

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sixmo 74,2 mg implantaat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks implantaat sisaldab buprenorfiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,2 mg buprenorfiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Implantaat

Valge/valkjas kuni kahvatukollane vardakujuline implantaat, 26,5 mm pikk, läbimõõt 2,4 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sixmo on näidustatud opioidisõltuvuse asendusraviks koos meditsiinilise, sotsiaalse ja psühholoogilise abiga kliiniliselt stabiilsetele täiskasvanud patsientidele, kes ei vaja ööpäevas üle 8 mg keelealust buprenorfiini.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma opioidisõltuvuse ravikogemusega meditsiinitöötaja järelevalve all. Implantaate võib paigaldada ja eemaldada arst, kes on pädev tegema väikseid operatsioone ja kes on saanud sisestamise ja eemaldamise koolituse. Ravi ajal tuleb rakendada asjakohaseid ettevaatusabinõusid, nt kutsuda patsient tema vajaduste ja raviarsti kliinilise hinnangu kohaselt järelkontrollivisiitidele.

Varem keelealuse buprenorfiini või keelealuse buprenorfiini + naloksooniga ravitud patsiendid peavad saama stabiilseid annuseid vahemikus 2...8 mg ööpäevas vähemalt 30 päeva ja raviv tervishoiutöötaja peab pidama nende seisundit stabiilseks.

Kliinilise stabiilsuse ja Sixmoga raviks sobivuse hindamisel tuleb kaaluda järgmisi tegureid:

- ilma opioidravimi kuritarvitamiseta periood,
- elukeskkonna stabiilsus,
- osalemine struktureeritud tegevustes / töötamine,
- järjepidev osalemine soovitatavates käitumisravi-/kogemusnõustamisprogrammides,
- kliinikus visiitidel käimise nõude järjepidev täitmine,
- puudub soov või vajadus opioide kuritarvitada või see on minimaalne,
- ilma hospitaliseerimiseepisoodideta (sõltuvus või probleemid vaimse tervisega), erakorralise meditsiini osakonna külastamise või kriisisekkumiseta periood,
- sotsiaalne tugisüsteem.

Annustamine

Sixmot tohib kasutada ainult opioide taluvatel patsientidel. Üks annus koosneb neljast õlavarre siseküljele subkutaanselt sisestatavast implantaadist. Implantaadid jäävad kohale 6 ravikuuks ja tagavad buprenorfiini pideva manustamise. Need tuleb eemaldada kuuenda kuu lõpus.

Ravi

Keelealuse buprenorfiini manustamine tuleb lõpetada 12...24 tundi enne implantaatide subkutaanset paigaldamist.

Täiendava keelealuse buprenorfiini kasutamise kriteeriumid

On võimalik, et teatud osa patsiente võib aeg-ajalt vajada täiendavat tuge keelealuse buprenorfiiniga opioidide võõrutusnähtude ja tungide täielikuks kontrollimiseks, nt isikliku stressi või kriisi perioodidel.

Raviarst peab kaaluma buprenorfiini täiendavate keelealuste annuste manustamist, kui:

- patsiendil on võõrutusnähud, nt higistamine, pisaravool, haigutamine, iiveldus, oksendamine, tahhükardia, hüpertensioon, piloereksioon, laienenud pupillid;
- patsient teatab ise heroini kasutamisest, muude opioidide kasutamisest või kasutamistungist ja/või uriiniproovid on opioidide suhtes positiivsed.

Kuigi mõnel patsiendil võib olla vaja aeg-ajalt manustada täiendavalt buprenorfiini, ei tohi patsientidele anda keelealuste, buprenorfiini sisaldavate ravimite retsepte vajaduspõhiseks kasutamiseks. Selle asemel tuleb täiendava annuse järele vajadust tundvad patsiendid kohe vastu võtta ja neid hinnata.

Ravi lõpetamise kriteeriumid

Raviarst peab kaaluma implantaadi eemaldamist, kui:

- patsiendil tekivad rasked või talumatud kõrvaltoimed (sh rasked äkilised võõrutusnähud),
- ilmnevad mürgistuse või üleannustamise nähud (müüos, huulte tsüanoos, sedatsioon, bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon),
- patsiendil kaob ravimi efektiivsus, mida tõendavad püsivad võõrutussümptomid, mis vajavad korduvat ravi keelealuse buprenorfiiniga.

Lõpetamine

Sixmoga ravi lõpetanud patsientidel tuleb jätkata varasema keelealuse buprenorfiini annuse (st annus, mida nad said enne Sixmoga ravi alustamist) kasutamist 12...24 tundi pärast implantaatide eemaldamist. Buprenorfiini eraldumiseks μ -opioidretseptoritelt kulub pärast Sixmoga ravi lõpetamist eeldatavalt mitu päeva, mis hoiab ära võõrutusnähud kohe pärast implantaatide eemaldamist.

Kordusravi

Kui pärast esimest kuuekuulist ravitsükli soovitakse ravi jätkata, võib pärast vanade implantaatide eemaldamist paigaldada üheks kuuekuuliseks täiendavaks ravitsükliks 4 uut implantaati. Teise ravitsükli kasutamiskogemus on piiratud. Puuduvad uuesti implanteerimise kogemused pärast 12 kuud. Implantaadid tuleb sisestada teise õlavarre siseküljele, järgides sobiva sisestamiskoha leidmiseks allpool kirjeldatud sisestamistoiminguid.

Kordusravi implantaadid tuleb sisestada subkutaanselt niipea kui võimalik pärast eelmiste implantaatide eemaldamist, soovitatavalt samal päeval. Kui kordusravi implantaate ei sisestata eelmiste implantaatide eemaldamisega samal päeval, peavad isikud saama säilitusravi keelealuse buprenorfiini fikseeritud annusega 2...8 mg ööpäevas kuni kordusravi alustamiseni. Keelealuse buprenorfiini manustamine tuleb lõpetada 12...24 tundi enne nelja Sixmo implantaadi sisestamist.

Ravi jätkamiseks pärast ühte subkutaanset sisestamist mõlemasse õlavarde (kokku kaks ravitsükli) tuleb enamik patsienti viia üle varem manustatud keelealuse buprenorfiini annusele (st annusele, mida nad said enne üleminekut Sixmoga ravile). Prospektiivsed andmed üle kahe Sixmo ravitsükli kohta

puuduvad, samuti puuduvad implantaatide sisestamise kogemused muudesse kohtadesse käsivarrel peale õlavarre või uuesti sisestamise kogemused varem kasutatud kohtadesse.

Patsientide erirühmad

Eakad

Sixmo kliinilised uuringud ei hõlmanud üle 65-aastaseid patsiente, seega ei ole ravimi kasutamine selles populatsioonis soovitatav. Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel vanuses > 65 aastat ei ole tõestatud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Maksakahjustus

Kuna ravi ajal ei saa buprenorfiinisaldust kohandada, on Sixmo vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass C) (lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) patsiente tuleb jälgida buprenorfiinisalduse suurenemisest tingitud toksilisuse või üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes (müoos, huulte tsüanoos, sedatsioon, bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon). Patsiente, kellel tekib ravi ajal Sixmoga maksakahjustus, tuleb jälgida toksilisuse või üleannustamise sümptomite suhtes. Toksilisuse või üleannustamise sümptomite tekkimisel tuleb implantaadid eemaldada ja üle minna ravimile, mille annust saab kohandada.

Neerukahjustus

Renaalne eritumine moodustab suhteliselt väikese osa (ligikaudu 30%) buprenorfiini üldisest kliirensist ja buprenorfiini plasmakontsentratsioonid neerukahjustusega patsientidel ei suurenenud. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Sixmo annust muuta. Ettevaatusega soovitatakse manustada raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.4 and 5.2).

Lapsed

Sixmo ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Sixmot ei ole soovitatav kasutada lastel vanuses 12...< 18 aastat, kuna ravist saadav kasu ei ole oluliselt suurem kui olemasolevate ravimeetoditega saavutatav.

Puudub Sixmo asjakohane kasutus lastel alates sünnist kuni 12 aasta vanuseni opioidsõltuvuse asendusravi näidustusel, kuna seda selles laste vanuserühmas ei esine.

Manustamisviis

Subkutaanne

Ettevalmistused ravimi käsitsemiseks või manustamiseks

- Implantaatide sisestamine ja eemaldamine peab toimuma aseptilistes tingimustes.
- Patsient peab suutma lamada selili.
- On soovitatav, et tervishoiutöötaja istub kogu sisestamisprotseduuri ajal, nii et sisestamiskoht ja nõela liikumine naha all oleksid küljelt selgelt nähtavad. Protseduuri võib sooritada ainult tervishoiutöötaja, kes on pädev tegema väikseid operatsioone ja kes on saanud Sixmo sisestamise koolituse, kasutades ainult implantaadi aplikaatorit ja soovitatavat saadaolevat paikset tuimastit.
- Kõigi nelja implantaadi sisestamiseks kasutatakse ühte aplikaatorit.
- Pidage silmas, et Sixmo sisestamise ja eemaldamisega tegelevas kliinilises asutuses peavad olema ultraheli- ja magnetresonantstomograafia (MRT) seadmed.
- Patsientidele, kellele on MRT vastunäidustatud, ei tohi implantaate paigaldada.

Vahendid Sixmo subkutaaneks sisestamiseks

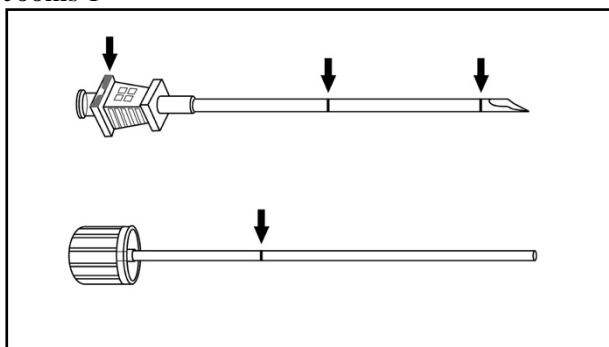
Implantaadi sisestamiseks aseptilistes tingimustes on vaja järgmisi vahendeid:

- läbivaatuslaud, millel patsient saab lamada,
- steriilse kattelinaga kaetud instrumendilaud,
- piisav valgustus, nt pealamp,
- steriilne augustatud katteline,

- talgita steriilsed latekskindad,
- alkoholis niisutatud lapp,
- kirurgiline marker,
- antiseptiline lahus, nt kloorheksidiin,
- paikne tuimasti, nt 1% lidokaiin adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000,
- 5 ml süstal 25G × 1,5" nõelaga (0,5 × 38 mm)
- Adsoni ühe hambaga koepintsetid,
- #15 teraga skalpell,
- õhuke plaaster, ligikaudu 6 mm lai (haavasulgur),
- 100 × 100 mm steriilne marlilapp,
- plaastrid,
- rõhkside, ligikaudu 8 cm lai,
- haavaliim,
- 4 Sixmo implantaati,
- 1 implantaadi aplikaator.

Implantaadi aplikaator (ühekordselt kasutatav) ja selle osad on näidatud joonisel 1.

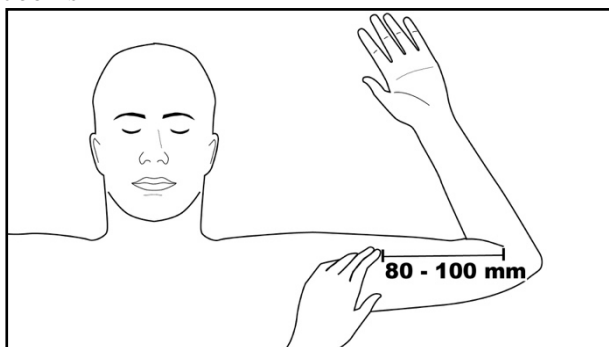
Joonis 1



Juhised Sixmo subkutaanseks sisestamiseks

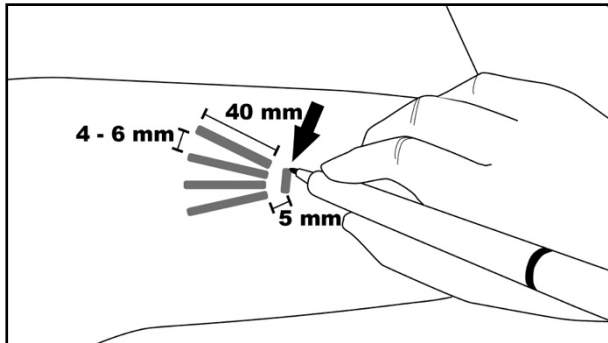
1. toiming. Patsient peab lamama selili, vajalik käsivars küünarnukist üles painutatud ja pööratud väljapoole, nii et käelaba on pea kõrval. Määrake kindlaks sisestamiskoht õlavarre siseküljel ligikaudu 80...100 mm (8...10 cm) mediaalsest põndapealisest ülevalpool kakspealihase ja kolmpealihase vahelises vaos. Paluge patsiendil kakspealihast lõdvestada, see võib lihtsustada sisestamiskoha tuvastamist (joonis 2).

Joonis 2



2. toiming. Puhastage sisestamiskoht alkoholis immutatud lapiga. Märkige sisestamiskoht kirurgilise markeriga. Implantaadid sisestatakse väikese 2,5...3 mm subkutaanse sisselõike kaudu. Märkige iga implantaadi sisestamiseks kanalimärgid, tõmmates 4 joont, iga joon on 40 mm pikk. Implantaadid paigutatakse lehviku kujuliselt 4...6 mm üksteisest eemale, lehvik avaneb õlavarre suunas (joonis 3).

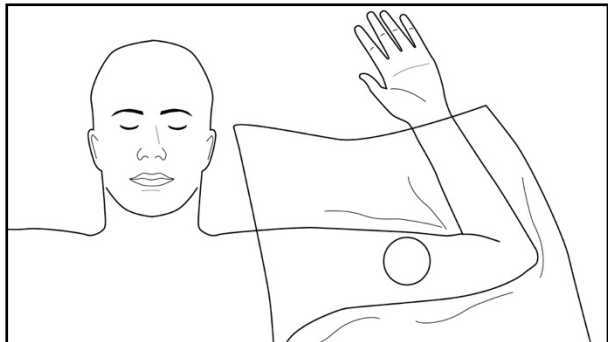
Joonis 3



3. toiming. Tõmmake kätte steriilsed kindad ja kontrollige implantaadi aplikaatori toimimist, eemaldades obturaatori kanüülist ja seda uuesti lukustades. Puhastage sisestamiskoht antiseptilise lahusega, nt kloorheksidiiniga. Ärge tupsutage ega pühkige nahka kuivaks.

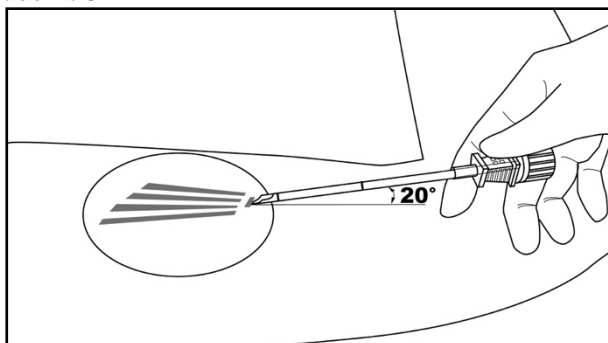
Asetage steriilne augustatud katteline patsiendi käsivarrele (joonis 4). Tuimastage sisestamispiirkond sisestamiskohas ja piki kavandatud sisestamiskanaleid, süstides naha alla 5 ml 1% lidokaiini koos adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000. Pärast kontrollimist, kas tuimastus oli piisav ja toimib, tehke sisestamiskoha märgistus madal sisselõige pikkusega 2,5...3 mm.

Joonis 4



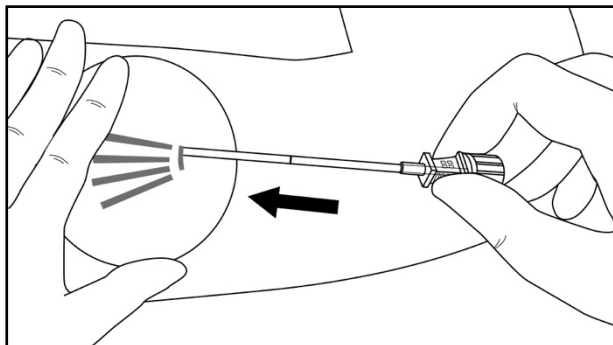
4. toiming. Tõstke sisselõike ava serv hammastatud pintsettidega üles. Rakendades nahale vastusurvet, sisestage ainult aplikaatori ots väikese nurga all (mitte üle 20 kraadi) naha alla (3...4 mm sügavusele naha alla), nii et kanüüli ülemise kaldotsa märgistus on ülevalpool ja nähtav ning obturaator täielikult kanüüli lukustatud (joonis 5).

Joonis 5



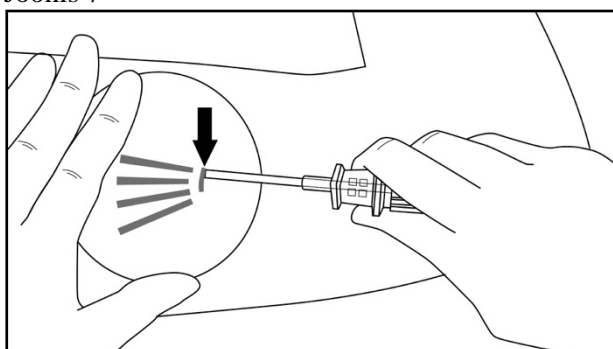
5. toiming. Laske aplikaator horisontaalasendisse, tõstke nahk aplikaatori otsaga üles, kuid hoidke kanüüli subkutaanses sidekoos (joonis 6).

