové fólie. Sada implantátů: 4 implantáty s 1 aplikátorem

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Vyjmutý implantát obsahuje podstatné množství zbytkového buprenorfinu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1369/001

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. červen 2019
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením implantátu Sixmo na trh ve všech členských státech (MS) musí mít držitel rozhodnutí o registraci schválen obsah a formát edukačních materiálů včetně sdělovacích prostředků, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu vnitrostátním kontrolním úřadem (NCA).

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve které je implantát Sixmo uveden na trh, byl všem lékařům, o kterých se předpokládá, že budou subkutánní (s.c.) implantát Sixmo zavádět / vyjmát, zajištěn edukační program zaměřený na prevenci / minimalizaci významných zjištěných rizik protruze implantátu / (spontánní) vypuzení, významných potenciálních rizik poškození nervů nebo krevních cév během zavedení / vyjmutí, (dislokace a) migrace / (částečného) chybění implantátu.

Edukační program pro lékaře poskytovaný spolu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) by měl zahrnovat při přednášce promítání diapozitivů a podrobný, osobně podaný popis postupu, krok za krokem, a živou demonstraci chirurgického výkonu při zavedení a vyjmutí implantátu Sixmo. Lékaři

by měli být také informováni o rizicích a komplikacích tohoto výkonu (tj. migraci, protruzi, vypuzení implantátu a poškození nervu).

Držitel rozhodnutí o registraci také zajistí, aby v každém členském státě, ve které je implantát Sixmo uveden na trh, dostal každý pacient, kterému je tento s.c. implantát předepsán, od ošetřujícího lékaře příbalovou informaci (PIL) a kartu pacienta s upozorněním (která se vejde do peněženky), kterou bude mít během léčby implantátem Sixmo neustále u sebe a předloží ji jiným zdravotnickým pracovníkům před provedením jakéhokoli lékařského ošetření / intervence. Na této kartě pacienta s upozorněním má být uvedeno:

- že držitel karty má zavedený implantát Sixmo (podstupuje subkutánní léčbu závislosti na opioidech pomocí implantátů, které obsahují pouze buprenorfin),
 - datum zavedení implantátu a datum vynětí po šesti měsících,
 - jméno a kontaktní údaje ošetřujícího lékaře,
 - bezpečnostní rizika související s léčbou implantátem Sixmo (tj. potenciálně život ohrožující interakce s jinými souběžnými léčivými přípravky)
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
MOLTeNI-2019-01 – Retrospektivní a prospektivní observační (neintervenční) poregistrační kohortová studie bezpečnosti k vyhodnocení výskytu poškození a komplikací při zavedení / vyjmutí implantátů s buprenorfinem (Sixmo) v běžné klinické praxi	4. q 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička (sada)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sixmo 74,2 mg implantát
buprenorfin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden implantát obsahuje buprenorfin-hydrochlorid v množství odpovídajícím 74,2 mg buprenorfinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje rovněž kopolymer ethylenu a vinyl-acetátu

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Implantát

4 implantáty
1 aplikátor na jedno použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1369/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Sáček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sixmo 74,2 mg implantát
buprenorfin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden implantát obsahuje buprenorfin-hydrochlorid v množství odpovídajícím 74,2 mg buprenorfinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje rovněž kopolymer ethylenu a vinyl-acetátu

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 implantát

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Likvidujte v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1369/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

KARTA PACIENTA S UPOZORNĚNÍM

Karta pacienta s upozorněním

- Držitel této karty podstupuje subkutánní léčbu závislosti na opioidech pomocí implantátů Sixmo, které obsahují pouze buprenorfin.
- Implantáty jsou zavedeny pod kůži na vnitřní straně horní části paže.
- Tuto kartu mějte v době léčby neustále u sebe.
- Kartu předejte lékaři, zubnímu lékaři či chirurgovi před jakýmkoli ošetřením nebo operačním zákrokem.
- Pokud se u Vás vyskytnou neobvyklé příznaky, jako jsou např. potíže s dýcháním, poranění hlavy, zvýšený tlak v hlavě, obraťte se na svého lékaře.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sixmo 74,2 mg implantát
buprenorfin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Kontaktní údaje místního zástupce

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Ošetřující lékař (jméno / kontaktní údaje):

Jméno pacienta:

INFORMACE O ZÁKROKU

Datum zavedení:

Datum vyjmutí po 6 měsících:

Místo implantace: (horní část paže: levé / pravé)

DŮLEŽITÉ INFORMACE

Jeden implantát obsahuje buprenorfin-hydrochlorid v množství ekvivalentním 74,2 mg buprenorfinu.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sixmo 74,2 mg implantát buprenorfin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co jsou implantáty Sixmo a k čemu se používají
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete implantáty Sixmo používat
3. Jak se implantáty Sixmo používají
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak implantáty Sixmo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co jsou implantáty Sixmo a k čemu se používají

Implantáty Sixmo obsahují léčivou látku buprenorfin, což je druh léku obsahující opioidy. Používá se k léčbě závislosti na opioidech u dospělých, kterým je poskytována také lékařská, sociální a psychologická pomoc.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete implantáty Sixmo používat

Nepoužívejte implantáty Sixmo:

- jestliže jste alergický(á) na buprenorfin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné problémy s dýcháním,
- jestliže máte výrazně sníženou činnost jater,
- jestliže trpíte akutním alkoholismem (v současné době) nebo alkoholovým deliriem (obluzeným vědomím) způsobeným ukončením konzumace alkoholu,
- jestliže užíváte naltrexon nebo nalmefen k léčbě závislosti na alkoholu nebo opioidech,
- jestliže se Vám v minulosti při hojení ran tvořilo nadměrné množství tkáně.

Pacientům, kteří nemohou podstoupit vyšetření pomocí snímkování magnetickou rezonancí (MR), nesmí být implantáty Sixmo zavedeny.

Upozornění a opatření

Před použitím implantátů Sixmo se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte astma nebo jiné problémy s dýcháním,
- jestliže máte lehké nebo středně těžké problémy s játry,
- jestliže máte sníženou činnost ledvin,

- jestliže máte poranění hlavy nebo trpíte jinými stavy, kdy by mohlo dojít ke zvýšení tlaku v hlavě, protože opioidy mohou způsobit zvýšení tlaku mozkomíšního moku (tekutiny, která obklopuje mozek a míchu),
- jestliže jste v minulosti prodělal(a) záchvaty,
- jestliže máte nízký krevní tlak,
- jestliže máte zvětšenou prostatu nebo zúženou močovou trubici,
- jestliže máte sníženou činnost štítné žlázy,
- jestliže máte sníženou činnost nadledvin, jako například u Addisonovy choroby,
- jestliže máte jinou než normální činnost žlučovodů,
- jestliže trpíte celkovou slabostí a špatným zdravotním stavem nebo jste starší,
- jestliže máte ve zdravotní anamnéze onemocnění pojivových tkání, jako je sklerodermie, protože to by mohlo způsobit potíže při vyjímání implantátu,
- jestliže máte ve zdravotní anamnéze opakující se infekce stafylokokem *Staphylococcus aureus* odolným vůči methicilinu (infekce MSRA),
- depresí nebo jiným onemocněním, které se léčí antidepresivy.
Používání těchto léčivých přípravků společně s přípravkem Sixmo může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz „Další léčivé přípravky a přípravek Sixmo“).

Důležité záležitosti, které je třeba mít během léčby na paměti:

- Zvláště během prvního týdne po zavedení implantátů se u Vás může vyskytnout **ospalost**. Další informace naleznete v části „Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů“.
- Lékař má vyšetřit, zda v **místě zavedení** implantátů nedošlo k infekci a problémům s ránou, a to:
 - jeden týden po zavedení implantátů a
 - alespoň jednou měsíčně poté.
- **V místě zavedení či vyjmutí** implantátů může dojít k **infekci**. Budete-li se nadměrně dotýkat implantátů nebo místa zavedení krátce po zavedení implantátů, pravděpodobnost infekce se může zvýšit. Neprodleně oznamte lékaři, pokud se u Vás v místě zavedení nebo vyjmutí implantátů vyskytnou jakékoli známky infekce (jako je zarudnutí nebo zánět).
- Po nesprávném zavedení nebo kvůli infekci může být **implantát patrný jako výčnělek na povrchu paže**. Pokud k tomu dojde, nepokoušejte se implantát vyjmout sám (sama), neboť to může být velmi nebezpečné. Ihned kontaktujte lékaře.
- Jestliže po zavedení implantátu dojde k jeho **vyhřeznutí**, postupujte následovně:
 - Co nejdříve si sjednejte vyšetření u lékaře, který zavedení provedl.
 - Vložte implantát do sklenice s víčkem a uložte jej na místě chráněném před jinými osobami, především dětmi. Přineste jej lékaři, který zavedení provedl. Ten určí, zda byl implantát vypuzen celý.
Upozornění: Buprenorfin může u dětí, jež jsou mu náhodně vystaveny, vyvolat těžkou dechovou depresi (dušnost nebo zástavu dechu) s možnými smrtelnými následky.
 - Až do okamžiku, kdy bude implantát nahrazen novým, bude lékař sledovat, zda se u Vás neobjeví příznaky z vysazení (abstinenční příznaky).
- Po zavedení implantátů Sixmo **se vyvarujte pohybování implantáty** pod kůží a velkého přírůstku tělesné hmotnosti, protože to může ztížit zjištění přesné pozice implantátů.
- **Nesprávné použití a zneužití:** Zneužití buprenorfinu může vést k předávkování a úmrtí. Toto riziko se zvyšuje při dodatečném užívání alkoholu nebo jiných návykových látek.
- Tento lék může vyvolat **závislost**, avšak v menší míře než jiné látky, jako je morfin. Jestliže léčbu implantáty Sixmo ukončíte, lékař bude sledovat, zda se u Vás nedostaví **příznaky z vysazení** (jako je pocení, pocity horka a chladu).
- V době léčby buprenorfinem bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku **dechové deprese**. K tomu docházelo zvláště v případech, kdy pacienti dodatečně užívali alkohol, jiné opioidy nebo některé léky, které uklidňují, navozují spánek nebo uvolňují svaly. U osob, které netrpí závislostí, nebo u dětí může buprenorfin způsobit problémy s dýcháním se smrtelnými následky. Implantáty Sixmo je třeba u pacientů s astmatem nebo jinými problémy s dýcháním používat opatrně.

- Při používání buprenorfinu bylo hlášeno **poškození jater**, včetně selhání jater. To může souviset s již existujícím snížením jaterní činnosti a pokračujícím injekčním používáním drog. Existuje-li podezření na jaterní problémy, lékař provede několik testů a rozhodne, zda je třeba léčbu ukončit.
- Během léčby implantáty Sixmo může nastat situace, kdy budete potřebovat léčbu **akutní bolesti** nebo **anestezii** (uspání nebo znecitlivění). V takových případech se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Látky jako buprenorfin mohou vyvolat příznaky, jako jsou **zornice jako špendlíková hlavička**, **poruchy vědomí** nebo **změny v tom, jak cítíte bolest**.
- Látky jako buprenorfin mohou také způsobit náhlý pokles **krevního tlaku** a zapříčinit závratě, když rychle vstáváte.

Děti a dospívající

Implantáty Sixmo se nedoporučují u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Pacienti ve věku nad 65 let

Implantáty Sixmo se nedoporučují u pacientů ve věku nad 65 let.

Další léčivé přípravky a implantáty Sixmo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte léky k léčbě závislosti, sdělte to lékaři a **tento léčivý přípravek nepoužívejte**. Léky k léčbě závislosti mohou být například:

- naltrexon,
 - nalmefen.
- Tyto léky mohou blokovat účinky buprenorfinu a způsobit náhlý vznik prodloužených a intenzivních příznaků z vysazení (viz také bod 2, „Nepoužívejte implantáty Sixmo“).

Je třeba, abyste během léčby implantáty Sixmo **lékaře informoval(a)**, než začnete užívat:

- benzodiazepiny (používané k uklidnění, navození spánku nebo uvolnění svalů), například diazepam, temazepam nebo alprazolam. Tato kombinace může vést k úmrtí v důsledku dechové deprese. Během léčby implantáty Sixmo tedy užívejte tyto léky pouze na radu lékaře a v předepsané dávce,
- gabapentiny (používané k léčbě epilepsie nebo neuropatické bolesti), například gabapentin nebo pregabalín. Užívání příliš velkého množství některého z gabapentinoidů může vést k úmrtí, protože oba léky mohou způsobit velmi pomalé a mělké dýchání (tzv. respirační deprese). Je nutné, abyste užíval(a) takovou dávku těchto přípravků, jakou Vám lékař předepsal,
- další léky, po kterých můžete být ospalý(á), které mohou snižovat bdělost a v důsledku kterých může být řízení dopravních prostředků a obsluha strojů nebezpečné:
 - jiné opioidy, jako je methadon, některé léky proti bolesti a léky tlumící kašel,
 - antidepresiva (používaná k léčbě deprese),
 - antihistaminika (používaná k léčbě alergických reakcí, poruch spánku a nachlazení nebo k prevenci a léčbě pocitu na zvracení a zvracení),
 - barbituráty (používané k léčbě epilepsie nebo k utlumení), například fenobarbital nebo sekobarbital,
 - některá anxiolytika s výjimkou benzodiazepinů (používaná k léčbě úzkosti),
 - neuroleptika (používaná k léčbě duševních nebo úzkostných poruch s tlumivými účinky),
 - klonidin (lék používaný k léčbě vysokého krevního tlaku a vysokého očního tlaku)
- opioidní léky proti bolesti, například morfin. Tyto léky nemusí působit správně, pokud jsou užívány v době zavedení implantátů Sixmo, a mohou zvýšit riziko předávkování,
- léky, které mohou zvýšit účinky tohoto léčivého přípravku:

- antiretrovirotika (používaná k léčbě infekcí HIV), jako jsou ritonavir, nelfinavir, amprenavir a fosamprenavir,
- některé protiplísňové léky (používané k léčbě plísňových infekcí, například moučnivky), jako jsou ketokonazol, itrakonazol a flukonazol,
- makrolidová antibiotika (používaná k léčbě bakteriálních infekcí), jako jsou klarithromycin, erythromycin a troleandomycin,
- nefazodon (lék k léčbě deprese),
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních poruch, jako jsou verapamil, diltiazem, amiodaron,
- aprepitant (lék k prevenci pocitu na zvracení a zvracení),
- inhibitory monoaminoxidázy (používané k léčbě deprese nebo Parkinsonovy nemoci), jako jsou fenelzin, isokarboxazid, iproniazid a tranlycypromin
- léky, které mohou snížit účinky tohoto léčivého přípravku:
 - léky k léčbě epilepsie a jiných onemocnění, jako jsou fenobarbital, karbamazepin, fenytoin,
 - rifampicin (lék k léčbě tuberkulózy nebo některých jiných infekcí)
- antidepresiva, jako je moklobemid, tranlycypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralín, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin nebo trimipramin. Tyto léčivé přípravky na sebe mohou s přípravkem Sixmo navzájem působit a mohou se u Vás objevit příznaky, jako jsou mimovolní, rytmické stahy svalů, včetně svalů ovládajících pohyb očí, neklid s potřebou pohybu, halucinace, bezvědomí, nadměrné pocení, třes, zesílení reflexů, zvýšené napětí svalů, tělesná teplota nad 38 °C. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, je třeba obrátit se na lékaře.

Implantáty Sixmo s jídlem, pitím a alkoholem

- Během léčby implantáty Sixmo nepijte alkohol, neboť zvyšuje tlumivé účinky implantátů (viz také bod 2, „Důležité záležitosti, které je třeba mít během léčby na paměti“).
- Nepijte grapefruitovou šťávu – tím předejete vzniku možných nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- **těhotenství**
Použití implantátů Sixmo se v těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.
Jsou-li implantáty používány během těhotenství, zvláště v jeho konečné fázi, může buprenorfin způsobit novorozenému dítěti příznaky z vysazení, včetně problémů s dýcháním. K tomu může dojít i několik dní po porodu.
- **kojení**
Během léčby implantáty Sixmo nekojte, protože buprenorfin přechází do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Buprenorfin může snižovat schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje, zvláště během prvních 24 až 48 hodin až jednoho týdne po zavedení implantátů. Mohou se u Vás dostavit závratě, ospalost a snížená bdělost.

Neříďte dopravní prostředky ani neprovádějte nebezpečné činnosti, dokud si nebudete jistý(á), že implantáty Sixmo Vaše schopnosti v takových situacích neomezují.

3. Jak se implantáty Sixmo používají

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Implantáty Sixmo musí zavádět a vyjímat a pacienty sledovat zdravotnický pracovník seznámený s postupem při zákroku a se zkušenostmi při léčbě závislosti na opioidech.

Před zavedením implantátů Sixmo

Musíte užívat stálou dávku buprenorfinu ve výši 2 až 8 mg za den, podávanou pod jazyk. Je nutné, aby o tom rozhodl lékař a aby tato léčba probíhala alespoň 30 dní.

Podávání buprenorfinu pod jazyk bude ukončeno 12 až 24 hodin před zavedením implantátů Sixmo.

Léčba implantáty Sixmo

Jednu dávku tvoří **4 implantáty**.

Před zavedením implantátů Sixmo Vám lékař ke znečtivění oblasti zavedení podá místní anestetikum. Implantáty Sixmo Vám pak zavede pod kůži do vnitřní strany horní části paže.

Po zavedení implantátů lékař na paži přiloží sterilní gázu a tlakový obvaz, aby se minimalizovala tvorba modřin. Tlakový obvaz můžete sejmout po 24 hodinách a adhezivní obvaz za pět dní. Během prvních 24 hodin si na paži každé dvě hodiny na dobu 40 minut přikládejte ledový obklad, poté podle potřeby.

Lékař Vám také předá kartu pacienta s upozorněním, na níž je uvedeno

- místo a datum zavedení,
- nejpozdější možné datum, kdy je nutné implantáty vyjmout.

Kartu uchovávejte na bezpečném místě, protože údaje na ní uvedené mohou usnadnit vyjmutí implantátů.

Týden po zavedení implantátů a poté minimálně každý měsíc lékař vyšetří, zda se na místě zavedení neobjevují známky:

- infekce nebo jiných problémů s hojením rány,
- vyhřezávání implantátu z kůže.

Je nezbytné, abyste se dostavil(a) na všechna tato vyšetření. Lékaře okamžitě informujte, pokud se domníváte, že se na místě zavedení objevila infekce, nebo pokud začne některý z implantátů vyhřezávat.

Jestliže cítíte potřebu dalších dávek buprenorfinu, neprodleně se obraťte na lékaře.

Vyjmutí implantátů Sixmo

Implantáty Sixmo mají zůstat na místě po dobu **6 měsíců** a zajišťovat nepřerušovaný přísun buprenorfinu. Na konci šestého měsíce implantáty vyjme lékař.

Implantáty má vyjímat pouze lékař, který je obeznámen s postupem při tomto zákroku. Jestliže není možné určit pozici implantátů, lékař může použít ultrazvuk nebo druh skenu zvaný snímkování magnetickou rezonancí (MR).

Po vyjmutí implantátů lékař na paži přiloží sterilní gázu a tlakový obvaz, aby se minimalizovala tvorba modřin. Tlakový obvaz můžete sejmout po 24 hodinách a adhezivní obvaz za pět dní. Během prvních 24 hodin si na paži každé dvě hodiny na dobu 40 minut přikládejte ledový obklad, poté podle potřeby.

Opakování léčby implantáty Sixmo

Po ukončení prvního 6měsíčního léčebného období je možné po vyjmutí starých implantátů zavést novou sadu implantátů Sixmo, nejlépe tentýž den. Nové implantáty budou zavedeny do druhé paže.

Jestliže není nová sada implantátů zavedena v tentýž den, kdy byla předchozí sada vyjmuta: Doporučuje se užívat dávku buprenorfinu ve výši 2 až 8 mg denně, podávanou pod jazyk, a to až do doby, kdy bude léčba opakována. Podávání buprenorfinu pod jazyk se má ukončit 12 až 24 hodin před zavedením nové sady implantátů.

Docházejte na všechna vyšetření a kontroly, na které Vás lékař objedná.

Neukončujte léčbu, aniž byste to projednal(a) s ošetřujícím lékařem. Chcete-li léčbu implantáty Sixmo ukončit, zeptejte se lékaře, jak to provést. Ukončení léčby může způsobit příznaky z vysazení.