Joonis 6

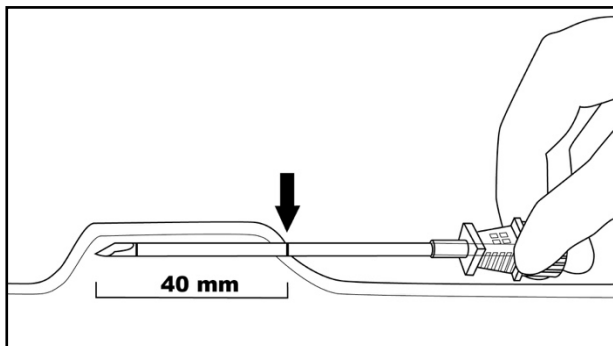


6. toiming. Samal ajal, kui te nõela otsaga tõstate nahka, lükake aplikaatorit subkutaanselt nahale joonistatud kanalimärkide järgi ettevaatlikult edasi. Lõpetage kohe, kui kanüülil olev proksimaalne märk on sisselõikeni jõudnud (joonised 7 ja 8).

Joonis 7

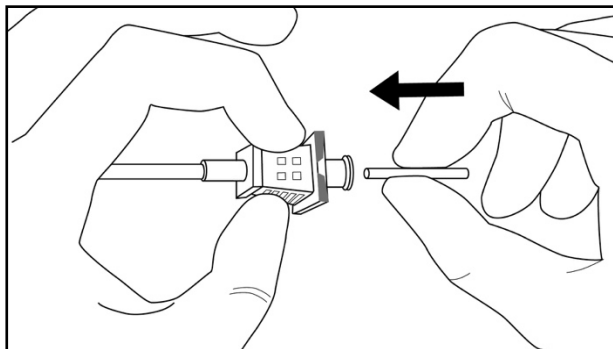


Joonis 8

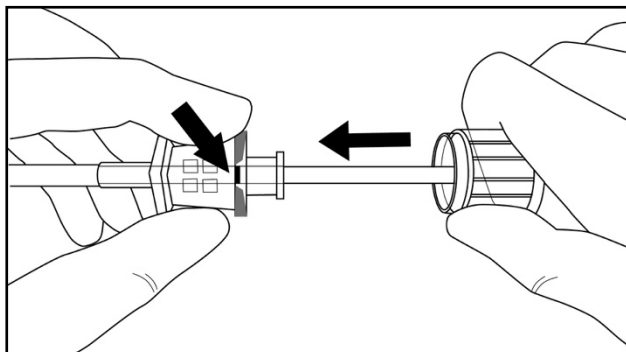


7. toiming. Hoides kanüüli oma kohal, avage obturaatori lukk ja eemaldage obturaator. Sisestage üks implantaat kanüüli (joonis 9), pange obturaator tagasi ja lükake obturaatorit ettevaatlikult ettepoole (peaksite tundma kerget vastupanu), kuni obturaatori märgistus on kohakuti kaldotsa märgistusega, mis näitab seda, et implantaat asub kanüüli otsas (joonis 10). **Ärge suruge obturaatoriga implantaati jõuga kanüüli otsast kaugemale.** Kui implantaat on korrektselt paigaldatud, peab sisselõike ja implantaadi vahele jääma vähemalt 5 mm.

Joonis 9

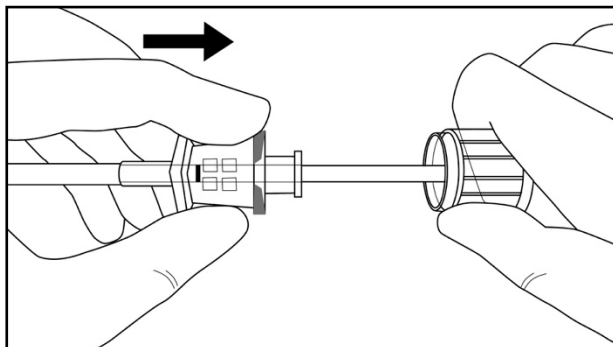


Joonis 10

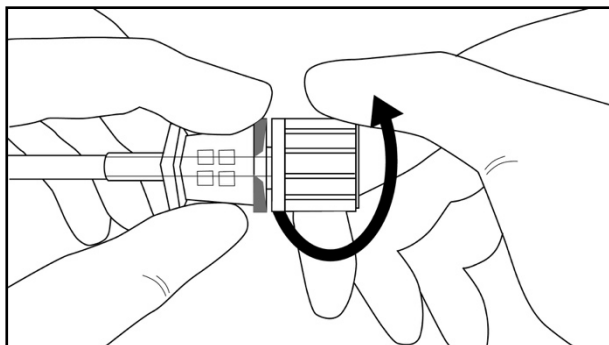


8. toiming. Hoides obturaatorit käsivarrel paigal, tõmmake kanüül piki obturaatorit välja, nii et implantaat jääb oma kohale (joonis 11). **Märkus. Ärge lükake obturaatorit.** Tõmmake kanüül välja, kuni selle keskosa on obturaatoriga vastakuti, seejärel pöörake obturaatorit päripäeva ja lukustage see kanüüli (joonis 12). Hoides kaldotsast, tõmmake aplikaator välja, kuni sisselõike avast on näha kanüüli distaalne märk (terav ots jääb naha alla).

Joonis 11

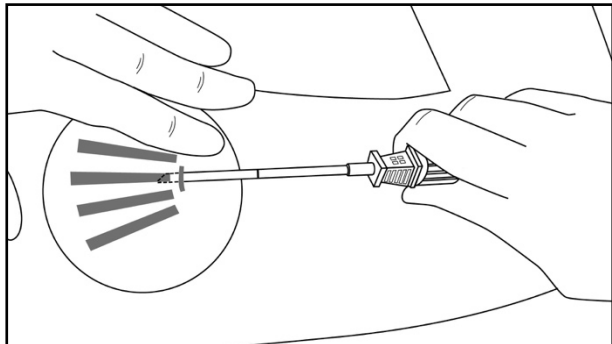


Joonis 12



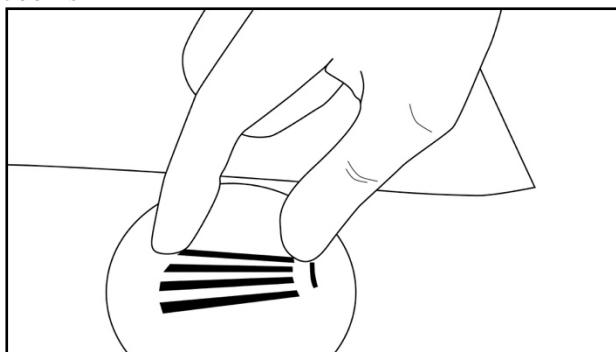
9. toiming. Suunake aplikaator järgmise kanali märgi suunas, samal ajal eelnevalt sisestatud implantaati oma nimetissõrmega teravast otsast eemal hoides (joonis 13). Ülejäänud kolme implantaadi sisestamiseks korrake 6. kuni 9. toimingut sama sisselõike kaudu.

Joonis 13



10. toiming. Kohe pärast sisestamist kontrollige palpeerides patsiendi käsivart, et kõik implantaadid (pikkus 26,5 mm) oleksid olemas, nagu näidatud joonisel 14. Kui te ei tunne katsudes kõiki implantaate või kahtlete nende olemasolus, kasutage implantaatide olemasolu kindlakstegemiseks muid meetodeid.

Joonis 14



11. toiming. Vajadusel suruge sisselõikekohale kuni viis minutit. Puhastage sisselõikekoht. Enne sisselõike sulgemist ligikaudu 6 mm laiuse plaastriga (haavasulgur) kandke nahaservadele haavaliimi ja laske kuivada. Asetage sisestamiskohale väike plaaster. Verevalumi tekke minimeerimiseks katke steriilse marlilapi ja rõhksidemega. Juhendage patsienti, et rõhksideme võib eemaldada 24 tunni pärast ja plaastri kolme kuni viie päeva pärast ning et esimese 24 tunni jooksul tuleb iga kahe tunni tagant asetada käsivarrele 40 minutiks jääkott ja hiljem vajaduse korral.

12. toiming. Täitke patsiendi teabekaart ja paluge see patsiendil alles hoida. Samuti skannige või sisestage implantaadi sisestamisprotseduuri andmed patsiendi haiguslukku. Juhendage patsienti, kuidas sisselõike koha eest nõuetekohaselt hoolitseda.

Juhised implantaatide asukoha kindlakstegemiseks enne nende eemaldamist

Kontrollige palpeerides implantaatide asukohta. **Palpeerides mitteleitavate implantaatide asukoht tuleb enne eemaldamist kindlaks teha.** Palpeerides mitteleitavate implantaatide korral tuleb nende eemaldamisel kasutada ultraheli (pärast nende asukoha kindlakstegemist). Asukoha määramiseks sobivad meetodid on kõrgsagedusega lineaarahelaanduriga ultraheli (10 MHz või suurema sagedusega) või kui ultraheli ei toimi, siis magnetresonantstomograafia (MRT). Sixmo implantaadid ei ole radiokontrastsed ja neid ei näe röntgeni ega kompuutertomograafiaga. Kindlasti ei soovitata teha uurimuslikku kirurgilist protseduuri ilma kõigi implantaatide täpset asukohta teadmata (vt lõik 4.4).

Vahendid Sixmo eemaldamiseks

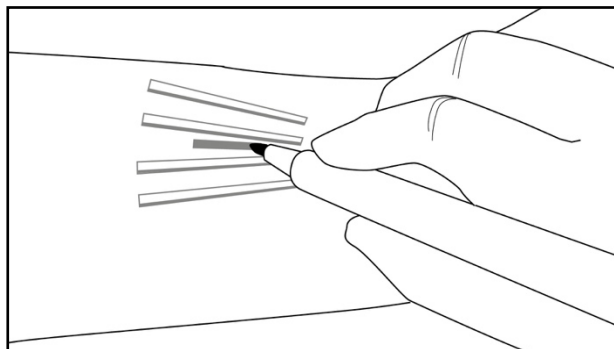
Implantaadid tuleb eemaldada aseptilistes tingimustes ja vaja läheb järgmisi vahendeid:

- läbivaatuslaud, millel patsient saab lamada,
- steriilse kattelinaga kaetud instrumendilaud,
- piisav valgustus, nt pealamp,
- steriilsed augustatud kattelinad,
- talgita steriilsed latekskindad,
- alkoholis niisutatud lapp,
- kirurgiline marker,
- antiseptiline lahus, nt kloorheksidiin,
- paikne tuimasti, nt 1% lidokaiin adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000,
- 5 ml süstal 25G × 1,5" nõelaga (0,5 × 38 mm)
- Adsoni ühe hambaga koepintsetid,
- käändotsaga pintsetid,
- kaks X-planti tüüpi klemmi (vasektoomia fikseerimisklemmi rõnga läbimõõduga 2,5 mm),
- lühikese teraga käärid (nn *iris*-tüüpi käärid),
- nõelahoidja,
- #15 teraga skalpell,
- steriilne joonlaud,
- 100 × 100 mm steriilne marlilapp,
- plaaster,
- rõhkside, ligikaudu 8 cm lai,
- haavaniidid, nt 4...0 Prolene™ FS-2 lõikava nõelaga (võivad olla imenduvad).

Juhised Sixmo eemaldamiseks

13. toiming. Patsient peab lamama selili, implantaatidega käsivars küünarnukist üles painutatud ja pööratud väljapoole, nii et käelaba on pea kõrval. Kontrollige palpeerides uuesti implantaatide asukohta. Enne naha märgistamist puhastage eemalduskoht alkoholiga immutatud lapiga. Märkige kirurgilise markeriga implantaatide asukoht ja sisselõike asukoht. Naha alla pääsemiseks tuleb teha sisselõige paralleelselt käsivarre teljega teise ja kolmanda implantaadi vahele (joonis 15).

Joonis 15

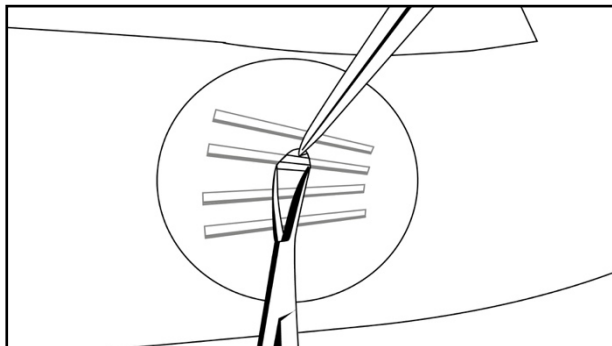


14. toiming. Tõmmake kätte steriilsed kindad. Kasutades aseptilist tehnikat, asetage vahendid instrumendilaul olevale steriilsele alale. Puhastage eemaldamiskoht antiseptilise lahusega, nt kloorheksidiiniga. Ärge tupsutage kuivaks ega pühkige ära. Asetage steriilne katteline patsiendi käsivarrele. Tuimastage sisselõikekoht ja implantaate sisaldav nahaalune piirkond (nt süstides 5...7 ml 1% lidokaiini koos adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000).

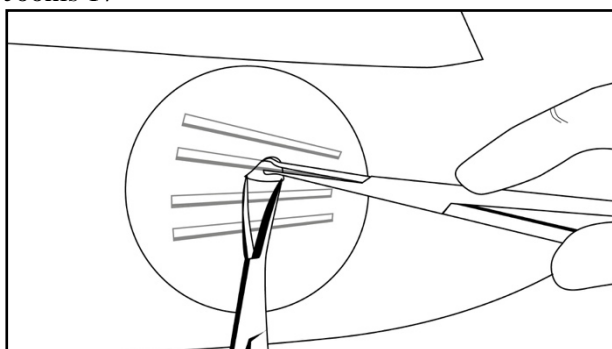
MÄRKUS. Veenduge, et süstikssite paikset tuimastit sügavale implantaatide keskele, see tõstab implantaate naha suunas ja lihtsustab implantaatide eemaldamist. Kui olete kindlaks teinud, et tuimastus on piisav ja toimiv, tehke skalpelliga 7...10 mm sisselõige paralleelselt käsivarre teljega teise ja kolmanda implantaadi vahele.

15. toiming. Võtke Adsoni ühe hambaga pintsettidega nahaservast ja eraldage nähtava implantaadi peal ja all olevad koed lühikese teraga kääride või käändotsaga pintsettidega (joonis 16). Haarake X-planti klemmi(de)ga implantaadi keskosast (joonis 17) ja tõmmake ettevaatlikult. Kui implantaat on mähkunud koesse või kui näete lohku, vabastage skalpelliga implantaat selle külge kinnitunud koest.

Joonis 16



Joonis 17



16. toiming. Pärast iga implantaadi eemaldamist veenduge, et kogu 26,5 mm pikkune implantaat on eemaldatud, mõõtes selle pikkust. Ülejäänud implantaatide eemaldamiseks korrake 15. ja 16. toimingut sama sisselõike kaudu. Sama tehnikat kasutatakse esileulatuvate või osaliselt väljutunud implantaatide eemaldamiseks. Kindlasti ei soovitata teha uurimuslikku kirurgilist protseduuri ilma kõigi implantaatide täpset asukohta teadmata (vt lõik 4.4).

17. toiming. Pärast kõigi implantaatide eemaldamist puhastage sisselõikekoht. Sulgege sisselõige õmblustega. Asetage sisselõikekohale plaaster. Hemostaasi tagamiseks kasutage steriilset marlilappi ja rakendage sisselõikekohale viie minuti jooksul nõrka survet. Verevalumi tekke minimeerimiseks katke steriilse marlilapi ja rõhksidemega. Juhendage patsienti, et rõhksideme võib eemaldada 24 tunni pärast ja plaastri kolme kuni viie päeva pärast. Andke patsiendile nõu, kuidas haava nõuetekohaselt aseptiliselt hooldada. Juhendage patsienti, et esimese 24 tunni jooksul tuleb iga kahe tunni tagant asetada käsivarrele 40 minutiks jääkott ja hiljem vajaduse korral. Leppige kokku visiit haavaniitide eemaldamiseks.

18. toiming. Kuna Sixmo implantaadid sisaldavad buprenorfiini, tuleb need hävitada kohalike nõuete kohaselt.

Kui implantaati (implantaate) või implantaadi osa (osi) eemaldamiskatse ajal ei eemaldata, tuleb patsiendile teha niipea kui võimalik piltuuring selle (nende) asukoha määramiseks ja sellele järgnev eemaldamiskatse tuleb teha samal päeval kui asukoha määramine. Kui asukoha määramist ja teist eemaldamiskatset ei tehta samal päeval kui esmast eemaldamiskatset, tuleb haav vahepealseks ajaks õmblustega sulgeda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Raske hingamispuudulikkus.

Raske maksakahjustus.

Äge alkoholism või *delirium tremens* (vt lõik 4.5).

Opioidi antagonistide (naltreksoon, nalmefeen) samaaegne manustamine alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks (vt lõik 4.5).

Patsientidele, kellel varem on tekkinud keloidne või hüpertroofne armkude, ei tohi subkutaanset sisestamist teha (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellele on MRT vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi jälgimine

Patsientidel võib tekkida unisus, eriti esimesel nädalal pärast implantaatide sisestamist ja neid tuleb selle eest hoiatada (vt lõik 4.7).

Sisestamiskohta tuleb kontrollida üks nädal pärast implantaadi sisestamist ja pärast seda regulaarselt infektsiooninähtude või mis tahes haavaparanemise probleemide suhtes, sh implantaadi nahast väljatuleku suhtes, samuti väärkasutuse või kuritarvitamise suhtes. Soovitatav visiitide ajakava enamikule patsientidest on sagedusega mitte harvemini kui üks kord kuus jätkuvaks nõustamiseks ja psühholoogilise toe saamiseks.