Jestliže Vám bylo zavedeno více implantátů Sixmo, než potřebujete

V některých případech může být dávka produkovaná implantáty větší, než jakou potřebujete. Příznaky předávkování zahrnují:

- zornice jako špendlíková hlavička,
- útlum,
- nízký krevní tlak,
- problémy s dýcháním, pomalé dýchání.

V krajním případě může předávkování vést k zástavě dechu, selhání srdce a úmrtí.

Pokud se u Vás výše uvedené příznaky dostaví, neprodleně informujte lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice a vezměte s sebou tuto příbalovou informaci a kartu pacienta s upozorněním. Nepokoušejte se vyjmout implantáty sám (sama), neboť to může být velmi nebezpečné.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Neprodleně informujte svého lékaře nebo vyhledejte rychlou lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky:

- Bolest v paži, kterou pociťujete jako křeče, otok paže, červený nebo modrý odstín kůže, slabost nebo neschopnost paží pohybovat. Mohlo by se jednat o známky krevní sraženiny vzniklé po nesprávném zavedení implantátu.
- Potíže s dýcháním nebo závrať, otok očních víček, obličeje, jazyka, rtů, hrdla nebo rukou, vyrážka nebo svědění, zvláště po celém těle. Mohlo by se jednat o známky život ohrožující alergické reakce.

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s níže uvedenou četností:

Časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10

- zácpa, pocit na zvracení, zvracení, průjem
- jiné žaludeční a střevní poruchy, onemocnění zubů
- bolest, jako jsou bolest břicha, bolest kostí, bolest svalů, bolest na hrudi, bolest hlavy
- závrať, ospalost
- nespavost, úzkost, nepřátelské chování, nervozita
- duševní stav projevující se bludy a neracionálním chováním

- vysoký krevní tlak, vnímání srdečního tepu
- mdloby
- rozšířené zornice
- návaly horka, tvorba modřin, rozšíření krevních cév
- syndrom z vysazení, jako jsou pocení, pocit horka a chladu
- únava, zimnice, slabost, zvýšený svalový tonus
- infekce, jako je virová infekce (např. chřipka)
- kašel, dušnost
- zánět dýchacích cest v plicích, hrdle nebo nosní sliznici
- zvýšené pocení, pocit, že Vám není dobře
- snížená chuť k jídlu
- zvýšená hladina jaterního enzymu alaninaminotransferázy v krevních testech
- reakce v místě implantace
 - bolest, svědění
 - reakce v místě zákroku, jako je bolest během zavádění
 - tvorba modřin, zčervenání kůže, jizva
 - krvácení

Méně časté, mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- sucho v ústech, větry, zažívací potíže, krev ve stolici
- migréna, třes
- nadměrná spavost
- neobvyklé pocity jako píchání, mravenčení, brnění a svědění
- snížený stav vědomí
- poruchy spánku, nezájem
- deprese, euforie (povznesená nálada)
- snížená sexuální touha, snížení prožitku orgasmu
- neklid, vzrušení, vzrušivost, neobvyklé myšlenky
- závislost
- snížení citlivosti u smyslu hmatu nebo vnímání
- horečka, pocit chladu, nepříjemné pocity
- zduření, včetně zduření tkání na pažích, nohou nebo obličeji způsobené nadměrnou tekutinou
- svalové křeče, nepříjemné pocity v končetinách
- bolest postihující svaly a kostru, krk, končetiny a klouby
- bolest a poruchy funkce žvýkacích svalů a kloubů zvaná syndrom temporomandibulárního kloubu
- dechová deprese, zívání
- celulitida, kožní infekce, furunkl (nežit)
- komplikace související s krčními mandlemi
- vyrážka, pustulózní vyrážka (s puchýřky), kožní léze (problematické ohraničené oblasti na kůži)
- studený pot, suchá kůže
- malá krvácení pod povrchem kůže
- změny hladiny níže uvedených látek v krvi
 - zvýšená hladina enzymů aspartátaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy, laktátdehydrogenázy v krvi, lipázy, amylázy
 - snížená hladina enzymu alkalické fosfatázy
 - zvýšená hladina bikarbonátů
 - zvýšená hladina bilirubinu (žluté látky vzniklé rozpadem krevního barviva)
 - zvýšená hladina glukózy
 - snížená hladina cholesterolu
 - snížený hematokrit (procentuální podíl krvinek v objemu krve)
 - snížená hladina hemoglobinu (barvivo červených krvinek), zvýšená střední hmotnost hemoglobinu v červených krvinkách
 - zvýšení počtu některých bílých krvinek (monocytů, neutrofilů)
 - snížení počtu některých krvinek (krevních destiček, červených krvinek, lymfocytů)

- hodnota středního objemu červených krvinek odchylující se od normálu
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, včetně neobvyklého přírůstku tělesné hmotnosti
- dehydratace, zvýšená chuť k jídlu
- bolestivá menstruace, porucha erekce
- výtok z oka, rozmazané vidění, onemocnění slzného ústrojí
- pomalý srdeční tep, neobvyklý srdeční rytmus začínající v srdečních před síních
- opožděný začátek močení, nutkání k močení, častější močení při současném malém množství vyloučené moči
- infekce močových cest
- plísňová infekce ženských vnějších pohlavních orgánů a pochvy
- onemocnění lymfatických uzlin
- nedostatek druhu bílých krvinek zvaných neutrofilů
- komplikace po provedení zákroku
- přesun, poškození nebo vypuzení implantátu (implantátů)
- znovuotevření již uzavřené rány
- reakce v místě implantace
 - infekce, včetně infekce rány
 - vyrážka, vznik jizvy
 - zhoršené hojení
 - otok oblasti s obsahem hnisu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak implantáty Sixmo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Pokud bude implantát po zavedení vypuzen, uložte jej do sklenice s víčkem a uchovávejte jej mimo dosah ostatních osob (viz také bod 2).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co implantáty Sixmo obsahují

- Léčivou látkou je buprenorfin.
Jeden implantát obsahuje buprenorfin-hydrochlorid v množství odpovídajícím 74,2 mg buprenorfinu.
- Další složkou je kopolymer ethylenu a vinyl-acetátu.

Jak implantáty Sixmo vypadají a co obsahuje toto balení

Implantát Sixmo je bílý/téměř bílý až světle žlutý implantát ve tvaru tyčinky o délce 26,5 mm a průměru 2,4 mm.

Implantáty Sixmo jsou k dispozici v krabičce. Krabička obsahuje čtyři implantáty balené jednotlivě do sáčků z laminátové fólie a jeden jednotlivě balený sterilní aplikátor na jedno použití.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Zavedení a vyjmutí implantátů Sixmo má být prováděno za podmínek, které splňují nároky na aseptické prostředí. Pacient má být schopen ležet na zádech. Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník během celého procesu zavedení seděl; je totiž třeba, aby bylo místo zavedení a pohyb jehly těsně pod kůží zřetelně vidět ze strany.