Implantaatide sisestamise ja eemaldamisega seotud tõsised tüsistused

Harvad, kuid tõsised tüsistused on muu hulgas ravimiimplantaatide ebaõige sisestamise tagajärjel tekkida võivad närvikahjustus ja migratsioon, mis viib emboolia ja surmani (vt lõik 4.8). Täiendavad tüsistused võivad olla muu hulgas paikne migreerumine, esile tungimine, väljasurumine ja implantaadi purunemine pärast sisestamist või eemaldamise ajal. Migreerunud implantaadi eemaldamiseks on vaja kirurgilist sekkumist.

Subkutaansel sisestamisel on oluline kontrollida nõuetekohast paiknemist palpeerimisega. Implantaatide paigaldamisel liiga sügavale (lihasesse või sidekirmesse) võib sisestamisel või eemaldamisel vigastada närvi või veresoont.

Sisestamis- või eemaldamiskohas võib tekkida infektsioon. Intensiivne palpeerimine vahetult pärast implantaatide sisestamist võib suurendada infektsiooniriski. Nõuetele mittevastav eemaldamine toob kaasa implanteerimiskoha infektsiooni ja implantaadi purunemise riski.

Harvadel juhtudel ei suudetud implantaatide või implantaadi osade asukohta tuvastada ja seetõttu neid ei eemaldatud (vt lõik 4.2).

Implantaadi väljasurumine

Implantaadi spontaanse väljasurumise korral pärast sisestamist tuleb sooritada järgmised toimingud.

- Patsiendiga tuleb kokku leppida visiit implantaadi paigaldanud tervishoiutöötaja juurde esimesel võimalusel.
- Patsiendile tuleb anda juhised asetada implantaat kaanega klaaspurki, mida hoitakse ohutus, teistele inimestele, eriti lastele kättesaamatus kohas, ja võtta see kaasa visiitidele tervishoiutöötaja juurde, kes otsustab, kas väljutus terve implantaat.
Buprenorfiin võib põhjustada rasket, võimalik, et letaalse lõppega respiratoorset depressiooni lastel, kes sellega juhuslikult kokku puutuvad.
- Kui patsient toob väljutunud implantaadi tagasi, tuleb seda mõõta, veendumaks, kas väljutus terve implantaat (pikkus 26,5 mm).
- Sisselõike kohta tuleb kontrollida infektsiooni suhtes. Infektsiooni esinemisel tuleb seda

- nõuetekohaselt hooldada ja tuleb otsustada, kas on vaja eemaldada ülejäänud implantaadid.
- Kui väljutunud implantaat ei ole terve, peab tervishoiutöötaja palpeerima sisestamiskohta ja tegema kindlaks allesjäänud implantaadi osa asukohta. Allesjäänud implantaadi osa tuleb eemaldada, kasutades lõigus 4.2 kirjeldatud tehnikaid.
- Kui allesjäänud implantaati ei saa palpeerimisega tuvastada, tuleb kasutada lõigus 4.2 kirjeldatud ultraheli või MRT tehnikaid.
- Tervishoiutöötaja peab jälgima patsienti hoolikalt kuni implantaadi väljavahetamiseni, et hinnata teda võõrutusnähtude või muude kliiniliste tunnuste suhtes, mis võivad viidata täiendavale keelaluse buprenorfiini manustamise vajadusele.
- Asendusimplantaat (implantaadid) tuleb paigaldada samasse käsivarde kas *in situ* implantaatidega mediaalselt või lateraalselt. Alternatiivselt võib asendusimplantaadi (implantaadid) paigaldada kontralateraalsesse käsivarde.

Väärkasutus ja kõrvalettoimetamine

Buprenorfiini on võimalik kuritarvitada ja seetõttu võib esineda selle kõrvalettoimetamist. Sixmo ravimvorm on välja töötatud ravimi kuritarvitamise ja selle kõrvalettoimetamise vältimiseks. Siiski on võimalik implantaadist buprenorfiini ekstraheerida. Patsiendile Sixmo sobivuse kindlaks tegemisel tuleb kaaluda neid riske ja patsiendi stabiilsust opioidisõltuvuse ravis.

Buprenorfiini kuritarvitamisel esineb üleannustamise ja surma risk. See risk suureneb buprenorfiini ja alkoholi ning muude ainete, eriti bensodiasepiinide samaaegsel kuritarvitamisel.

Kõiki Sixmot saavaid patsiente tuleb jälgida olukordade suhtes, mis osutavad ravimi kõrvalettoimetamise või opioidisõltuvuse ja sõltuvuskäitumise progresseerumisele ja viitavad vajadusele kasutada intensiivsemat ja struktureeritumat ravi mõnuainete kuritarvitamise vastu.

Sõltuvus

Buprenorfiin on μ -(müü)-opioidretseptori osaline antagonist ja krooniline manustamine tekitab opioidisõltuvuse. Uuringud loomadel ja kliiniline kogemus on näidanud, et buprenorfiin võib tekitada sõltuvust, kuid vähemal määral kui täisagonist, nt morfiin.

Kui implantaate ei asendata kohe pärast eemaldamist uutega, peavad patsiendid saama säilitusravi keelaluse buprenorfiini fikseeritud annusega (2...8 mg ööpäevas), nagu kliiniliselt näidustatud, kuni Sixmoga ravi jätkamiseni. Patsiente, kes valivad Sixmoga ravi lõpetamise, tuleb jälgida võõrutusnähtude suhtes ja kaaluda buprenorfiini keelaluse annuse järkjärgulist vähendamist.

Opioidide võõrutussündroomi ootamatu tekkimine

Buprenorfiini kui opioidi osalise agonisti omadused võivad esile kutsuda võõrutusnähte ja -sümptomeid inimestel, kes on füüsiliselt sõltuvad opioidi täisagonistidest, nt heroiin, morfiin või metadoon, enne kui opioidi täisagonisti toimed on taandunud. Kontrollige, et patsiendid oleksid läbinud nõuetekohase induktiooniperioodi keelaluse buprenorfiini või buprenorfiini/naloksooniga või on enne implantaatide sisestamist juba buprenorfiini või buprenorfiini/naloksooniga kliiniliselt stabiilsed (vt lõik 4.2).

Respiratoorse ja kesknärvisüsteemi (KNS) depressioon

Buprenorfiinraviga seoses on teatatud mitmest surmajuhust respiratoorse depressiooni tagajärjel, eriti kui buprenorfiini kasutati kombinatsioonis bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5) või kui buprenorfiini ei kasutatud määramisteabe kohaselt. Surmadest on teatatud ka seoses buprenorfiini ja muude depressantide, nt alkohol, gabapentinoideid (nagu pregabaliin ja gabapentiin) (vt lõik 4.5). või muud opioidid, samaaegse manustamisega. Kui buprenorfiini manustatakse mõnele mitteopioidisõltuvusega isikule, kes ei talu opioidide toimeid, võib see olla potentsiaalselt letaalse lõppega.

Seda ravimit tuleb kasutada ettevaatusega astma või respiratoorse puudulikkusega patsientidel (nt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, *cor pulmonale*, vähenenud respiratoorne reserv, hüpoksia,

hüperkapnia, olemasolev respiratoorne depressioon või küfoskolioos [lülisamba kõverdumine, mis võib põhjustada õhupuudust]).

Buprenorfiin võib põhjustada unisust, eriti kui seda võetakse koos alkoholi või KNS-i depressantidega (nt trunkvilisaatorid, sedatiivsed või hüpnootilise toimega ravimid) (vt lõik 4.5).

Sixmoga ravi ohutuks alustamiseks tuleb enne Sixmoga ravi alustamist läbi vaadata patsiendi anamnees ja raviajalugu, sh mitteopiooidsete psühhoaktiivsete ainete kasutamine.

Hepatiit ja maksaga seotud episoodid

Toimeaine buprenorfiiniga seoses on opioidisõltlastel nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimetena ägedate maksakahjustuste (sh letaalse lõppega) juhtudest, vt lõik 4.8. Kõrvalekalded ulatuvad alates maksa transaminaaside aktiivsuse mööduvast asümptomaatilisest suurenemisest kuni teadeteni maksapuudulikkuse, maksanekroosi, hepatorenaalse sündroomi, hepaatilise entsefalopaatia ja surma kohta. Paljudel juhtudel võivad seda põhjustada või sellele kaasa aidata olemasolev maksakahjustus (geneetiline haigus, kõrvalekalded maksaensüümide näitajates, B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon, alkoholi kuritarvitamine, anoreksia, muude potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatide kasutamine) ja jätkuv süstitavate narkootikumide tarbimine. Enne Sixmo määramist ja ravi ajal tuleb nimetatud põhitegureid, sh viirushepatiidi olemasolu, arvesse võtta. Hepaatilise episoodi kahtlustamisel tuleb hinnata maksafunktsiooni, sh kaaluda, kas Sixmoga ravi lõpetada. Ravi jätkamisel tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.

Maksakahjustus

Buprenorfiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Farmakokineetika uuringus keelealuse buprenorfiiniga leiti buprenorfiini plasmasisaldus olevat suurem ja poolväärtusaeg pikem mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel, kuid mitte kerge maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb jälgida buprenorfiinisalduse suurenemisest tingitud toksilisuse või üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.2). Sixmo on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Ägeda valu leevendamine ravi ajal

Sixmoga ravi ajal võib tekkida olukordi, kui patsiendid vajavad valuravi või anesteasiat. Kui võimalik, ravige neid patsiente mitteopiooidsete valuvaigistitega. Valu vaigistamiseks opioidravi vajavaid patsiente võib ravida tervishoiutöötaja järelevalve all suure afiinsusega täisopioidse valuvaigistiga, pöörates erilist tähelepanu hingamisfunktsioonile. Valuvaigistava toime saavutamiseks võib olla vaja kasutada suuremaid annuseid. Seetõttu on opiooidide manustamisel suurem toksilisuse tekkevõimalus. Kui opioidravi on vaja anesteesia osana, peavad kirurgilises või diagnostilises protseduuris mitteosalevad isikud patsiente anesteesia ajal pidevalt jälgima. Opioidravi peavad manustama tervishoiutöötajad, kes on koolitatud kasutama anesteetilisi ravimeid ja tulema toime tugevatoimeliste opiooidide respiratoorsete toimetega, eriti hingamisteede vabastamise ja vabade hingamisteede säilitamise ning kunstliku ventilatsiooniga.

Neerukahjustus

Renaalne eritumine võib pikeneda, sest 30% manustatud annusest eritub renaalselt. Buprenorfiini metaboliidid akumuleeruvad neerupuudulikkusega patsientidel. Ettevaatusega soovitatakse manustada raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) (vt lõigud 4.2 and 5.2).

CYP3A inhibiitorid

Ensüümi CYP3A4 inhibeervad ravimpreparaadid võivad suurendada buprenorfiini kontsentratsioone. Sixmot saavaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida toksilisuse nähtude suhtes kasutamisel kombinatsioonis tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega (nt sellised proteaasi inhibiitorid nagu ritonaviir, nelfinaviir või indinaviir või seentevastased asoolid, nt ketokonasool ja itrakonasool, või makroliidantibiootikumid). Enne Sixmoga ravi alustamist peavad tervishoiutöötajad sobivuse hindamiseks läbi vaatama patsiendi ravi ajaloo CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamise suhtes (vt lõik 4.5).

Opioidide manustamisega seotud üldised ettevaatusabinõud

Opioidid võivad põhjustada ambulatoorsetel patsientidel ortostaatilist hüpotensiooni.

Opioidid võivad suurendada seljaajuvedeliku rõhku, mis võib põhjustada krampe, seega tuleb opioide kasutada ettevaatusega peavigastuse ja intrakraniaalsete kahjustustega patsientidel või muudes olukordades, kus seljaajuvedeliku rõhk võib suurened, või patsientidel, kelle anamneesis on krambihood.

Opioide tuleb kasutada ettevaatusega hüpotensiooni, prostata hüpertroofia või kusiti stenoosiga patsientidel.

Opioidide esile kutsutud mioos, teadvusetaseme muutus või valu kui haiguse sümptomi muutunud tajumine võivad segada patsiendi hindamist või häirida kaasuva haiguse diagnoosimist või kliinilist kulgu.

Opioide tuleb kasutada ettevaatusega müksödeemi, hüpötüreoidismi või adrenokortikaalse puudulikkusega (nt Addisoni tõbi) patsientidel.

On näidatud, et opioidid suurendavad sapijuhahisest rõhku ja neid tuleb kasutada ettevaatusega sapiteede funktsioonihäiretega patsientidel.

Opioide tuleb manustada ettevaatusega eakatele või vähenenud funktsionaalse võimekusega patsientidele.

Morfiini kasutamiskogemusel põhinedes võib monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) samaaegne kasutamine põhjustada opioidide toimete võimendumist (vt lõik 4.5).

Serotoniinisündroom

Sixmo ja muude serotonergiliste ainete, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantide samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.5).

Kui ravi muude serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid.

Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Nahk

Sixmot tuleb ettevaatusega manustada ka patsientidele, kellel on anamneesis sidekoe haigus (nt sklerodermia) või korduvad metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'e infektsioonid. Sixmo on vastunäidustatud patsientidele, kellel varem on tekkinud keloidne või hüpertroofne armkude kohas, kuhu kavatakse Sixmo implanteerida, sest võivad tekkida raskused implantaadi kättesaamisega (vt lõik 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sixmo koostoimeid ei ole uuritud.

Buprenorfiini ei tohi manustada koos järgmiste ainetega.

- Opioidi antagonistid naltreksoon ja nalmefeen võivad blokeerida buprenorfiini farmakoloogilisi toimeid. Koosmanustamine buprenorfiiniga ravi ajal on vastunäidustatud potentsiaalselt ohtliku koostoime tõttu, mis võib esile kutsuda ootamatud pikaajalised ja intensiivsed opioidi võõrutusnähtud (vt lõik 4.3).
- Alkohooljoogid või alkoholi sisaldavad ravimpreparaadid, sest alkohol suurendab buprenorfiini sedatiivset toimet. Sixmo on vastunäidustatud ägeda alkoholismi korral (vt lõik 4.3).

Buprenorfiini tuleb manustada ettevaatlikult koos järgmiste ainetega.

- Bensodiasepiinid: see kombinatsioon võib lõppeda surmaga tsentraalse tekkega respiratoorse depressiooni tagajärjel. Seetõttu peavad annused olema piiratud ja seda kombinatsiooni tuleb vältida juhul, kui on väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et mittemääratud bensodiasepiinide isemanustamine on selle ravimi võtmise ajal äärmiselt ohtlik, bensodiasepiine tohib selle ravimiga samaaegselt ettevaatlikult manustada ainult tervishoiutöötaja juhiste kohaselt (vt lõik 4.4).
- Gabapentinoimid: see kombinatsioon võib lõppeda surmaga respiratoorse depressiooni tagajärjel. Seetõttu tuleb annuseid hoolikalt jälgida ja seda kombinatsiooni tuleb vältida juhul, kui on väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et gabapentinoide (nagu pregabaliin ja gabapentiin) tohib selle ravimiga samaaegselt ettevaatlikult manustada ainult arsti juhiste kohaselt (vt lõik 4.4).
- Muud KNS-i depressandid: muud opioidide derivaadid (nt metadoon, valuvaigistid ja köha pärssivad ravimid), teatud antidepressandid, sedatiivse toimega H1-retseptori antagonistid, barbituraadid, muud anksiolüütikumid peale bensodiasepiinide, neuroleptikumid, klonidiin ja seotud ained: need kombinatsioonid suurendavad KNS-i depressiooni. Tähelepanuvõime vähenemine võib muuta autojuhtimise ja masinatega töötamise ohtlikuks (vt lõik 4.7).
- Opioidvaluvaigistid: buprenorfiini saavale patsiendile opioidi täisagonisti manustamisel võib olla keeruline saavutada piisavat valuvaigistavat toimet. Seetõttu on täisagonisti manustamisel võimalik üleannustamine, eriti kui proovitakse ületada buprenorfiini osaliselt agonistlikke toimeid või kui buprenorfiini plasmasisaldus väheneb (vt lõik 4.4).
- CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad: buprenorfiin metaboliseeritakse norbuprenorfiiniks peamiselt CYP3A4 vahendusel, seetõttu võivad esineda koostoimed buprenorfiini samaaegsel manustamisel ravimitega, mis mõjutavad CYP3A4 aktiivsust. CYP3A4 inhibiitorid võivad pärssida buprenorfiini ainevahetust, mille tagajärjel suurenevad buprenorfiini ja norbuprenorfiini C_{max} ja AUC. CYP-inhibiitoritega (nt ritonaviir, ketokonasool, itrakonasool, troleandomütsiin, klaritromütsiin, nefinaviir, nefasodoon, verapamiil, diltiaseem, amiodaroon, amprenaviir, fosamprenaviir, aprepitant, flukonasool, erütromütsiin ja greibimahl) ravitavaid patsiente tuleb jälgida toksilisuse ja üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes (mioos, huulte tsüanoos, sedatsioon, bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne depressioon). Toksilisuse või üleannustamise sümptomite täheldamisel tuleb implantaadid eemaldada ja üle minna ravimile, mille annust saab kohandada.
- Sarnaselt võivad CYP3A4 indutseerijad (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin, rifampiin) vähendada buprenorfiini plasmakontsentratsiooni buprenorfiini suurenenud metaboliseerumise tõttu norbuprenorfiiniks.
- Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI): morfiini kasutamiskogemusel põhinedes on võimalik opioidide toimete ägenemine.
- Serotonergiliste ravimitega, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega, sest see suurendab serotoniinisündroomi riski, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Buprenorfiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata.

Raseduse lõppfaasis võib buprenorfiin ka pärast lühikest manustamisperioodi esile kutsuda vastsündinu respiratoorset depressiooni. Buprenorfiini pikaajaline manustamine kolmel viimasel raseduskuul võib põhjustada vastsündinul võõrutussündroomi (nt hüpertoonia, neonataalne treemor, neonataalne agitatsioon, müokloonus või krampid). Sündroom võib olla kergem ja pikaajalisem kui lühitoimeliste μ -opioiidretseptori täisagonistide korral. Tavaliselt hilineb sündroomi teke mitu tundi kuni mitu päeva pärast sündi. Sündroomi iseloom võib erineda olenevalt ema varasemast narkootikumide tarvitamisest.

Buprenorfiini pika poolväärtusaja tõttu tuleb vastsündinut jälgida mitu päeva pärast sünnitust, vältimaks respiratoorse depressiooni või võõrutussündroomi riski vastsündinul.

Kuna Sixmo annust ei ole võimalik suurendada ja raseduse ajal on vaja annuse suurendamist, ei peeta Sixmot optimaalseks ravivalikuks rasedatel ning seetõttu ei tohi rasedatel Sixmoga ravi alustada. Sixmot ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui Sixmoga ravi ajal toimub rasestumine, tuleb kaaluda kasulikkust patsiendile ja riske lootele. Üldiselt peetakse muud buprenorfiiniga ravi/ravimvormi selles olukorras sobivamateks.

Imetamine

Buprenorfiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima sellisel määral, mis tõenäoliselt mõjutab vastsündinut/imiku. Seetõttu tuleb rinnaga toitmine Sixmoga ravi ajal lõpetada.

Fertiilsus

Buprenorfiini toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Buprenorfiin võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet ja võib kahjustada vaimseid või füüsilisi võimeid, mida on vaja potentsiaalselt ohtlike ülesannete täitmiseks, nt autojuhtimine ja masinatega töötamine. Ravim võib põhjustada peapööritust, unisust ja sedatsiooni eriti ravi alguses. Buprenorfiini plasmakontsentratsioonid on suurimad 24...48 tundi pärast Sixmo sisestamist. Eriti võib patsientidel esineda unisust kuni üks nädal pärast subkutaanset sisestamist, seetõttu tuleb neid hoiatada autojuhtimise ja ohtlike masinatega töötamise eest sellel ajal. Enne autojuhtimise või ohtlike masinatega töötamise alustamist peavad patsiendid olema piisavalt kindlad, et Sixmo ei mõjuta nende võimet seda teha.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed jagati implantaadiga seotud ja implantaadiga mitteseotud kõrvaltoimeteks. Sixmo kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud implantaadiga mitteseotud kõrvaltoimed olid peavalu (5,8%), kõhukinnisus (5,5%) ja unetus (3,9%). Need on buprenorfiini sagedad kõrvaltoimed. Implanteerimiskohaga seotud sagedatest kõrvaltoimetest, nagu valu, sügelus, hematoom, verejooks, erüteem ja armid implanteerimiskohas, teatati topelpimedates ja jätku-uuringutes vastavalt 25,9% ja 14,1% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Buprenorfiini, sh Sixmo kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1. Kõrvaltoimed on esitatud MedRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi, kasutades eelistermineid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Organsüsteemide kaupa loetletud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	sage	viirusinfektsioon, bronhiit**, infektsioon**, gripp**, farüngiit**, riniit**
	aeg-ajalt	tselluliit, nahainfektsioon, peritonsillaarabstsess, pustuloosne lööve, kuseteede infektsioon, vulvovaginaalne mükoinfektsioon, implanteerimiskoha infektsioon*, implanteerimiskoha abstsess*
Vere ja lümfisüsteemi häired	aeg-ajalt	lümfadenopaatia, neutropeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	sage	söögiisu vähenemine
	aeg-ajalt	ebanormaalne kaalu suurenemine, dehüdratsioon, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	sage	unetus, ärevus, vaenulikkus**, närvilisus**, paranoia**
	aeg-ajalt	depressioon, libiido vähenemine, unehäired, apaatia, eufooriline meeleolu, orgasmitunde vähenemine, rahutus, ärrituvus, ravimisõltuvus***, agitatsioon***, ebanormaalsed mõtted***
Närvisüsteemi häired	sage	peavalu, pearinglus, unisus, hüpertoonia**, süngoop**
	aeg-ajalt	hüpesteesia, migreen, teadvuse vähenemine, liigunisus, paresteesia, treemor
Silma kahjustused	sage	müdüriaas**
	aeg-ajalt	eritis silmast, pisaravoolu häire, nägemise hägustumine
Südame häired	sage	palpitatsioon**
	aeg-ajalt	kodade laperdus, bradükardia

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed
Vaskulaarsed häired	sage	kuumahood, vasodilatatsioon**, hüpertensioon**
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage	kõha**, düspnoe**
	aeg-ajalt	respiratoorne depressioon, haigutamine
Seedetrakti häired	sage	kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhuvalu, seedetrakti häire**, hammaste kahjustused**
	aeg-ajalt	suukuivus, düspepsia, flatulents, veriroe
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	hüperhidroos
	aeg-ajalt	külm higi, nahakuivus, lööve, nahalesioon, ekhümoos*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	sage	luuvalu**, müalgia**
	aeg-ajalt	lihasespasmid, ebamugavustunne jäsemetes, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu, valu jäsemetes, temporomandibulaarliigese sündroom, artralgia***
Neerude ja kuseteede häired	aeg-ajalt	urineerimiskõhklus, uriinipakitsus, pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	aeg-ajalt	düsmenorröa, erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	sage	väsimus, külmavärinad, asteenia, valu, hematoom implanteerimiskohas*, valu implanteerimiskohas*, kihelus implanteerimiskohas*, verejooks implanteerimiskohas*, erütem implanteerimiskohas*, armkoe moodustumine implanteerimiskohas*, valu rindkeres**, halb enesetunne***, võõrutussündroom***

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus	Kõrvaltoimed
	aeg-ajalt	perifeerne turse, ebamugavustunne, näoturse, külmatunne, palavik, paistetud, turse implanteerimiskohas*, implanteerimiskoha reaktsioon*, implantaadi väljasurumine*, haavaparanemise häired*, paresteesia implanteerimiskohas*, lööve implanteerimiskohas*, armkoe moodustumine*
Uuringud	sage	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	aeg-ajalt	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine, laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, leelisfosfataasi aktiivsuse vähenemine veres, amülaasi aktiivsuse suurenemine, bikarbonaadisisalduse suurenemine veres, bilirubiinisisalduse suurenemine veres, kolesteroolisisalduse vähenemine veres, glükoosisalduse suurenemine veres, hematokriti vähenemine, hemoglobiinisisalduse vähenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, erütrotsüütide keskmise hemoglobiinisisalduse suurenemine, erütrotsüütide keskmine maht ebanormaalne, monotsüütide arvu suurenemine, neutrofiilide arvu suurenemine, vereliistakute arvu vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage	protseduuriga seotud valu*, protseduurikoha reaktsioon *
	aeg-ajalt	protseduurijärgne tüsistus (*), kontusioon (*), haava avanemine*, implantaadi migreerumine***, implantaadi purunemine***

* Implanteerimiskohaga seotud kõrvaltoime

(*) Tähelestatud nii implantaadiga seotud kui ka mitteseotud kõrvaltoimena

** Teatatud seoses muude heaks kiidetud, buprenorfiini sisaldavate ravimitega

*** Ainult turuletulekujärgsed andmed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Implantaatide sisestamise ja eemaldamisega seotud raskete tüsistuste risk

Harvad, kuid rasked tüsistused on muu hulgas implantaatide ebaõige sisestamise tagajärjel tekkida võiv närvikahjustus ja migratsioon, mis põhjustavad embooliat ja surma (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt teatati kahest juhust, kui implantaadid migreerusid sisestamiskohast. Kolmel kliinilistes uuringutes ravitud patsiendil ja ühel turuletulekujärgselt ravitud patsiendil ei suudetud implantaatide või nende tükide asukohta tuvastada ja seetõttu neid ravi lõpus ei eemaldatud. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldati seitset kliiniliselt olulist implantaatide purunemise juhtu (nt purunemist seostati kõrvaltoimega).

Väljasurumise risk

Mittenõuetekohane sisestamine või infektsioonid võivad kaasa tuua esiletungimise või väljasurumise. Sixmo kliinilistes uuringutes teatati mõnest implantaadi esiletungimise- või väljasurumise juhust, mida seostati mittenõuetekohase sisestamistehnika kasutamisega (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [lisas V](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Buprenorfiini ägeda üleannustamise ilmingud on muu hulgas kitsad pupillid, sedatsioon, hüpotensioon, respiratoorne depressioon ja surm.

Ravi

Esmajärjekorras tuleb patsient stabiliseerida, tagada kaitstud hingamisteed ja alustada vajaduse korral kunstlikku ventilatsiooni. Tsirkulatoorse šoki ja pulmonaalse ödeemi korral tuleb võtta asjakohased toetavad meetmed (sh hapnik, vasopressorid). Südame seiskumise või arütmiate korral tuleb kasutada elustamise spetsiifilisi ravivõtteid.

Opioidi antagonist naloksoon on spetsiifiline antidoot opioidide üleannustamisest tingitud respiratoorse depressiooni korral. Naloksoon võib olla kasulik buprenorfiini üleannustamise ravis. Vajalikud võivad olla normaalsest suuremad annused ja korduv manustamine.

Implantaatide eemaldamise otsuse tegemisel peavad tervishoiutöötajad kaaluma buprenorfiini potentsiaalset rolli ja vajalikkust, kui seda manustatakse koos muude KNS-i depressantide, CYP3A4 inhibiitorite, muude opioididega ja maksakahjustuse korral (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, opioidisõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC01

Toimemehhanism

Buprenorfiin on opioidi osaline agonist/antagonist, mis seondub aju μ - (müü) ja κ - (kapa) retseptoritega. Ravimi toime opioidisõltuvuse ravis põhineb selle aeglaselt pöörduvatel omadustel μ -retseptorite suhtes, mis pikema aja jooksul minimeerib vajaduse muude opioidide kasutamise järele.

Opioidisõltuvusega patsientidel tehtud kliinilise farmakoloogia uuringutes näitas buprenorfiin maksimaalset võimalikku toimet mitme farmakodünaamika ja ohutuse parameetri osas. Sellel on suhteliselt suur terapeutiline vahemik oma osaliste agonisti/antagonisti omaduste tõttu, mis nõrgestab kardiovaskulaarse ja respiratoorse funktsiooni supressiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Buprenorfiini implantaatide kliinilist ohutust ja efektiivsust uuriti kolmes topeltpimedas III faasi uuringus, milles Sixmoga raviti kuni 6 kuu jooksul (1 implanteerimistsükkel) kokku 309 patsienti. Neist 309 patsiendist raviti 107 patsienti täiendavalt 6 kuud jätku-uuringutes (st 2 implanteerimistsükli).

Efektiivsust tõendati põhiliselt randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollravimiga III faasi uuringus PRO-814 täiskasvanud patsientidel, kes vastasid psühhiaatriliste haiguste klassifikatsiooni neljanda väljaande (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, DSM-IV-TR*) järgi opioidisõltuvuse kriteeriumitele ja kes olid kliiniliselt stabiliseeritud keelealuse buprenorfiiniga. Selles uuringus teatas ligikaudu 75% patsientidest, et nad põhilised kuritarvitasid retsepti alusel väljastatavaid opioide ja 21% patsientidest teatas, et peamine kuritarvitav opioid oli heroiin. Implanteerimisaeg oli 24 nädalat. Uuringus kaasati 84 patsienti Sixmo rühma ja 89 patsienti keelealuse buprenorfiini rühma, mediaanne vanus (vahemik) oli 36 (21...63) aastat ja 37 (22...64) aastat vastavalt Sixmo ja keelealuse buprenorfiini rühmas. Nimetatud topeltpimedas ja topeltimitatsiooniga uuringus viidi patsiendid, kes said säilitusravi annusega 8 mg ööpäevas või vähem, üle 4 Sixmo implantaadile (ja igapäevasele keelealusele platseebole) või keelealusele buprenorfiinile 8 mg ööpäevas või vähem (ja 4 platseebo implantaadile). Esmane tulemusnäitaja oli ravivastusega patsientide osakaal, määratletuna patsientidena, kellel oli tõendatud 6 kuu jooksul mitte üle kahe kuu kestnud ebaseaduslike opioidide kasutamine, mis põhines nii uriinianalüüsidel kui ka patsientide enda teadetel. Seda tulemusnäitajat peeti sihtnäidustuse puhul kliiniliselt oluliseks. Ilmnes Sixmo mittehalemus keelealusest buprenorfiinist, ravivastusega patsientide osakaal oli 87,6% keelealuse buprenorfiini rühmas ja 96,4% Sixmo rühmas. Pärast mittehalemuse tõestamist analüüsiti ka Sixmo paremust võrreldes keelealuse buprenorfiiniga ja see tõestati ($p = 0,034$). Uuringus püsimise määr oli suur, uuringu lõpetas 96,4% Sixmo patsientidest ja 94,4% keelealuse buprenorfiini patsientidest.

Toetavaid andmeid efektiivsuse ja farmakokineetika kohta saadi kahest täiendavast randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi uuringust (uuringud PRO-805 ja PRO-806). Mõlemas uuringus raviti opioidisõltuvusega, varem buprenorfiinravi mittesaanud täiskasvanud patsiente 24 nädala jooksul 4 Sixmo või 4 platseeboimplantaadiga. Patsiendid, kellele ravi 4 implantaadi annusega ei olnud piisav, võisid saada viienda implantaadi. Uuring PRO-806 hõlmas avatud võrdlusrühma keelealuse buprenorfiiniga (12...16 mg ööpäevas). Kõigis rühmades olevatel patsientidel lubati kasutada täiendavalt keelealust buprenorfiini võimaliku võõrutussündroomi/tungide kontrolli all hoidmiseks eelmääratletud kriteeriumite alusel.

Nendes uuringutes osalevate patsientide karakteristikud on esitatud järgmises tabelis.

Tabel 2. Uuringutes PRO-805 ja PRO-806 osalenud patsientide karakteristikud

	Uuring PRO-805		Uuring PRO-806		
	Sixmo N = 108	Platseebo N = 55	Sixmo N = 114	Platseebo N = 54	Keelealune buprenorfiin N = 119
Mediaanne vanus (vahemik), aastat	33 (19...62)	39 (20...61)	36 (19...60)	33 (19...59)	32 (18...60)
Peamine kuritarvitav opioid, n (%)					
Heroin	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Retsepti alusel väljastatavad opioidid	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* Ühel patsiendil (0,8%) oli peamine kuritarvitav opioid „muu“.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kumulatiivne jaotusfunktsioon uriiniproovide protsendist, mis olid negatiivsed ebaseaduslike opioidide suhtes (hinnatuna kolm korda nädalas tehtava uriini toksikoloogiaanalüüsi ja patsientide enda teadete alusel).

Uuringus PRO-805 oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kumulatiivne jaotusfunktsioon uriiniproovide protsendist, mis olid negatiivsed ebaseaduslike opioidide suhtes 1. kuni 16. nädalal, kumulatiivset jaotusfunktsiooni 17. kuni 24. nädalal hinnati teisese tulemusnäitajana.

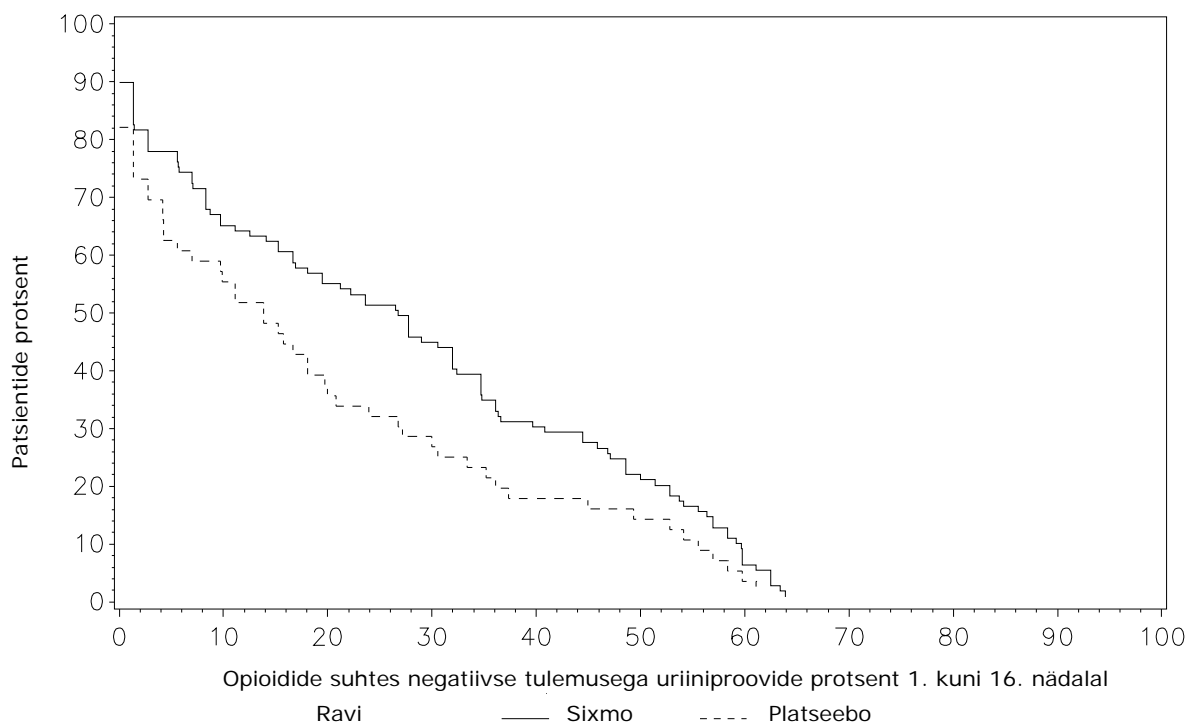
Tabel 3. Opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent 1. kuni 16. nädalal ja 17. kuni 24. nädalal uuringus PRO-805 (ITT)

Negatiivsete tulemuste protsent	Sixmo N = 108	Platseebo N = 55
1. kuni 16. nädal		
Keskmine (SE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
Keskmise CI	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediaan (vahemik)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
17. kuni 24. nädal		
Keskmine (SE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
Keskmise CI	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediaan (vahemik)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*), ITT = ravikavatsuslik (*intent-to-treat*), N = uuringus osalejate arv, SE = standardviga (*standard error*)

Kumulatiivse jaotusfunktsiooni (1. kuni 16. nädal) analüüsis täheldati statistiliselt olulist erinevust ($p = 0,0361$) ravide vahel Sixmo kasuks.