Zárok mají vykonávat výhradně zdravotničtí pracovníci, kteří pro zavedení implantátů Sixmo podstoupili školení; používat přitom mají pouze dodaný aplikátor implantátů a dostupné doporučené lokální anestetikum. K zavedení všech čtyř implantátů se používá jeden aplikátor. Implantáty zavedené hlouběji než subkutánně (hluboké zavedení) nemusí být možné zjistit palpací a jejich lokalizace a/nebo vyjmutí může být obtížné. Jsou-li implantáty zavedeny hluboko, může dojít k poškození nervů a cév. U pacientů vracejících se k následné léčbě implantáty Sixmo je třeba se připravit, aby mohlo být vyjmutí a zavedení implantátů Sixmo provedeno při téže návštěvě. Vyjmutý implantát obsahuje podstatné množství zbytkového buprenorfinu. Musí s ním být zacházeno tak, aby bylo zajištěno odpovídající zabezpečení a vykázaní dopočitatelnosti jako předpoklad správné likvidace v souladu s místními požadavky.

Důležité pokyny pro správné zavedení

Základem úspěšného použití a následného vyjmutí implantátů Sixmo je správné a pečlivě provedené subkutánní zavedení implantátů v souladu s návodem. Správně umístěné implantáty jsou ty, jež byly pomocí aplikátoru implantátů zavedeny těsně pod kůži asi 80 až 100 mm (8 až 10 cm) nad mediální epikondyl v sulku mezi bicepsovým a tricepsovým svalem na vnitřní straně horní části paže. Implantáty mají být umístěny ve tvaru vějíře alespoň 5 mm od incize a po zavedení má být možné zjistit jejich pozici palpací. Čím blíže k sobě se implantáty nacházejí v okamžiku zavedení, tím snadnější bude jejich vyjmutí.

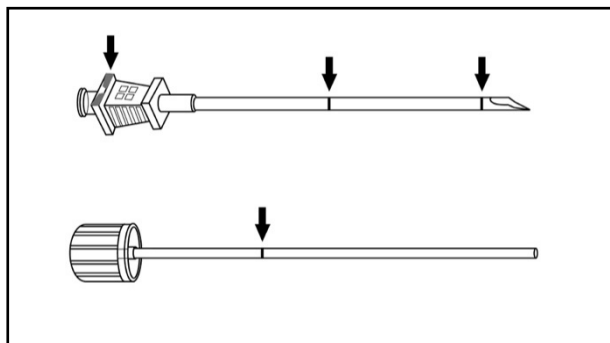
Vybavení pro subkutánní zavedení implantátů Sixmo

K zavedení implantátů za aseptických podmínek je potřeba níže uvedené vybavení:

- vyšetřovací stůl, na nějž si pacient může lehnout,
- stolek na nástroje pokrytý sterilní rouškou,
- odpovídající osvětlení, jako je čelová lampa,
- sterilní fenestrováná rouška,
- sterilní nepudrované latexové rukavice,
- tampon napuštěný alkoholem,
- chirurgický popisovač,
- antiseptický roztok, jako je chlorhexidin,
- lokální anestetikum, jako je 1% lidokain s epinefrinem 1:100 000,
- 5ml injekční stříkačka s jehlou 0,5 × 38 mm (25 G × 1,5"),
- tkáňová pinzeta Adson s jedním zoubkem,
- skalpelová čepel č. 15,
- tenký proužek adhezivní náplasti zhruba 6 mm široký (motýlková náplast),
- sterilní gáza 100 × 100 mm,
- adhezivní obvazy,
- tlakový obvaz zhruba 8 cm široký,
- tekuté lepidlo,
- 4 implantáty Sixmo,
- 1 aplikátor implantátů.

Aplikátor implantátů (na jedno použití) a jeho součásti jsou zachyceny na obrázku 1.

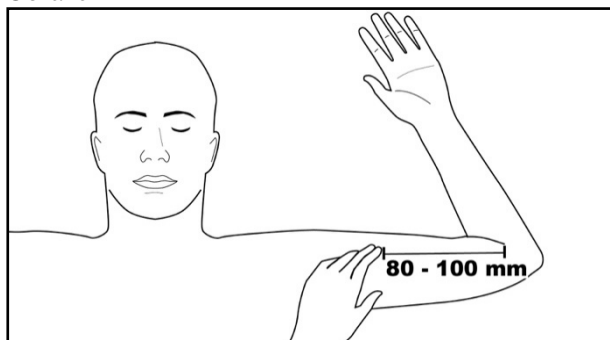
Obrázek 1



Návod k subkutánnímu zavedení implantátů Sixmo

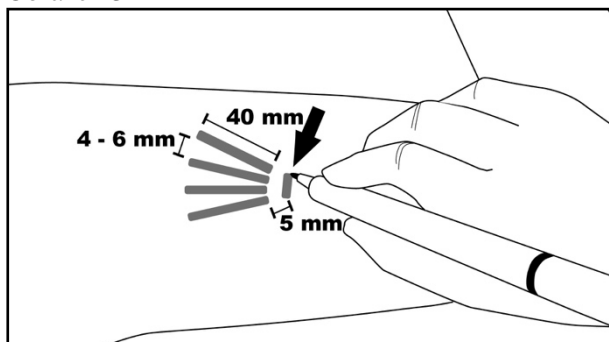
Krok 1: Je třeba, aby pacient ležel na zádech s paží, do níž mají být implantáty zavedeny, flektovanou v lokti a rotovanou externě tak, aby se ruka nacházela vedle hlavy. Na vnitřní straně horní části paže, asi 80 až 100 mm (8 až 10 cm) nad mediálním epikondylem v sulku mezi bicipsem a tricipsem, identifikujte místo zavedení. Identifikaci tohoto místa může pomoci, pokud pacient napne biceps (obrázek 2).

Obrázek 2



Krok 2: Očistěte místo zavedení tamponem napuštěným alkoholem a označte je chirurgickým popisovačem. Implantáty mají být zavedeny malou, 2,5 až 3 mm dlouhou subkutánní incizí. Označte pozici kanálků, do níž má být každý implantát zaveden – načrtněte 4 linie, každou o délce 40 mm. Implantáty mají být umístěny ve tvaru vějíře blízko u sebe (ve vzájemné vzdálenosti 4 až 6 mm); vějíř se má rozevírat směrem k rameni (obrázek 3).

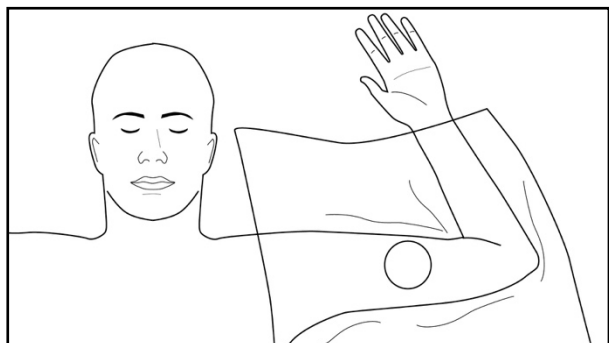
Obrázek 3



Krok 3: Nasaděte si sterilní rukavice a zkontrolujte funkci aplikátoru implantátů tak, že z kanyly vyjmete obturátor a opět jej nasadíte a zajistíte. Očistěte místo zavedení antiseptickým roztokem, jako je chlorhexidin. Roztok neodsávejte ani neotírejte.

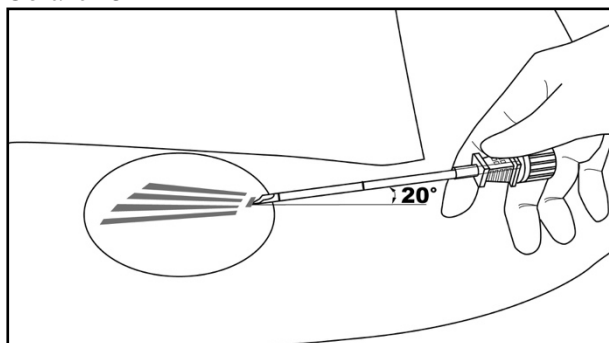
Na paži pacienta přiložte sterilní fenestrovanou roušku (obrázek 4). Oblast zavedení anestetizujte v místě incize injikováním 5 ml 1% lidokainu s epinefrinem 1:100 000 těsně pod kůži ve směru předem vyznačených zaváděcích kanálků. Ujistěte se, zda je anestezie adekvátní a účinná. Pak na označeném místě incize proveďte mělkou incizi o délce 2,5 až 3 mm.

Obrázek 4



Krok 4: Pinzetou se zoubkem nadzvedněte okraj otvoru vzniklého incizí. Za současného vyvíjení protitahu na kůži zaveďte v ostrém úhlu (ne větším než 20 stupňů) pouze hrot aplikátoru do subkutánního prostoru (do hloubky 3 až 4 mm pod kůži) tak, aby značka zastavení na zkoseném horním okraji nástavce kanyly byla viditelná a směřovala nahoru. Obturátor kanyly musí být v kanyle zcela zajištěn (obrázek 5).

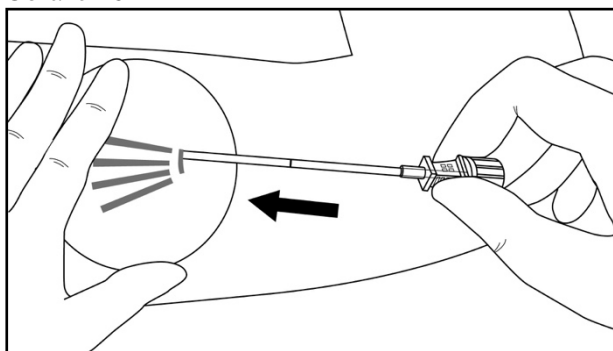
Obrázek 5



Krok 5: Sklopte aplikátor do horizontální polohy a jeho hrotem nadzvedněte kůži, kanylu však

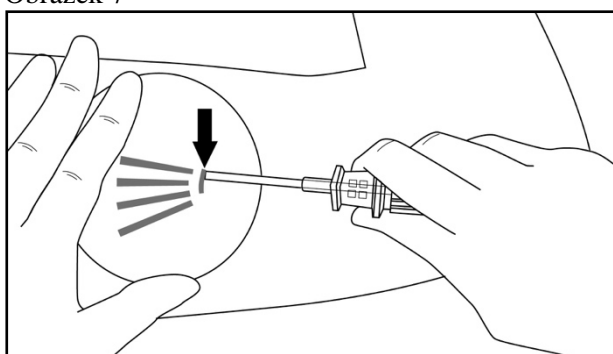
ponechejte v subkutánní pojivové tkáni (obrázek 6).

Obrázek 6

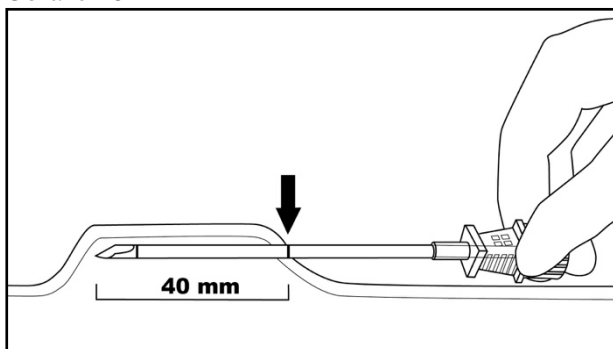


Krok 6: Za současného zvedání opatrně zasunujte aplikátor do subkutánního prostoru, a to podél značky jednoho z kanálků na kůži. Zastavte okamžitě, jakmile značka proximálního konce kanyly zmizí v incizi (obrázky 7 a 8).

Obrázek 7

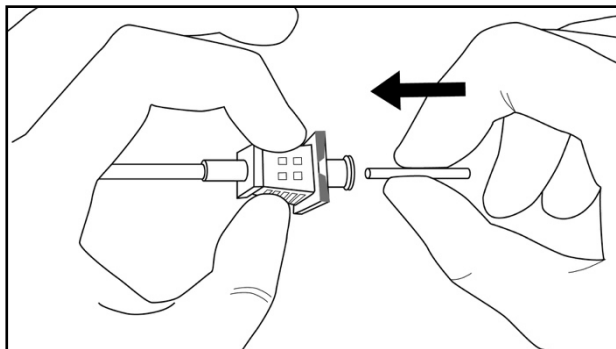


Obrázek 8

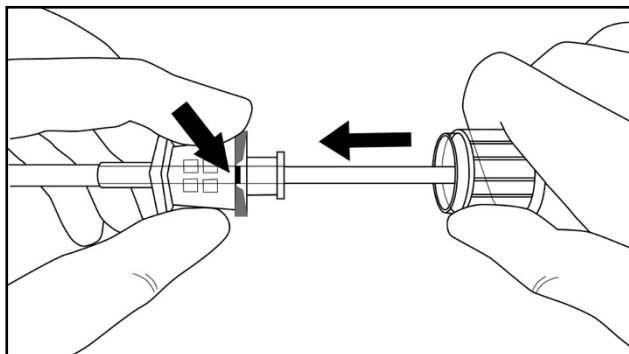


Krok 7: Kanylu držte na místě, odjistěte obturátor kanyly a vyjměte jej. Do kanyly zasuňte jeden implantát (obrázek 9), znovu zasuňte obturátor a opatrně jej tlačte směrem vpřed (je třeba, aby byl cítit mírný odpor), dokud nebude značka zastavení pohybu na obturátoru vyrovnána se značkou zastavení na zkoseném horním okraji nástavce kanyly; to znamená, že implantát se nachází v hrotu kanyly (obrázek 10). **Netlačte implantát obturátorem kanyly za konec kanyly.** Je-li implantát ve správné pozici, mezi incizí a implantátem má být vzdálenost alespoň 5 mm.