Joonis 1. Kumulatiivne jaotusfunktsioon opioidide suhtes negatiivse tulemusega uriiniproovide protsendist 1. kuni 16. nädalal uuringus PRO-805 (ITT)



ITT = ravikavatsuslik

Uriini toksikoloogia hindamised ei hõlmanud buprenorfiini.

Uuringus PRO-806 oli kaks esmast kaastulemusnäitajat: kumulatiivne jaotusfunktsioon ebaseaduslike opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsendist 1. kuni 24. nädalal Sixmo ja platseebo rühmades (esimene esmane kaastulemusnäitaja) ning kumulatiivne jaotusfunktsioon ebaseaduslike opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsendist 1. kuni 24. nädalal Sixmo ja platseebo rühmades ning ebaseaduslike ravimite tarvitamisest iseteatamiste põhjal (teine esmane kaastulemusnäitaja).

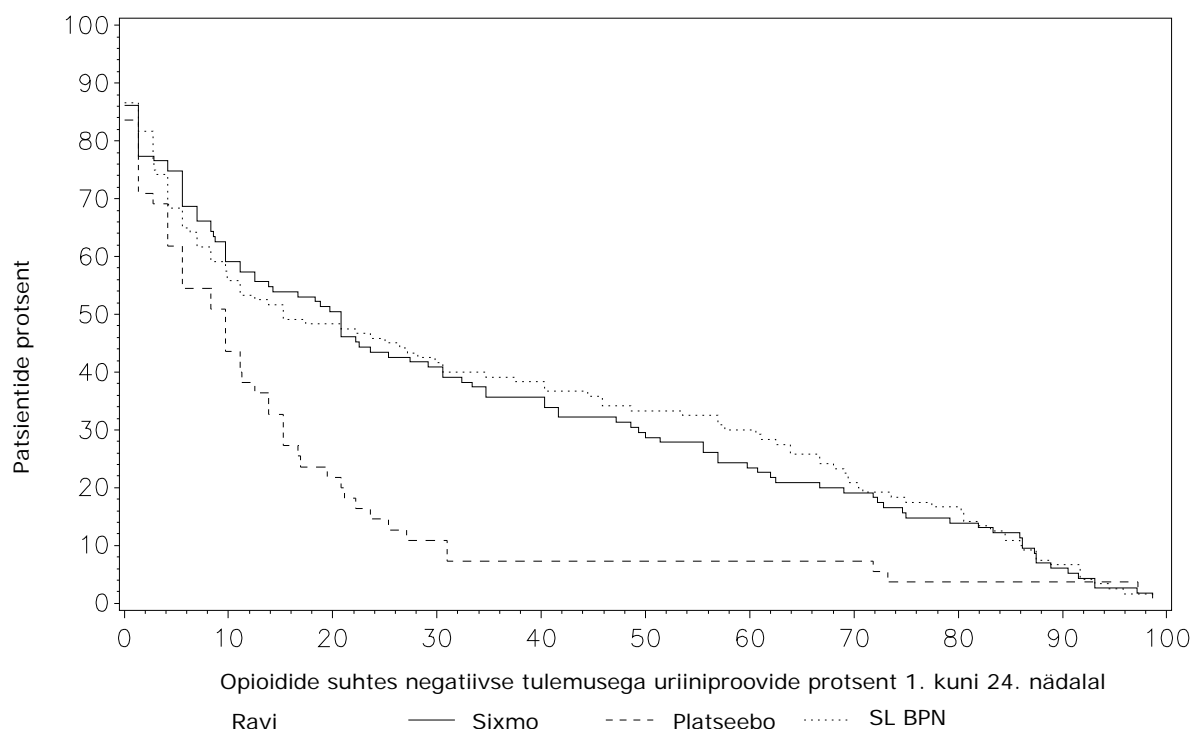
Tabel 4. Opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide protsent 1. kuni 24. nädalal uuringus PRO-806 (ITT)

Negatiivsete tulemuste protsent	Sixmo N = 114	Platseebo N = 54	Keelealune buprenorfiin N = 119
Keskmine (SE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
Keskmise CI	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Mediaan (vahemik)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*), ITT = ravikavatsuslik (*intent-to-treat*), N = uuringus osalejate arv, SE = standardviga (*standard error*)

Kumulatiivse jaotusfunktsiooni (esimene esmane kaastulemusnäitaja) analüüsis täheldati statistiliselt olulist erinevust ($p < 0,0001$) ravide vahel Sixmo kasuks.

Joonis 2. Kumulatiivne jaotusfunktsioon opioidide suhtes negatiivse tulemusega uriiniproovide protsendist 1. kuni 24. nädalal (esimene esmane kaastulemusnäitaja) uuringus PRO-806 (ITT-populatsioon)



ITT = ravikavatsuslik, SL BPN = keelealune buprenorfiin (*sublingual buprenorphine*)
 Uriini toksikoloogia hindamised ei hõlmanud buprenorfiini.

Kumulatiivse jaotusfunktsiooni tulemused teise esmase kaastulemusnäitaja kohta olid põhimõttelised samad kui esimese tulemusnäitaja kohta ($p < 0,0001$).

Uuringus PRO-806 oli oluline teisene tulemusnäitaja erinevus 24 nädala jooksul opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide osakaaludes Sixmo ja keelealuse buprenorfiini puhul. Hoolimata avatud võrdlusrühma kasutamisest peetakse seda tulemusnäitajat usaldusväärseks, sest see põhineb uriinitoksikoloogial. Selles analüüsis oli keelealuse buprenorfiini rühmas opioidide suhtes negatiivsete uriiniproovide osakaal väga sarnane Sixmo rühmaga (33% *versus* 31%) ja ilmnis Sixmo mittehalvemus võrreldes keelealuse buprenorfiiniga.

Uuringutes PRO-805 ja PRO-806 vajasid 62,0% ja 39,5% Sixmoga ravi saanud uuringus osalejatest täiendavat keelealust buprenorfiini. Uuringutes PRO-805 ja PRO-806 olid Sixmo rühmas osalejatel keskmised annused nädalas 5,16 mg ja 3,16 mg ja keskmine kasutamispäevade arv nädalas oli suhteliselt väike, vastavalt 0,45 ja 0,31. Mõlemas kahes uuringus oli nende osalejate osakaal, kes vajasid täiendavat keelealust buprenorfiini oluliselt suurem platseeborühmas kui Sixmo rühmas (uuringutes PRO-805 ja PRO-806 vastavalt 90,9% ja 66,7% uuringus osalejatest, keskmine kasutamispäevade arv nädalas oli 2,17 ja 1,27).

Ravil püsimise määr oli Sixmo rühmades suur, uuringud PRO-805 ja PRO-806 lõpetas vastavalt 65,7% and 64,0% patsientidest.

Enamikule patsientidest (ligikaudu 80%) piisas mõlemas uuringus raviks 4 implantaadist, ligikaudu 20% patsientidest vajab annuse suurendamist viienda implantaadiga.

Ühel osal patsientidest purunes Sixmo implantaat selle eemaldamisel. Purunemise määr vähenes uuringutes tänu praeguse tehnika kasutamisele ja koolitusele. Üldiselt ei pidanud uuringuarst purunemist patsientide jaoks ohutusprobleemiks.

Tabel 5. Implantaadi purunemine Sixmo topeltpimedates III faasi uuringutes

	Praegune tehnika ja koolitus		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N = 99	Sixmo N = 78	Sixmo N = 82
Purunenud implantaatide arv (%)	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Purunenud implantaadiga (implantaatidega) patsientide arv (%)	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N = nende patsientide arv, kelle kohta olid andmed saadaval.

Mittevalgenahaliste patsientide populatsioon

Kliiniline kogemus Sixmoga mittevalgenahalistel patsientidel on praegu piiratud.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Sixmoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta opioidisõltuvuse säilitusravi korral (vt lõik 4.2).

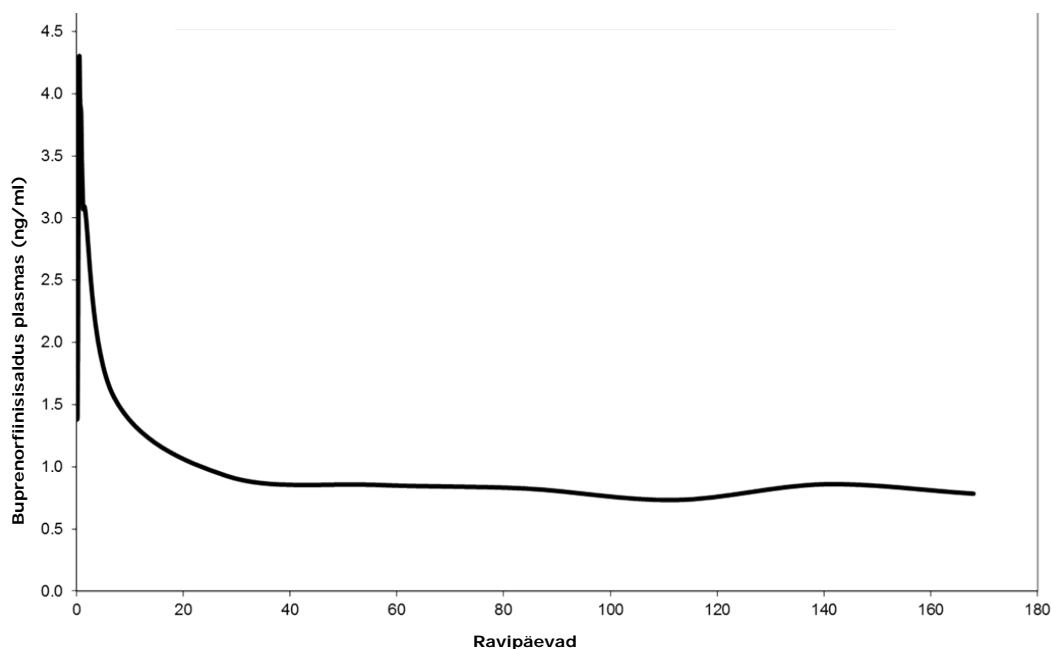
5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sixmo farmakokineetikat hinnati opioidisõltuvusega patsientidel, keda raviti Sixmoga uuringutes TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 ja PRO-811. Enne registreerumist lühiajalistesse uuringutesse PRO-805, PRO-806, PRO-810 ja TTP-400-02-01 olid patsiendid varem ravi mittesaanud, mõõduka kuni raske opioidisõltuvusega täiskasvanud. Enamikul patsientidest oli herooin peamine kasutatav opioid. Pärast Sixmo implantaadi sisestamist täheldati esmast buprenorfiini tippkontsentratsiooni ja mediaan T_{max} ilmnis 12 tundi pärast sisestamist. Pärast esmast buprenorfiini tippkontsentratsiooni vähenes buprenorfiini kontsentratsioon plasmas aeglaselt ja buprenorfiini püsikontsentratsioon plasmas saavutati ligikaudu 4. nädalaks. Buprenorfiini keskmised tasakaalukontsentratsioonid plasmas olid kõigis kliinilistes uuringutes sarnased, ligikaudu 0,5...1 ng/ml (4 implantaadiga annuse korral) ja need püsisid 24-nädalase raviperioodi jooksul ligikaudu 20 nädalat (4. nädalast kuni 24. nädalani). Tasakaalukontsentratsiooni korral täheldati buprenorfiini kontsentratsioonide väikest vähenemist ka vahemikus 4. nädalast kuni 24. nädalani. Üldiselt olid kontsentratsioonid võrreldavad buprenorfiini minimaalse kontsentratsiooniga keelealuse buprenorfiini annuse 8 mg ööpäevas puhul.

Joonisel 3 on kirjeldatud buprenorfiini kontsentratsioone pärast Sixmot. Buprenorfiini keskmised kontsentratsioonid plasmas kuni 28 päevani põhinevad suhtelise biosaadavuse uuringu PRO-810 (kus toimus intensiivne farmakokineetika proovide võtmine) andmetel, kontsentratsioonid pärast 28. päeva põhinevad uuringute PRO-805, PRO-806, PRO-807 ja PRO-811 koondandmetel.

Joonis 3. Buprenorfiini kontsentratsioonid plasmas pärast Sixmo sisestamist (kontsentratsioonid kuni 28. päevani põhinevad uuringul PRO-810, kontsentratsioonid pärast 28. päeva põhinevad uuringutel PRO-805, PRO-806, PRO-807 ja PRO-811)



Jaotumine

Buprenorfiin seondub ligikaudu 96% ulatuses valkudega, peamiselt alfa- ja beetaglobuliiniga.

Biotransformatsioon

Buprenorfiin N-dealküülitakse peamiseks farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks norbuprenorfiiniks ja sellele järgneb glükuronidatsioon. Algselt leiti, et norbuprenorfiini moodustumine toimub CYP3A4 vahendusel, järgnevates uuringutes ilmnes ka CYP2C8 osalemine. Nii buprenorfiin kui ka norbuprenorfiin võivad läbida edasise glükuronidatsiooni uridiindifosfaadi (*uridine diphosphate*) UDP-glükuronosüültransferaaside vahendusel.

Eritumine

Buprenorfiini massitasakaalu uuringud näitasid radiomärgistuse täielikku eritumist uriiniga (30%) ja roojaga (69%), mis koguti kuni 11 päeva pärast manustamist. Kätte saadi peagu kogu annus buprenorfiini, norbuprenorfiini ja buprenorfiini kahe tuvastamata metaboliidi kujul. Uriinis oli enamik buprenorfiinist ja norbuprenorfiinist konjugeeritud (buprenorfiin: 1% vaba ja 9,4% konjugeeritud; norbuprenorfiin: 2,7% vaba ja 11% konjugeeritud). Roojas olid peaaegu kogu buprenorfiin ja norbuprenorfiin vabad (buprenorfiin: 33% vaba ja 5% konjugeeritud; norbuprenorfiin: 21% vaba ja 2% konjugeeritud).

Buprenorfiini keskmine plasmast eritumise poolväärtusaeg on vahemikus 24...48 tundi.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Maksakahjustuse toimet Sixmo farmakokineetikal ei ole uuritud.

Buprenorfiin metaboliseerub ulatuslikult maksas ja plasmakontsentratsioon leiti olevat suurenenud mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel.

Sixmo on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele.

Neerukahjustus

Renaalne eritumine moodustab suhteliselt väikese osa (ligikaudu 30%) buprenorfiini üldisest kliirensist ja buprenorfiini plasmakontsentratsioonid neerukahjustusega patsientidel ei suurenenud. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja Sixmo annust kohandada.

Eakad

Sixmo kliinilised uuringud ei hõlmanud üle 65-aastaseid patsiente, seega ei ole ravimi kasutamine selles populatsioonis soovitatav. Buprenorfiini ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel vanuses > 65 aastat ei ole tõestatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sixmo ja etüleenvinüülatsetaadist platseeboimplantaadi ekstraktidega tehtud genotoksilisuse standardanalüüsid olid negatiivsed. Kirjanduse andmed ei näidanud buprenorfiini genotoksilisi omadusi.

Põhinedes buprenorfiini kliinilisel kasutamisel, ei ole kartsinogeensuse kahtlust.

Puuduvad avaldatud andmed buprenorfiini võimaliku toime kohta meeste ja naiste fertiilsusele. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele.

Kui tiined rotid puutusid osmootiliste minipumpade kaudu kokku buprenorfiiniga alates tiinuse 7 päevast, vähenes emasloomadel toidu- ja veetarbimine tiinuse 7...20 päeval. Suremuse indeks suurenes oluliselt buprenorfiini rühmas. Suurenes resorptsioonijuhtude ja surnultsündide arv. Sündinud poegade kehakaal kaldus olema 1. sünnijärgsel päeval väiksem võrreldes kontrollrühmaga. Ainult sünnieelsel perioodil buprenorfiiniga kokku puutunud poegade kehakaal oli sarnane kontrollrühmaga esimesel 3 sünnijärgsel nädalal. Kuid opioididega sünnijärgselt kokku puutunud poegade kehakaal vähenes oluliselt. Emasloomade kokkupuude buprenorfiiniga suurendas perinataalset suremust ja põhjustas vastündinud rottidel teatud arengutähiste hilinemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etüleenvinüülatsetaadi kopolümeer

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks implantaat on pakitud eraldi PET/LDPE/Al/LDPE lamineeritud kotikesse, millel on eemaldatav fooliumkate .

Implantaatide komplekt: 4 implantaati koos 1 aplikaatoriga

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutatud implantaat sisaldab olulise koguse jääkbuprenorfiini.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1369/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2019

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Sixmo turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusmaterjalide sisu ja vormi, sh teabe edastamise vahendid ning viisid ja muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus Sixmot turustatakse, läbivad kõik Sixmo subkutaanset (s.c) implantaati sisestama/eemaldama hakkavad arstid koolitusprogrammi, mille eesmärk on ennetada/minimeerida olulist tuvastatud implantaadi esiletungimise- / (spontaanse) väljasurumise riski, olulisi potentsiaalseid närvid või veresoonte kahjustamise riske sisestamis-/eemaldamisprotseduuri käigus, implantaadi (implantaadi osa) (asukoha muutumise ja) migratsiooni/kaotsimineku riski.

Ravimi omaduste kokkuvõttele lisanduv arstide koolitusprogramm peab hõlmama koolituslaide ja üksikasjalikku personaalset Sixmo sisestamise ja eemaldamise kirurgilise protseduuri etappide praktilist esitlust. Samuti tuleb arste teavitada protseduuri riskidest ja tüsistustest (st implantaadi migratsioonist, esiletungimisest, väljasurumisest ja närvikahjustusest).

Samuti tagab müügiloa hoidja, et kõigis liikmesriikides, kus Sixmot turustatakse, saab iga patsient, kellele s.c implantaat määratakse, raviarstilt pakendi infolehe ja (rahakotti mahtuva) patsiendi teabekaardi, mida tuleb Sixmoga ravi ajal endaga kogu aeg kaasas kanda ja esitada teistele tervishoiutöötajatele enne mis tahes meditsiinilist raviprotseduuri / sekkumist. Patsiendi teabekaart peab sisaldama järgmist teavet:

- kaardi omanik kasutab Sixmot (ainult buprenorfiini sisaldavat opioidisõltuvuse ravimit, mis on õlavarre siseküljel olev s.c implantaat);
 - implantaadi sisestamise ja kuue kuu pärast eemaldamise kuupäev(ad);
 - raviarsti nimi ja kontaktandmed;
 - Sixmo raviga seotud ohutusprobleemid (st potentsiaalselt eluohtlikud koostoimed muude samaaegsete ravidega).
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
MOLTeNI-2019-01– retrospektiivne ja prospektiivne, vaatlev (mittesekkuv), turuletulekujärgne ohutuse kohortuuring rutiinse kliinilise ravi käigus buprenorfiini implantaatide (Sixmo) purunemise ja sisestamise/eemaldamisega seotud tüsistuste esinemissageduse hindamiseks	2026. a 4. kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp (komplekt)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sixmo 74,2 mg implantaat
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks implantaat sisaldab buprenorfiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,2 mg buprenorfiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka etüleenvinüülatsetaadi kopolümeeri

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Implantaat

4 implantaati
1 ühekordselt kasutatav aplikaator

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1369/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sixmo 74,2 mg implantaat
buprenorfiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks implantaat sisaldab buprenorfiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,2 mg buprenorfiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab ka etüleenvinüülatsetaadi kopolümeeri

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 implantaat

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1369/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PATSIENDI TEABEKAART

Patsiendi teabekaart

- Selle kaardi omanik kasutab ainult buprenorfiini sisaldavat opioidisõltuvuse ravimit Sixmo.
- Implantaadid asuvad õlavarre siseküljel naha all.
- Kandke seda kaarti ravi ajal alati endaga kaasas.
- Näidake seda kaarti oma arstile, hambaarstile või kirurgile enne iga ravi või kirurgilist operatsiooni.
- Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni ebatavaline sümptom, nt hingamisprobleemid, peavigastus, rõhu suurenemine peas.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sixmo 74,2 mg implantaat
buprenorfiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Kohaliku esindaja kontaktandmed

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Raviarst (nimi/kontaktandmed)

Patsiendi nimi:

TEAVE PROTSEDUURI KOHTA

Sisestamise kuupäev:

Eemaldamise kuupäev 6 kuu pärast:

Implantaadi asukoht: (õlavars: parem/vasak)

OLULINE TEAVE

Üks implantaat sisaldab buprenorfiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,2 mg buprenorfiinile .

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Sixmo 74,2 mg implantaat buprenorfiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sixmo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sixmo kasutamist
3. Kuidas Sixmot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sixmot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sixmo ja milleks seda kasutatakse

Sixmo sisaldab toimeainet buprenorfiini, mis on teatud tüüpi opioidravim. Seda kasutatakse opioidisõltuvuse raviks täiskasvanutel, kes saavad lisaks meditsiinilist, sotsiaalset ja psühholoogilist tuge.

2. Mida on vaja teada enne Sixmo kasutamist

Ärge kasutage Sixmot:

- kui olete buprenorfiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on rasked hingamisprobleemid,
- kui teie maksatalitus on tõsiselt vähenenud,
- kui teil on äge alkoholism või alkoholist võõrutamise tõttu tekkinud alkoholideliirium,
- kui te kasutate alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks naltreksooni või nalmefeeni,
- kui teil on haavaparanemise ajal moodustunud suuremal hulgal armkude.

Sixmot ei tohi paigaldada patsientidele, keda ei saa uurida magnetresonantstomograafia (MRT) uuringuga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sixmo kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- astma või muud hingamisprobleemid,
- kerged või mõõdukad maksaprobleemid,
- neerutalitluse vähenemine,
- peavigastus või muud asjaolud, mille korral võib rõhk peas suureneda, kuna opioidid võivad põhjustada tserebrospinaalvedeliku (aju ja seljaaju ümbritsev vedelik) rõhu tõusu,
- krambihood anamneesis,

- madal vererõhk,
 - suurenenud eesnääre või kitsenenud kusiti,
 - kilpnäärme alatalitus,
 - neerupealiste talitluse vähenemine, nt Addisoni haigus,
 - sapiteede ebanormaalne talitus,
 - üldine nõrkus ja halb tervis või kui olete eakas,
 - anamneesis sidekoe haigus, nt sklerodermia, kuna see võib raskendada implantaatide eemaldamist,
 - anamneesis korduv metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'e infektsioon (MRSA),
 - depressioon või muu seisund, mida ravitakse antidepressantidega.
- Nende ravimite kasutamine koos ravimiga Sixmo võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Sixmo“).

Olulised aspektid, millega ravi ajal arvestada

- **Unisus** võib esineda eriti esimesel nädalal pärast sisestamist. Vt lõik „Autojuhtimine ja masinatega töötamine“.
- Arst peab kontrollima **sisestamiskohta** infektsioonide ja haavaprobleemide suhtes:
 - üks nädal pärast implantaadi sisestamist ja
 - seejärel vähemalt üks kord kuus.
- Implantaadi **sisestamis- või eemaldamiskohas** võib tekkida **infektsioon**. Implantaatide või sisestamiskoha liigne puudutamine vahetult pärast sisestamist võib suurendada infektsioonivõimalust. Teatage kohe oma arstile, kui teil ilmnevad sisestamis- või eemaldamiskohas mis tahes infektsiooninähud (nt punetus või põletik).
- Valesti sisestamise korral või infektsiooni tagajärjel **võib implantaat** pärast paigaldamist käsivarrest **välja ulatuda**. Sellisel juhul ärge proovige ise implantaati eemaldada, kuna see võib olla väga ohtlik, ja pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Kui implantaat tuleb sisestamiskohast välja**, toimige järgmiselt:
 - leppige kokku visiit implantaadi sisestanud arsti juurde nii pea kui võimalik;
 - pange implantaat kaanega klaaspurki. Hoidke seda ohutus, teistele inimestele, eriti lastele kättesaamatus kohas. Võtke see kaasa visiidile sisestamise teinud arsti juurde, et kontrollida, kas terve implantaat on väljutunud.

Tähelepanu! Buprenorfiin võib põhjustada rasket, surmaga lõppeda võivat hingamisdepressiooni (õhupuudus või hingamise peatumine) lastel, kes sellega juhuslikult kokku puutuvad.

 - arst jälgib teid, kuni implantaat on välja vahetatud, ja hindab võimalike võõrutussümptomite suhtes.
- **Vältige implantaatide liigutamist** naha all või kehakaalu olulist suurenemist pärast Sixmo sisestamist, sest see võib teha implantaatide asukoha määramise keeruliseks.
- **Väärkasutamine ja kuritarvitamine:** Buprenorfiini kuritarvitamine võib lõppeda üleannustamise ja surmaga. Risk suureneb alkoholi või muude ainete täiendaval kasutamisel.
- See ravim võib põhjustada **sõltuvust**, kuid vähemal määral kui muud ained, nt morfiin. Kui te lõpetate Sixmo ravi, jälgib arst teid **võõrutussümptomite** (nt higistamine, kuuma- ja külmatunne) suhtes.
- Buprenorfiiniga ravimisel on teatatud mitmetest surmajuhtudest **hingamisdepressiooni** tõttu. Eriti ilmneb see juhul, kui täiendavalt kasutatakse alkoholi, muid opioide või teatud ravimeid, mis rahustavad, uinutavad või lõõgastavad lihaseid. Buprenorfiini võib põhjustada surmaga lõppevaid hingamisprobleeme sõltuvust mitteomavatel inimestel ja lastel. Sixmot tuleb kasutada ettevaatusega astma ja muude hingamisprobleemidega patsientidel.
- Buprenorfiini kasutamise ajal on teatatud **maksakahjustusest**, sh maksapuudulikkusest. See võib olla tingitud olemasolevast vähenenud maksatalitlusest ja jätkuvast süstitavate ravimite kasutamisest. Maksaprobleemide kahtlustamisel teeb arst teile analüüsi, et otsustada, kas ravi tuleb lõpetada.
- Sixmo kasutamise ajal võib tekkida olukordi, kui te vajavate **valuravi** või **tuimastust**. Neil juhtudel pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ained nagu buprenorfiin võivad põhjustada **pupillide kitsenemist, muuta teadvust** või seda, kuidas te **valu tunnete**.

- Ained nagu buprenorfiin tekitada põhjustada ootamatut **vererõhu** langust, põhjustades kiirel püstitõusmisel peapööritust.

Lapsed ja noorukid

Sixmo ei ole soovitatav alla 18-aastastele lastele.

Üle 65-aastastased patsiendid

Sixmo ei ole soovitatav üle 65-aastastele patsientidele.

Muud ravimid ja Sixmo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage seda ravimit ja teatage oma arstile, kui te kasutate sõltuvuse raviks selliseid ravimeid nagu:

- naltreksoon,
 - nalmefeen.
- Need ravimid võivad blokeerida buprenorfiini toimet ja ootamatult esile kutsuda pikaajalisi ägedaid võõrutusnähte (vt ka lõik 2 „Ärge kasutage Sixmot”).

Sixmo kasutamisel **teavitage oma arsti**, enne kui hakkate kasutama järgmisi ravimeid:

- bensodiasepiinid (kasutatakse rahustamiseks, uinutamiseks või lihaste lõõgastamiseks), nagu diasepaam, temasepaam või alprasolaam. See kombinatsioon võib lõppeda surmaga hingamisdepressiooni tagajärjel. Seetõttu kasutage neid ravimeid Sixmoga ravi ajal ainult arsti ettekirjutusel ja määratud annuses;
- gabapentinoideid (kasutatakse epilepsia või neuropaatilise valu raviks): gabapentiin või pregabaliin. Gabapentinoide üleannustamine võib põhjustada surma, sest mõlemad ravimid võivad põhjustada väga aeglast ja pinnapealset hingamist (hingamisdepressioon). Peate kasutama arsti määratud annust;
- muud ravimid, mis võivad põhjustada unisust, vähendada erksust ja muuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise ohtlikuks:
 - muud opioidid, nt metadoon, teatud valuvaigistid ja köha pärssivad ravimid;
 - antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks);
 - antihistamiinid (kasutatakse allergiliste reaktsioonide, unehäirete või külmetuse ravimiseks või iivelduse ja oksendamise ennetamiseks);
 - barbituraadid (kasutatakse epilepsia ravimiseks või rahustamiseks), nt fenobarbitaal või sekobarbitaal;
 - teatud anksiolüütikumid peale bensodiasepiinide (kasutatakse ärevuse ravimiseks);
 - neuroleptikumid (rahustava toimega ravimid psüühika- või ärevushäirete raviks);
 - klonidiin (kõrge vererõhu ja kõrge silmarõhu ravimiseks);
- opioidid valuvaigistid, nagu morfiin. Need ravimid ei pruugi Sixmoga kooskasutamisel korralikult toimida ja võivad suurendada üleannustamise riski;
- ravimid, mis võivad suurendada selle ravimi toimet:
 - retroviirusvastased ravimid (kasutatakse HIV-nakkuste raviks), nagu ritonaviir, nelfinaviir, amprenaviir, fosamprenaviir;
 - teatud seenevastased ravimid (kasutatakse seennakkuste, nt soori raviks), nagu ketokonasool, itrakonasool, flukonasool;
 - makroliidantibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks), nagu klaritromütsiini, erütromütsiini, troleandomütsiini;
 - nefasodoon (depressiooniravim);
 - kõrge vererõhu ja südamehäirete ravimiseks kasutatavad ravimid, nagu verapamiili, diltiaseemi, amiodaroon;
 - aprepitant (ravim iivelduse ja oksendamise ennetamiseks);

- monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (kasutatakse depressiooni või Parkinsoni tõve ravimiseks), nagu fenelisiin, isokarboksasiid, iproniasiid ja tranüültsüpromiin;
- ravimid, mis võivad vähendada selle ravimi toimet:
 - epilepsia ja muude haiguste ravimiseks kasutatavad ravimid, nagu fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin;
 - rifampitsiin (tuberkuloosi või teatud muude infektsioonide ravimiseks kasutatav ravim);
- antidepressandid, nt moklobemiid, tranüültsüpromiin, tsitalopraam, estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, duloksetiin, venlafaksiin, amitriptüliin, doksepiin või trimipramiin. Need ravimid võivad tekitada ravimiga Sixmo koostoimeid ja teil võivad esineda sellised sümptomid nagu lihaste, sh silma liigutavate lihaste tahtmatud korrapärased kokkutõmbed, ärritus, hallutsinatsioonid, kooma, liighigistamine, värin, võimendunud refleksid, suurenenud lihasepinge, kehatemperatuur üle 38 °C. Kui teil esineb selliseid sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.

Sixmo koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Ärge tarvitage Sixmoga ravi ajal alkoholi, sest see suurendab rahustavat toimet (vt ka lõik 2, „Olulised aspektid, millega ravi ajal arvestada“).
- Võimalike kõrvaltoimete vältimiseks ärge jooge greibimahla.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- **Rasedus**
Sixmot ei soovitata kasutada raseduse ajal ega rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutataval fertiilses eas naistel.
Kasutamisel raseduse ajal, eriti raseduse hilises faasis, võib buprenorfiin põhjustada vastsündinule võõrutussümptomeid, sh hingamisprobleeme. Need võivad ilmneda mitu päeva pärast sündi.
- **Imetamine**
Ärge toitke last rinnaga Sixmoga ravi ajal, sest buprenorfiin eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Buprenorfiin võib vähendada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet, eriti esimese 24...48 tunni kuni ühe nädala jooksul pärast implantaadi sisestamist. Võite tunda peapööritust, unisust ja tähelepanu hajumist.

Ärge tegelege ohtlike tegevustega, kui te ei ole kindel, kas Sixmo vähendab teie suutlikkust nendega tegeleda.

3. Kuidas Sixmot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Sixmo implantaadid peab sisestama, eemaldama ja patsiente peab jälgima tervishoiutöötaja, kelle jaoks see protseduur on tuttav ja kellel on kogemus opioidisõltuvuse ravis.

Enne Sixmo implantaatide manustamist

Te peate saama buprenorfiini kindlat annust vahemikus 2...8 mg ööpäevas, mida manustatakse keele alla. See peab kestma vähemalt 30 päeva ja selle peab määrama teie arst.

Buprenorfiini manustamine keele alla lõpetatakse 12...24 tundi enne Sixmo implantaatide sisestamist.

Ravi Sixmo implantaatidega

Üks annus koosneb **4 implantaadist**.

Enne Sixmo sisestamist teeb arst teile piirkonna tuimastamiseks kohaliku tuimastuse. Seejärel sisestatakse implantaadid naha alla õlavarre siseküljele.

Pärast implantaatide sisestamist katab arst sisestamiskoha verevalumi vältimiseks steriilse marlilapi ja rõhksidemega. Võite rõhksideme eemaldada 24 tunni pärast ja plaastri viie päeva pärast. Esimese 24 tunni jooksul ja hiljem vajaduse korral asetage käsivarrele iga kahe tunni tagant 40 minutiks jääkott.

Arst annab teile patsiendi teabekaardi, mis sisaldab järgmist teavet:

- sisestamiskoht ja kuupäev,
- hiliseim kuupäev, millal implantaat tuleb eemaldada.

Hoidke kaarti kindlas kohas, sest sellel olev teave võib lihtsustada eemaldamist.

Arst kontrollib sisestamiskohta üks nädal pärast implantaadi sisestamist ja seejärel vähemal üks kord kuus järgmiste nähtude suhtes:

- infektsioon või haavaparanemise probleemid,
- märgid selle kohta, et implantaat väljutub nahast.

Käige kõigil vajalikel arstivisiitidel. Teatage kohe oma arstile, kui arvate endal olevat infektsioon implantaatimiskohas või kui implantaat hakkab välja tulema.

Kui te tunnete, et vajate täiendavaid buprenorfiini annuseid, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Sixmo implantaatide eemaldamine

Sixmo implantaadid paigaldatakse **6 kuuks** ja tagavad buprenorfiini pideva manustamise. Arst peab need kuuenda kuu lõpus eemaldama.