Obrázek 9

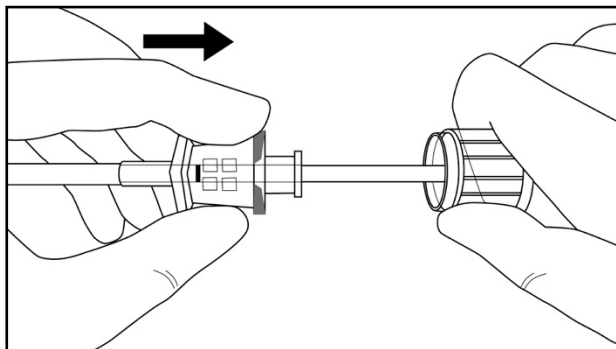


Obrázek 10

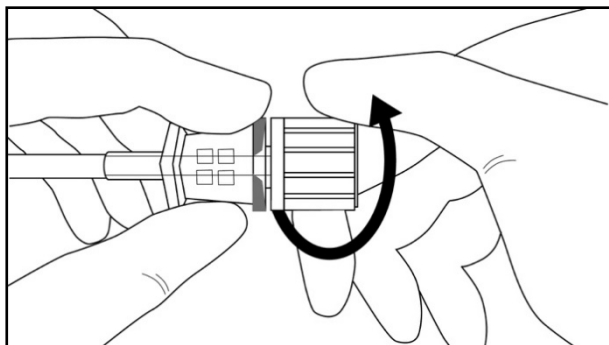


Krok 8: Držte obturátor kanyly na místě v paži a kanylu ve směru obturátoru vysuňte; implantát má zůstat na místě (obrázek 11). **Poznámka: Na obturátor netlačte.** Kanylu vysuňte do pozice, kdy je nástavec zarovnan s obturátorem, a pak obturátorem otočte ve směru hodinových ručiček, aby se v kanyle zajistil (obrázek 12). Zkosením nahoru aplikátor vysunujte, dokud nebude značka distálního konce kanyly viditelná v otvoru vzniklém incizí (ostrý hrot má zůstat v subkutánním prostoru).

Obrázek 11

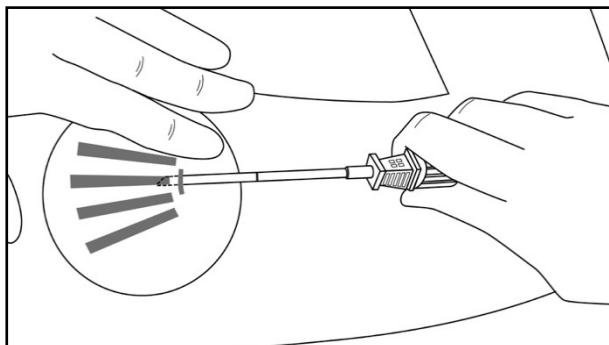


Obrázek 12



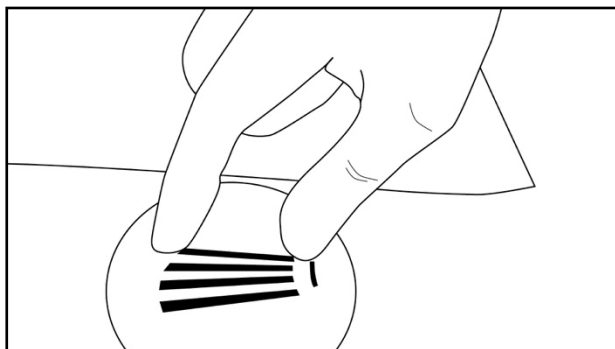
Krok 9: Přesměrujte aplikátor ke značce dalšího kanálku. Již zavedený implantát stabilizujte pomocí ukazováčku směrem od ostrého hrotu (obrázek 13). Postupujte podle kroků 6 až 9 a toutéž incizí zaveďte zbývající tři implantáty.

Obrázek 13



Krok 10: Bezprostředně po zavedení zkontrolujte palpací na paži pacienta přítomnost všech implantátů (délka 26,5 mm), jak to zachycuje obrázek 14. Jestliže necítíte všechny čtyři implantáty nebo o jejich přítomnosti pochybujete, k potvrzení jejich přítomnosti použijte další metody.

Obrázek 14



Krok 11: Je-li to nutné, na místo incize vyvíjejte tlak po dobu přibližně pěti minut. Místo incize očistěte. Na okraje kůže naneste tekuté lepidlo a nechte je zaschnout, teprve pak incizi uzavřete tenkým proučkem adhezivní náplasti zhruba 6 mm širokým (motýlkovou náplastí).

Na místo zavedení přiložte malý adhezivní obvaz. Aby se minimalizovala tvorba modřin, přiložte tlakový obvaz se sterilní gázou. Pacienta poučte, že tlakový obvaz má sejmout po 24 hodinách a adhezivní obvaz za tři až pět dní. Sdělte mu také, že během prvních 24 hodin je třeba na paži každé dvě hodiny na dobu 40 minut přiložit ledový obklad, poté podle potřeby.

Krok 12: Vyplňte kartu pacienta s upozorněním a předejte ji pacientovi, aby si ji ponechal. Kromě toho údaje o procesu zavedení implantátů oskenujte nebo zadejte do zdravotní dokumentace pacienta. Pacienta informujte o tom, jak správně o místo zavedení pečovat.

Návod ke zjištění pozice implantátů před vyjmutím

Pozici implantátů si ověřte palpací. **Nehmatné implantáty musí být před pokusem o vyjmutí lokalizovány.** Nejsou-li implantáty hmatné, je třeba vyjmutí provést za navádění ultrazvukem (po jejich lokalizaci). Vhodnou metodou lokalizace je ultrazvuk s transduktorem vysokofrekvenčního lineárního pole (o frekvenci 10 MHz nebo vyšší) či zobrazení magnetickou rezonancí (MR), pokud není ultrazvuk úspěšný. Implantáty Sixmo propouštějí záření a na rentgenových snímcích či skenech CT nejsou viditelné. Explorativní chirurgický zákrok bez znalosti přesné pozice všech implantátů se důrazně nedoporučuje.