Implantaate tohib eemaldada ainult protseduuri tundev arst. Kui implantaatide asukohta ei ole võimalik tuvastada, võib arst kasutada ultraheli või magnetresonantstomograafia (MRT) uuringut.

Pärast implantaatide eemaldamist katab arst eemaldamiskoha verevalumi vältimiseks steriilse marlilapi ja rõhksidemega. Võite rõhksideme eemaldada 24 tunni pärast ja plaastri viie päeva pärast. Esimese 24 tunni jooksul asetage käsivarrele iga kahe tunni tagant 40 minutiks jääkott ja hiljem vajaduse korral.

Kordusravi Sixmo implantaatidega

Pärast esimese 6-kuulise raviperioodi lõppu võidakse teile sisestada pärast vanade implantaatide eemaldamist uus komplekt Sixmo implantaate, soovitatavalt samal päeval. Uued implantaadid sisestatakse teise käsivarde.

Kui vana komplekti eemaldamise päeval uut implantaatide komplekti ei sisestata, siis: on soovitatav manustada keele alla buprenorfiini annuses 2...8 mg ööpäevas kuni kordusravi alustamiseni. See tuleb lõpetada 12...24 tundi enne implantaatide järgmise komplekti sisestamist.

Ärge jätke ühtegi arstivisiiti vahele.

Ärge lõpetage ravi ilma eelnevalt raviarstiga konsulteerimata. Kui soovite ravi Sixmoga lõpetada, küsige oma arstilt, kuidas seda teha. Ravi katkestamine võib põhjustada võõrutusnähte.

Kui te saate Sixmot rohkem kui ette nähtud

Mõnel juhul võib implantaatidest organismi imenduv annus olla suurem, kui te vajate. Üleannustamise sümptomite hulka kuuluvad:

- kitsenenud pupillid,
- sedatsioon,
- madal vererõhk,
- hingamisraskused, aeglane hingamine.

Halvimal juhul võivad selle tagajärjel tekkida hingamise seiskumine, südamepuudulikkus ja surm.

Teatage kohe oma arstile, kui ilmnevad eespool kirjeldatud sümptomid, või minge lähimasse haiglasse ja võtke see infoleht ja patsiendi teabekaart endaga kaasa. Ärge proovige implantaate ise eemaldada, sest see võib olla väga ohtlik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage kohe oma arstile või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda, kui teil tekivad sellised kõrvaltoimed nagu:

- valu käsivarres, mis meenutab krampi; käsivarre turse; naha punane või sinine toon; käsivarre nõrkus või liikumatus. Need võivad viidata verehüübele, mis on tingitud implantaadi ebaõigest sisestamisest;
- hingamisraskused või pearinglus; silmalaugude, näo, keele, huulte, kõri või käte turse; lööve või sügelus, eriti kogu kehal. Need võivad olla eluohtliku allergilise reaktsiooni nähud.

Muud kõrvaltoimed võivad ilmneda järgmiste esinemissagedustega.

Sage, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
- muud kõhu- ja seedimisprobleemid, hammaste kahjustus
- valu, nt kõhuvalu, luuvalu, lihasevalu, valu rindkeres, peavalu
- peapööritus, unisus
- unetus, ärevus, vaenulikkus, närvilisus
- vaimne seisund, mida iseloomustavad luulud ja irratsionaalsus
- kõrge vererõhk, südamelöökide tundmine
- minestamine
- laienenud pupillid
- kuumahood, verevalumid, veresoonte laienemine
- võõrutussündroom, nt higistamine, kuuma- ja külmatunne
- väsimus, külmavärinad, nõrkus, lihasetoonuse suurenemine
- infektsioon, nt viirusinfektsioon (nt gripp)
- köha, õhupuudus
- hingamisteede põletik kopsudes, kõri- või nina limakesta põletik
- suurenenud higistamine, halb enesetunne
- söögiisu vähenemine
- maksaensüümialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides
- reaktsioonid implanteerimiskohas
 - valu, sügelus
 - protseduurikoha reaktsioonid, nt valu sisestamiskohas
 - verevalumid, nahapunetus, armkoe moodustumine
 - verejooks

Aeg-ajalt, võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- suukuivus, kõhupuhitus, seedehäired, veri väljaheites
- migreen, värinad
- liigne unisus
- ebamugavustunne, nt torkimistunne, surin, sügelustunne
- teadvuse vähenemine
- unehäired, huvikaotus
- depressioon, eufooria
- seksuaalhuvi vähenemine, orgasmitunde vähenemine
- rahutus, erutus, erutuvus, ebanormaalsed mõtted
- sõltuvus
- puuetundlikkuse või tundlikkuse vähenemine
- palavik, külmatunne, ebamugavustunne
- turse, sh kudede turse käsivartes, jalgades või näos liigse vedeliku tagajärjel
- lihasekrampid, ebamugavustunne jäsemetes
- valu, mis mõjutab lihaseid ja luid, kaela, jäsemeid, liigeseid
- närimislihaste ja -liigeste valu ja talitlushäired, mida nimetatakse temporomandibulaarliigese sündroomiks
- hingamisdepressioon, haigutamine
- tselluliit, nahainfektsioon, paise
- kurgumandlitega seotud tüsistused
- lööve, mädavilliline lööve, nahakahjustus
- külm higi, nahakuivus
- väikesed verejooksud naha all
- muutused verepildis
 - ensüümide aktiivsuse suurenemine: aspartaadi aminotransferaas, gammaglutamüüli transferaas, vere laktaatdehüdrogenaas, lipaas, amülaas
 - ensüümide aktiivsuse vähenemine: leelisfosfataas
 - bikarbonaatide sisalduse suurenemine
 - bilirubiini (verepigmenti lagunemise tagajärjel tekkiv kollane aine) sisalduse suurenemine
 - glükoosisisalduse suurenemine
 - kolesteroolisisalduse vähenemine
 - hematokriti (vererakkude osakaal vere üldmahust) vähenemine
 - hemoglobiini (vere punaliblede pigment) sisalduse vähenemine, vere punaliblede keskmise hemoglobiinisalduse suurenemine
 - vere teatud valgeliblede (monotsüüdid, neutrofiilid) arvu suurenemine
 - rakkude arvu vähenemine: vereliistakud, vere punalibled, lümfotsüüdid
- normist erinev rakkude keskmine kogus
- kehakaalu suurenemine või vähenemine, sh kehakaalu ebaloomulik suurenemine
- dehüdratsioon, söögiisu suurenemine
- valulik menstruatsioon, erektsioonihäired
- eritis silmast, nägemise hägustumine, pisaravoolu häire
- südame väike löögisagedus, ebanormaalne südamerütm, mis algab südame kodadest
- urineerimiskõhklus, uriinipakitsus, urineerimine sageli ja väikeste koguste kaupa
- kuseteede infektsioon
- häbeme ja tupe seeninfektsioon
- lümfisõlmede haigus
- vere teatud valgeliblede (neutrofiilid) puudus
- tüsistus pärast protseduuri
- implantaadi (implantaatide) liikumine oma asukohast, purunemine või väljatulek
- suletud haava uuesti avanemine
- reaktsioonid implanteerimiskohas
 - infektsioon, sh haavainfektsioon
 - lööve, armkoe moodustumine

- paranemisprobleemid
- turses piirkond, mis sisaldab mäda

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [lisas V](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sixmot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi. Kui implantaat tuleb pärast paigaldamist välja, asetage implantaat kaanega klaaspurki ja hoidke seda teistest eemal (vt ka lõik 2).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sixmo sisaldab

- Toimeaine on buprenorfiin.
Üks implantaat sisaldab buprenorfiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 74,2 mg buprenorfiinile.
- Teine koostisosa on etüleenviniülatsetaadi kopolümeer.

Kuidas Sixmo välja näeb ja pakendi sisu

Sixmo on valge/valkjas kuni kahvatukollane vardakujuline implantaat, 26,5 mm pikk, läbimõõt 2,4 mm.

Sixmot turustatakse pappkarbis. See sisaldab nelja implantaati, mis on ühekaupa pakitud lamineeritud fooliumkotikestesse, ja ühte eraldi pakitud steriilset ühekordselt kasutatavat aplikaatorit.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva
Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Česká republika

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Sixmot tuleb sisestada ja eemaldada kohas, kus on võimalik sisestamine aseptilistes tingimustes ja kus patsient saab lamada selili. On soovitatav, et tervishoiutöötaja istub kogu sisestamisprotseduuri ajal, nii et sisestamiskoht ja nõela liikumine vahetult naha all oleksid selgelt nähtavad.

Protseduuri võib sooritada ainult tervishoiutöötaja, kes on saanud Sixmo sisestamise koolituse, kasutades ainult implantaadi aplikaatorit ja soovitatavat saadaolevat paikset tuimastit. Kõigi nelja implantaadi sisestamiseks kasutatakse ühte aplikaatorit. Sügavamale kui subkutaanselt sisestatud (sügav sisestamine) implantaadid ei pruugi olla palpeeritavad ja nende asukohta kindlakstegemine ja eemaldamine võib olla keeruline. Kui implantaadid on paigaldatud sügavale, võib tekkida neurovaskulaarne vigastus. Patsientide puhul, kes tulevad Sixmo jätkuravile, tuleb valmistuda sama visiidi ajal nii Sixmo eemaldamiseks kui ka sisestamiseks. Eemaldatud implantaat sisaldab olulises koguses järelejäänud buprenorfiini. Seda tuleb käsitseda piisava ettevaatusega ja hoolikalt ning see tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Olulised juhised õigeks sisestamiseks

Sixmo eduka kasutamise ja sellele järgneva eemaldamise alus on implantaatide nõuetekohane ja juhiste kohaselt hoolikalt teostatud subkutaanne sisestamine. Õigesti paigaldatud implantaadid on paigaldatud implantaadi aplikaatoriga õlavarre siseküljele vahetult naha alla ligikaudu 80...100 mm (8...10 cm) mediaalsest põndapealisest ülespoole kakspealihase ja kolmpealihase vahelisse vaku. Implantaadid tuleb paigaldada lehviku kujuliselt vähemalt 5 mm kaugusele sisselõikekohast ja need peavad olema pärast paigaldamist palpeeritavad. Mida lähemal implantaadid sisestamisel üksteisele on, seda lihtsam on neid eemaldada.

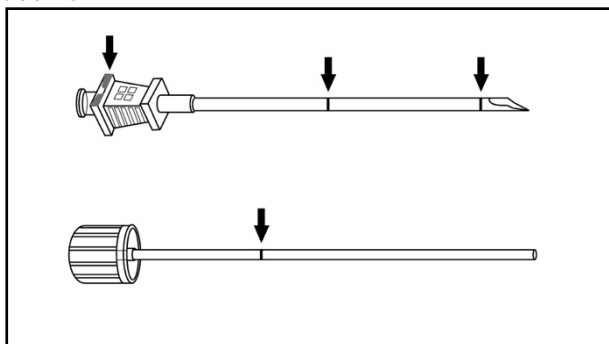
Vahendid Sixmo subkutaanseks sisestamiseks

Implantaadi sisestamiseks aseptilistes tingimustes on vaja järgmisi vahendeid:

- läbivaatuslaud, millel patsient saab lamada,
- steriilse kattelinaga kaetud instrumendilaud,
- piisav valgustus, nt pealamp,
- steriilne augustatud katteline,
- talgita steriilsed latekskindad,
- alkoholis niisutatud lapp,
- kirurgiline marker,
- antiseptiline lahus, nt kloorheksidiin,
- paikne tuimasti, nt 1% lidokaiin adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000,
- 5 ml süstal 25G × 1,5" nõelaga (0,5 × 38 mm)
- Adsoni ühe hambaga koepintsetid,
- #15 teraga skalpell,
- õhuke plaaster, ligikaudu 6 mm lai (haavasulgur),
- 100 × 100 mm steriilne marlilapp,
- plaastrid,
- rõhkside, ligikaudu 8 cm lai,
- haavaliim,
- 4 Sixmo implantaati,
- 1 implantaadi aplikaator.

Implantaadi aplikaator (ühekordselt kasutatav) ja selle osad on näidatud joonisel 1.

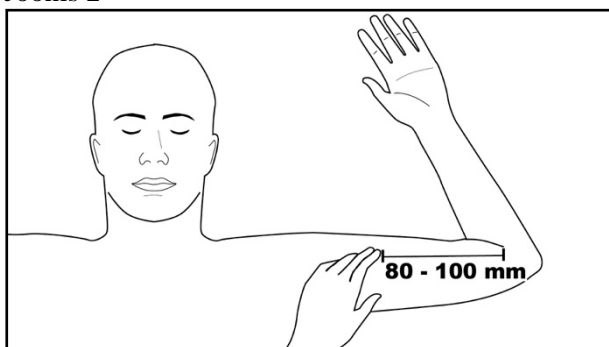
Joonis 1



Juhised Sixmo subkutaaneks sisestamiseks

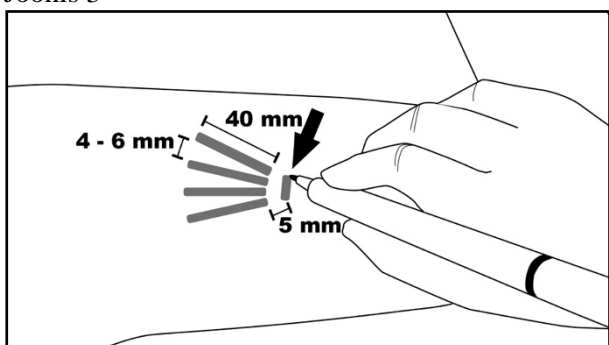
1. toiming. Patsient peab lamama selili, vajalik käsivars küünarnukist üles painutatud ja pööratud väljapoole, nii et käelaba on pea kõrval. Määrake kindlaks sisestamiskoht õlavarre siseküljel ligikaudu 80...100 mm (8...10 cm) mediaalsest põndapealisest ülevalpool kakspealihase ja kolmpealihase vahelises vaos. Paluge patsiendil kakspealihast lõdvestada, see võib lihtsustada sisestamiskoha tuvastamist (joonis 2).

Joonis 2



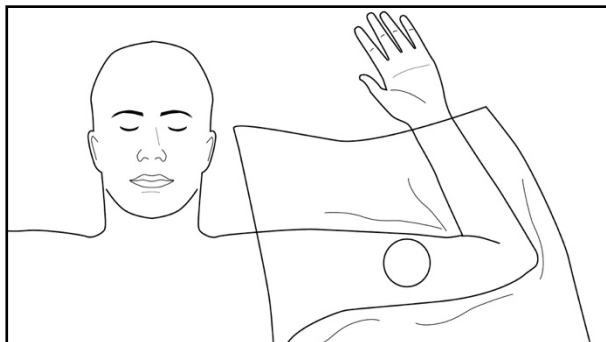
2. toiming. Puhastage sisestamiskoht alkoholisis immutatud lapiga. Märkige sisestamiskoht kirurgilise markeriga. Implantaadid sisestatakse väikese 2,5...3 mm subkutaanse sisselõike kaudu. Märkige iga implantaadi sisestamiseks kanalimärgid, tõmmates 4 joont, iga joon on 40 mm pikk. Implantaadid paigutatakse lehviku kujuliselt 4...6 mm üksteisest eemale, lehvik avaneb õlavarre suunas (joonis 3).

Joonis 3



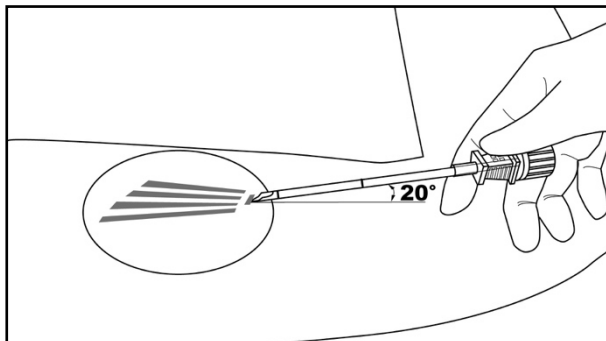
3. toiming. Tõmmake kätte steriilsed kindad ja kontrollige implantaadi aplikaatori toimimist, eemaldades obturaatori kanüülist ja seda uuesti lukustades. Puhastage sisestamiskoht antiseptilise lahusega, nt kloorheksidiiniga. Ärge tupsutage ega pühkige nahka kuivaks. Asetage steriilne augustatud katteline patsiendi käsivarrele (joonis 4). Tuimastage sisestamispiirkond sisestamiskohas ja piki kavandatud sisestamiskanaleid, süstides naha alla 5 ml 1% lidokaiini koos adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000. Pärast kontrollimist, kas tuimastus oli piisav ja toimib, tehke sisestamiskoha märgistus madal sisselõike pikkusega 2,5...3 mm.

Joonis 4



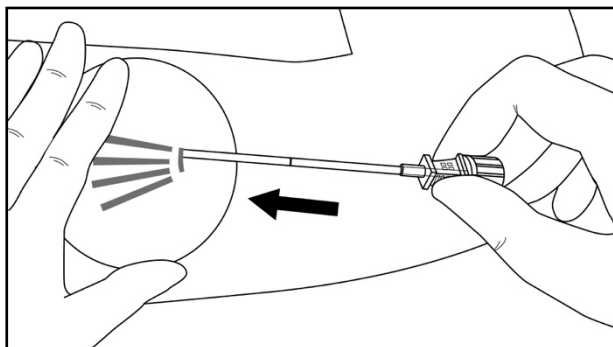
4. toiming. Tõstke sisselõike ava serv hammastatud pintsettidega üles. Rakendades nahale vastusurvet, sisestage ainult aplikaatori ots väikese nurga all (mitte üle 20 kraadi) naha alla (3...4 mm sügavusele naha alla), nii et kanüüli ülemise kaldotsa märgistus on ülevalpool ja nähtav ning obturaator täielikult kanüüli lukustatud (joonis 5).

Joonis 5



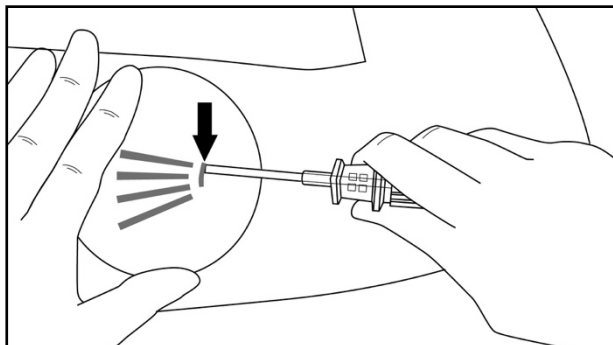
5. toiming. Laske aplikaator horisontaalasendisse, tõstke nahk aplikaatori otsaga üles, kuid hoidke kanüüli subkutaanses sidekoes (joonis 6).

Joonis 6

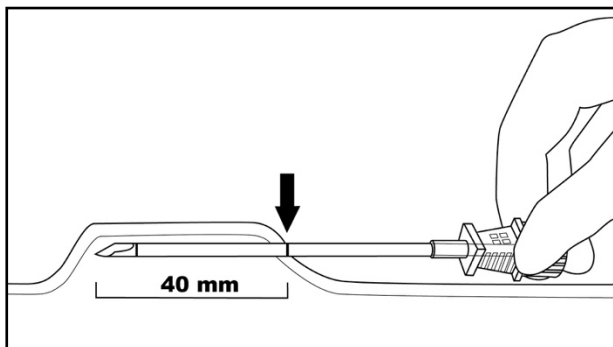


6. toiming. Samal ajal, kui te nõela otsaga tõstate nahka, lükake aplikaatorit subkutaanselt nahale joonistatud kanalimärkide järgi ettevaatlikult edasi. Lõpetage kohe, kui kanüüli olev proksimaalne märk on sisselõikeni jõudnud (joonised 7 ja 8).

Joonis 7

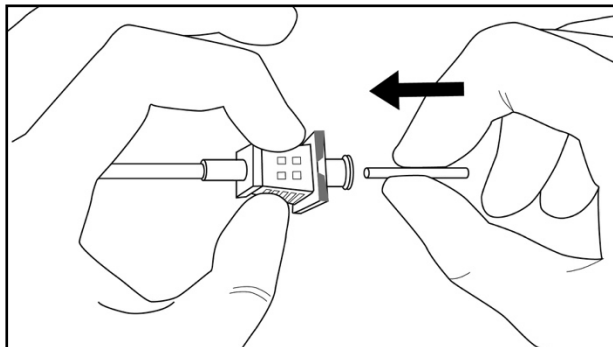


Joonis 8

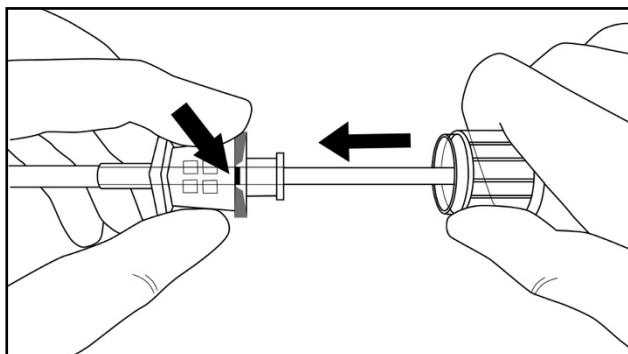


7. toiming. Hoides kanüüli oma kohal, avage obturaatori lukk ja eemaldage obturaator. Sisestage üks implantaat kanüüli (joonis 9), pange obturaator tagasi ja lükake obturaatorit ettevaatlikult ettepoole (peaksite tunda kerget vastupanu), kuni obturaatori märgistus on kohakuti kaldotsa märgistusega, mis näitab seda, et implantaat asub kanüüli otsas (joonis 10). **Ärge suruge obturaatoriga implantaati jõuga kanüüli otsast kaugemale.** Kui implantaat on korrektselt paigaldatud, peab sisselõike ja implantaadi vahele jääma vähemalt 5 mm.

Joonis 9

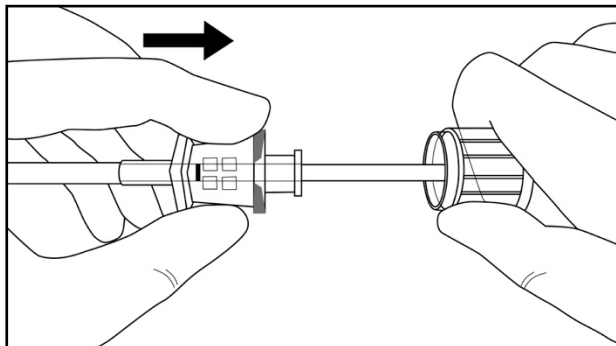


Joonis 10

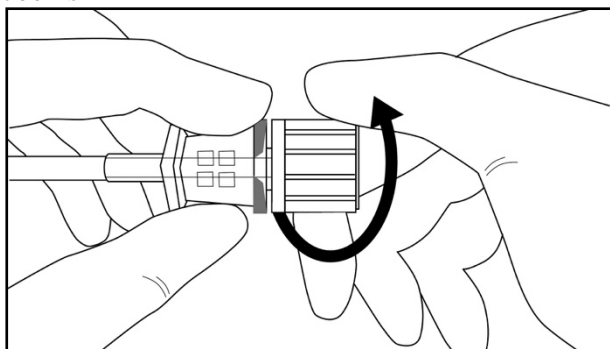


8. toiming. Hoides obturaatorit käsivarrel paigal, tõmmake kanüül piki obturaatorit välja, nii et implantaat jääb oma kohale (joonis 11). **Märkus. Ärge lükake obturaatorit.** Tõmmake kanüül välja, kuni selle keskosa on obturaatoriga vastakuti, seejärel pöörake obturaatorit päripäeva ja lukustage see kanüüli (joonis 12). Hoides kaldotsast, tõmmake aplikaator välja, kuni sisselõike avast on näha kanüüli distaalne märk (terav ots jääb naha alla).

Joonis 11

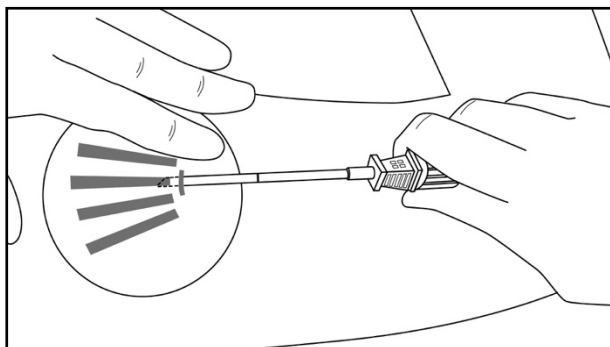


Joonis 12



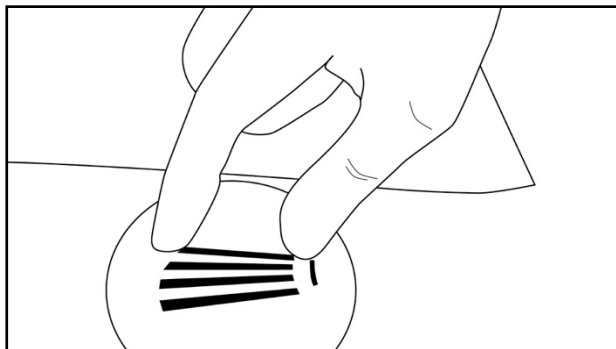
9. toiming. Suunake aplikaator järgmise kanali märgi suunas, samal ajal eelnevalt sisestatud implantaati oma nimetissõrmega teravast otsast eemal hoides (joonis 13). Ülejäänud kolme implantaadi sisestamiseks korrake 6. kuni 9. toimingut sama sisselõike kaudu.

Joonis 13



10. toiming. Kohe pärast sisestamist kontrollige palpeerides patsiendi käsivart, et kõik implantaadid (pikkus 26,5 mm) oleksid olemas, nagu näidatud joonisel 14. Kui te ei tunne katsudes kõiki implantaate või kahtlete nende olemasolus, kasutage implantaatide olemasolu kindlakstegemiseks muid meetodeid.

Joonis 14



11. toiming. Vajadusel suruge sisselõikekohale kuni viis minutit. Puhastage sisselõikekoht. Enne sisselõike sulgemist ligikaudu 6 mm laiuse plaastri (haavasulgur) kandke nahaservadele haavaliimi ja laske kuivada.

Asetage sisestamiskohale väike plaaster. Verevalumi tekke minimeerimiseks katke steriilse marlilapi ja rõhksidemega. Juhendage patsienti, et rõhksideme võib eemaldada 24 tunni pärast ja plaastri kolme kuni viie päeva pärast ning et esimese 24 tunni jooksul tuleb iga kahe tunni tagant asetada käsivarrele 40 minutiks jääkott ja hiljem vajaduse korral.

12. toiming. Täitke patsiendi teabekaart ja paluge see patsiendil alles hoida. Samuti skannige või sisestage implantaadi sisestamisprotseduuri andmed patsiendi haiguslukku. Juhendage patsienti, kuidas sisselõike koha eest nõuetekohaselt hoolitseda.

Juhised implantaatide asukoha kindlakstegemiseks enne nende eemaldamist

Kontrollige palpeerides implantaatide asukohta. **Palpeerides mitteleitavate implantaatide asukoht tuleb enne eemaldamist kindlaks teha.** Palpeerides mitteleitavate implantaatide korral tuleb nende eemaldamisel kasutada ultraheli (pärast nende asukoha kindlakstegemist). Asukoha määramiseks sobivad meetodid on kõrgsagedusega lineaarahelaanduriga ultraheli (10 MHz või suurema sagedusega) või kui ultraheli ei toimi, siis magnetresonantstomograafia (MRT). Sixmo implantaadid ei ole radiokontrastsed ja neid ei näe röntgeni ega kompuutertomograafiaga. Kindlasti ei soovitata teha uurimuslikku kirurgilist protseduuri ilma kõigi implantaatide täpset asukohta teadmata.

Vahendid Sixmo eemaldamiseks

Implantaadid tuleb eemaldada aseptilistes tingimustes ja vaja läheb järgmisi vahendeid:

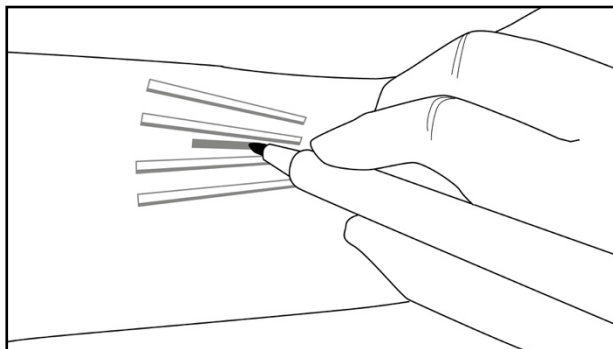
- läbivaatuslaud, millel patsient saab lamada,
- steriilse kattelinaga kaetud instrumendilaud,
- piisav valgustus, nt pealamp,
- steriilsed augustatud kattelinad,
- talgita steriilsed latekskindad,
- alkoholis niisutatud lapp,
- kirurgiline marker,
- antiseptiline lahus, nt kloorheksidiin,
- paikne tuimasti, nt 1% lidokaiin adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000,
- 5 ml süstal 25G × 1,5" nõelaga (0,5 × 38 mm)
- Adsoni ühe hambaga koepintsetid,
- käändotsaga pintsetid,
- kaks X-planti tüüpi klemmi (vasektoomia fikseerimisklemmi rõnga läbimõõduga 2,5 mm),
- lühikese teraga käärid (nn *iris*-tüüpi käärid),
- nõelahoidja,
- #15 teraga skalpell,
- steriilne joonlaud,
- 100 × 100 mm steriilne marlilapp,
- plaaster,

- rõhkside, ligikaudu 8 cm lai,
- haavaniidid, nt 4...0 Prolene™ FS-2 lõikava nõelaga (võivad olla imenduvad).

Juhised Sixmo eemaldamiseks

13. toiming. Patsient peab lamama selili, implantaatidega käsivars küünarnukist üles painutatud ja pööratud väljapoole, nii et käelaba on pea kõrval. Kontrollige palpeerides uuesti implantaatide asukohta. Enne naha märgistamist puhastage eemalduskoht alkoholiga immutatud lapiga. Märkige kirurgilise markeriga implantaatide asukoht ja sisselõike asukoht. Naha alla pääsemiseks tuleb teha sisselõige paralleelselt käsivarre teljega teise ja kolmanda implantaadi vahele (joonis 15).

Joonis 15

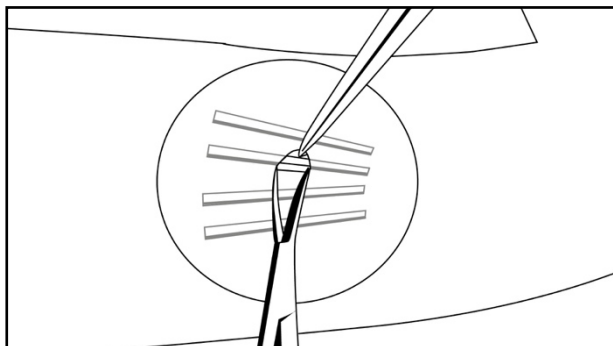


14. toiming. Tõmmake kätte steriilsed kindad. Kasutades aseptilist tehnikat, asetage vahendid instrumendilaual olevale steriilsele alale. Puhastage eemaldamiskoht antiseptilise lahusega, nt kloorheksidiiniga. Ärge tupsutage kuivaks ega pühkige ära. Asetage steriilne katteline patsiendi käsivarrele. Tuimastage sisselõikekoht ja implantaate sisaldav nahaalune piirkond (nt süstides 5...7 ml 1% lidokaiini koos adrenaliiniga suhtes 1 : 100 000).

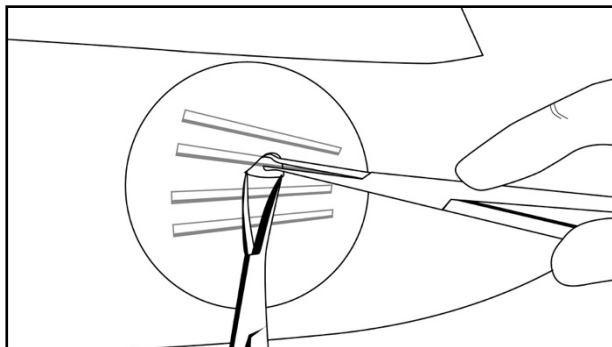
MÄRKUS. Veenduge, et süstikssite paikset tuimastit sügavale implantaatide keskele, see tõstab implantaate naha suunas ja lihtsustab implantaatide eemaldamist. Kui olete kindlaks teinud, et tuimastus on piisav ja toimiv, tehke skalpelliga 7...10 mm sisselõige paralleelselt käsivarre teljega teise ja kolmanda implantaadi vahele.

15. toiming. Võtke Adsoni ühe hambaga pintsettidega nahaservast ja eraldage nähtava implantaadi peal ja all olevad koed lühikese teraga käärde või käändotsaga pintsettidega (joonis 16). Haarake X-planti klemmi(de)ga implantaadi keskosast (joonis 17) ja tõmmake ettevaatlikult. Kui implantaat on mähkunud koesse või kui näete lohku, vabastage skalpelliga implantaat selle külge kinnitunud koest.

Joonis 16



Joonis 17



16. toiming. Pärast iga implantaadi eemaldamist veenduge, et kogu 26,5 mm pikkune implantaat on eemaldatud, mõõtes selle pikkust. Ülejäänud implantaatide eemaldamiseks korrake 15. ja 16. toimingut sama sisselõike kaudu. Sama tehnikat kasutatakse esileulatuvate või osaliselt väljutunud implantaatide eemaldamiseks. Kindlasti ei soovitata teha uurimuslikku kirurgilist protseduuri ilma kõigi implantaatide täpset asukohta teadmata.

17. toiming. Pärast kõigi implantaatide eemaldamist puhastage sisselõikekoht. Sulgege sisselõige õmblustega. Asetage sisselõikekohale plaaster. Hemostaasi tagamiseks kasutage steriilset marlilappi ja rakendage sisselõikekohale viie minuti jooksul nõrka survet. Verevalumi tekke minimeerimiseks katke steriilse marlilapi ja rõhksidemega. Juhendage patsienti, et rõhksideme võib eemaldada 24 tunni pärast ja plaastri kolme kuni viie päeva pärast. Andke patsiendile nõu, kuidas haava nõuetekohaselt aseptiliselt hooldada. Juhendage patsienti, et esimese 24 tunni jooksul tuleb iga kahe tunni tagant asetada käsivarrele 40 minutiks jääkott ja hiljem vajaduse korral. Leppige kokku visiit haavaniitide eemaldamiseks.

18. toiming. Kuna Sixmo implantaadid sisaldavad buprenorfiini, tuleb need hävitada kohalike nõuete kohaselt.

Kui implantaati (implantaate) või implantaadi osa (osi) eemaldamiskatse ajal ei eemaldata, tuleb patsiendile teha niipea kui võimalik piltuuring selle (nende) asukoha määramiseks ja sellele järgnev eemaldamiskatse tuleb teha samal päeval kui asukoha määramine. Kui asukoha määramist ja teist eemaldamiskatset ei tehta samal päeval kui esmast eemaldamiskatset, tuleb haav vahepealseks ajaks õmblustega sulgeda.