Vybavení pro vyjmutí implantátů Sixmo

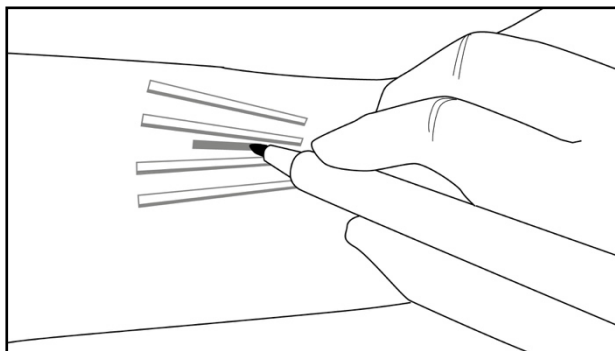
Implantáty je třeba vyjmout za aseptických podmínek. K tomu je potřeba níže uvedené vybavení:

- vyšetřovací stůl, na nějž si pacient může lehnout,
- stolek na nástroje pokrytý sterilní rouškou,
- odpovídající osvětlení, jako je čelová lampa,
- sterilní fenestrovací roušky,
- sterilní nepudrované latexové rukavice,
- tampon napuštěný alkoholem,
- chirurgický popisovač,
- antiseptický roztok, jako je chlorhexidin,
- lokální anestetikum, jako je 1% lidokain s epinefrinem 1:100 000,
- 5ml injekční stříkačka s jehlou 0,5 × 38 mm (25 G × 1,5"),
- tkáňová pinzeta Adson s jedním zoubkem,
- peán mosquito,
- dvě vazektomické prstenčité svorky bez čepelek (vazektomické fixační svorky s prstencem o průměru 2,5 mm),
- oční nůžky,
- jehelec,
- skalpelová čepel č. 15,
- sterilní pravítko,
- sterilní gáza 100 × 100 mm,
- adhezivní obvaz,
- tlakový obvaz zhruba 8 cm široký,
- šicí vlákno, jako 4-0 Prolene™ (může být vstřebatelné), a řezací jehla FS-2.

Návod k vyjmutí implantátů Sixmo

Krok 13: Je třeba, aby pacient ležel na zádech s paží, z níž mají být implantáty vyjmuty, flektovanou v lokti a rotovanou externě tak, aby se ruka nacházela vedle hlavy. Pozici implantátů si znovu ověřte palpací. Než začnete označovat kůži, očistěte místo, z něhož mají být implantáty vyjmuty, tamponem napuštěným alkoholem. Chirurgickým popisovačem označte pozici implantátů a místo provedení incize. Incizi je třeba provést paralelně s osou paže mezi druhým a třetím implantátem, což zajistí přístup do subkutánního prostoru (obrázek 15).

Obrázek 15



Krok 14: Nasad'te si sterilní rukavice. Za dodržení aseptické metody umístěte sterilní vybavení na sterilní podnos stolku na nástroje. Očistěte místo vyjmutí antiseptickým roztokem, jako je chlorhexidin. Roztok neodsávejte ani neotírejte. Na paži pacienta přiložte sterilní roušku. Anestetizujte místo incize a subkutánního prostoru, v němž se nacházejí implantáty (např. injikováním 5 až 7 ml 1% lidokainu s epinefrinem 1:100 000).

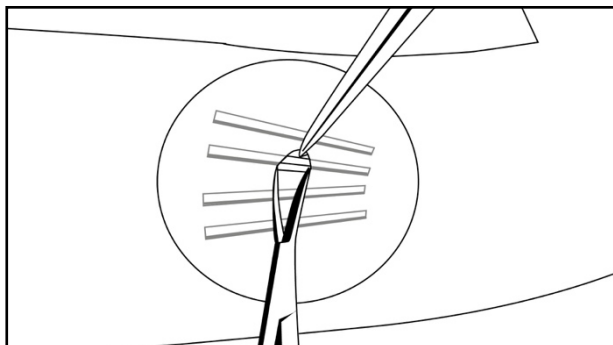
POZNÁMKA: Dbejte na to, aby bylo lokální anestetikum injikováno hluboko do středu mezi implantáty. V důsledku toho budou implantáty v podstatě nadneseny směrem ke kůži, což usnadní jejich vyjmutí. Ujistěte se, zda je anestezie adekvátní a účinná. Pak mezi druhým a třetím implantátem

provedte skalpelem incizi o délce 7 až 10 mm, paralelně s osou paže.

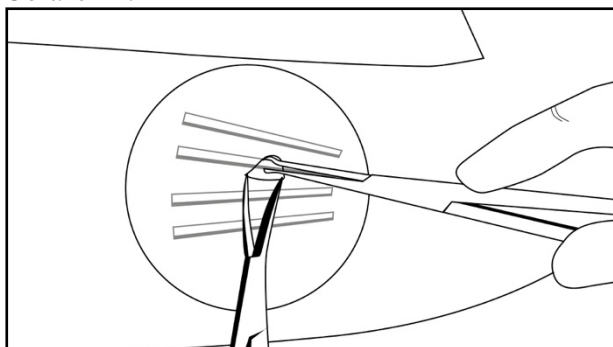
Krok 15: Tkáňovou pinzetou Adson s jedním zoubkem nadzvedněte okraj kůže a pomocí očních nůžek nebo zahnutého peánu mosquito oddělte tkáň nad viditelným implantátem a pod ním (obrázek 16).

Střed implantátu uchopte vazektomickou prstenčitou svorkou (svorkami) bez čepelek (obrázek 17) a opatrně táhněte. Je-li implantát zapouzdřen nebo je patrné důlkování tkáně, pomocí skalpelu odstraňte adheující tkáň a implantát vyjměte.

Obrázek 16



Obrázek 17



Krok 16: Po vyjmutí každého implantátu se změřením délky přesvědčte, že byl odstraněn celý implantát dlouhý 26,5 mm. Postupujte podle kroků 15 až 16 a toutéž incizí vyjměte zbývající implantáty. Tentýž postup se má uplatnit při vyjmutí vystupujících nebo částečně vypuzených implantátů. Explorativní chirurgický zákrok bez znalosti přesné pozice všech implantátů se důrazně nedoporučuje.

Krok 17: Po vyjmutí všech implantátů místo incize očistěte. Incizi uzavřete šicím vláknem a přiložte na ni adhezivní obvaz. K zajištění hemostázy přiložte na místo incize sterilní gázu a po dobu pěti minut na ně vyvíjejte mírný tlak. Aby se minimalizovala tvorba modřin, přiložte tlakový obvaz se sterilní gázou. Pacienta informujte, že tlakový obvaz lze sejmout po 24 hodinách a adhezivní obvaz za tři až pět dní. Informujte pacienta rovněž o vhodném způsobu aseptické péče o ránu. Pacienta poučte, že během prvních 24 hodin je třeba na paži každé dvě hodiny na dobu 40 minut přiložit ledový obklad, poté podle potřeby. Sjednejte datum vyšetření k vyjmutí stehů.

Krok 18: Likvidaci implantátů Sixmo je třeba provést v souladu s místními požadavky, neboť implantáty obsahují buprenorfin.

Jestliže se stane, že během procesu vyjmutí není implantát nebo jeho zlomek odstraněn, pacient má co nejdříve podstoupit snímkování, aby bylo možné nevyjmuté části lokalizovat. Následný pokus o vyjmutí má být proveden v tentýž den jako lokalizace nevyjmutých částí. Pokud není lokalizace s druhým pokusem o vyjmutí provedena v tentýž den jako původní pokus o vyjmutí, je třeba ránu dočasně uzavřít stehy.