

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sixmo 74,2 mg impianto

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni impianto contiene buprenorfina cloridrato equivalente a 74,2 mg di buprenorfina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto

Impianto da bianco/biancastro a giallo chiaro, a forma di barra, lungo 26,5 mm e con diametro di 2,4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sixmo è indicato per la terapia sostitutiva nella dipendenza da oppioidi in pazienti adulti clinicamente stabili che necessitano di non più di 8 mg/die di buprenorfina sublinguale, nell'ambito di una terapia medica, sociale e psicologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere effettuata sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento della dipendenza/assuefazione da oppioidi. L'inserimento e la rimozione degli impianti devono essere effettuati da un medico con esperienza negli interventi di chirurgia minore e addestrato a effettuare la procedura di inserimento e rimozione. Durante il trattamento devono essere adottate precauzioni idonee, quali visite di follow-up da effettuare in base alle necessità individuali e al giudizio clinico del medico curante.

I pazienti precedentemente trattati con buprenorfina sublinguale o buprenorfina + naloxone sublinguali devono ricevere dosi stabili comprese tra 2 e 8 mg/die da almeno 30 giorni ed essere considerati clinicamente stabili dal medico curante.

Per determinare la stabilità clinica e l'idoneità al trattamento con Sixmo vanno tenuti in considerazione i seguenti fattori:

- periodo senza abuso di oppioidi
- stabilità dell'ambiente di vita
- partecipazione a un'attività/lavoro strutturato
- partecipazione costante alla terapia comportamentale/programma di sostegno reciproco raccomandati
- rispetto dei requisiti delle visite cliniche
- desiderio di abuso di oppioidi minimo o assente

- periodo senza episodi di ricovero ospedaliero (per questioni di assuefazione o salute mentale), pronto soccorso o interventi d'emergenza
- sistema di supporto sociale

Posologia

Sixmo deve essere usato soltanto in pazienti tolleranti agli oppioidi. Ogni dose consiste di quattro impianti per inserimento sottocutaneo sul lato interno del braccio.

Gli impianti sono destinati a rimanere in sede per 6 mesi di trattamento e rilasciano buprenorfina in modo continuativo. Essi vengono rimossi al termine del sesto mese.

Trattamento

La buprenorfina sublinguale deve essere interrotta da 12 a 24 ore prima dell'inserimento sottocutaneo degli impianti.

Criteri per l'uso di buprenorfina sublinguale supplementare

È possibile che un sottogruppo di pazienti richieda supplementi occasionali di buprenorfina sublinguale per il pieno controllo dei sintomi di astinenza e del desiderio impulsivo di oppioidi, ad es. in momenti di stress o crisi personali.

La somministrazione di dosi addizionali di buprenorfina sublinguale deve essere presa in considerazione dal medico curante se:

- il paziente manifesta sintomi di astinenza, ad es. sudorazione, lacrimazione, sbadigli, nausea, vomito, tachicardia, ipertensione, piloerezione, pupille dilatate;
- se il paziente riferisce l'uso di eroina, l'uso o il desiderio impulsivo di altri oppioidi e/o in presenza di campioni di urine positivi agli oppioidi

Sebbene alcuni pazienti possano occasionalmente avere bisogno di dosi supplementari di buprenorfina, non devono essere prescritti prodotti contenenti buprenorfina sublinguale per l'uso al bisogno. I pazienti che avvertono il bisogno di dosi supplementari devono invece essere tempestivamente visitati e valutati.

Criteri per l'interruzione del trattamento

Il medico curante deve prendere in considerazione la rimozione dell'impianto se:

- il paziente manifesta effetti indesiderati severi o intollerabili (inclusa una severa astinenza precipitata);
- compaiono segni di intossicazione o sovradosaggio (miosi, cianosi delle labbra, sedazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria);
- il paziente manifesta una mancanza di efficacia, evidenziata dalla persistenza dei sintomi di astinenza che rendono necessario un trattamento ripetuto con buprenorfina sublinguale

Interruzione

I pazienti che interrompono il trattamento con Sixmo devono tornare alla dose precedente di buprenorfina sublinguale entro 12-24 ore dopo la rimozione degli impianti (cioè alla dose dalla quale sono passati all'inizio del trattamento con Sixmo). Si ritiene che la dissociazione della buprenorfina dai recettori μ degli oppioidi richieda fino a diversi giorni dall'interruzione del trattamento con Sixmo, il che previene la comparsa di sintomi di astinenza immediatamente dopo la rimozione degli impianti.

Ripresa del trattamento

Se si desidera proseguire il trattamento al termine del primo ciclo di sei mesi, può essere utilizzato un nuovo set composto da 4 impianti per un ulteriore ciclo di sei mesi, dopo aver rimosso gli impianti precedenti. L'esperienza con un secondo ciclo di trattamento è limitata. Non vi è alcuna esperienza relativa a un nuovo impianto dopo i 12 mesi. Gli impianti devono essere inseriti sul lato interno dell'altro braccio, seguendo i passi descritti in basso per la scelta della sede di inserimento idonea.

Gli impianti per il trattamento ripetuto devono essere inseriti per via sottocutanea il prima possibile dopo la rimozione degli impianti precedenti, preferibilmente lo stesso giorno. Se gli impianti per il trattamento ripetuto non vengono inseriti il giorno della rimozione degli impianti precedenti, i soggetti

devono essere mantenuti con una dose fissa di 2-8 mg/die di buprenorfina sublinguale, secondo indicazione clinica, fino alla ripresa del trattamento. La buprenorfina sublinguale deve essere interrotta da 12 a 24 ore prima dell'inserimento di quattro impianti Sixmo.

Dopo un inserimento sottocutaneo in ogni braccio (per un totale di due cicli di trattamento), la maggior parte dei pazienti deve tornare alla precedente dose di buprenorfina sublinguale (cioè, alla dose dalla quale sono passati al trattamento con Sixmo) per la prosecuzione del trattamento. Non esistono dati prospettici per più di due cicli di trattamento con Sixmo e non vi è alcuna esperienza con un inserimento degli impianti in altre sedi del braccio, in sedi diverse dal braccio o in sedi già utilizzate.

Popolazioni particolari

Anziani

Gli studi clinici con Sixmo non hanno incluso pazienti di età superiore a 65 anni e, pertanto, l'uso del prodotto in questa popolazione non è raccomandato. L'efficacia e la sicurezza della buprenorfina in pazienti anziani di età > 65 anni non sono state stabilite. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Compromissione epatica

Poiché i livelli di buprenorfina non possono essere modificati durante il trattamento, Sixmo è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) devono essere monitorati per i segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio causati dall'aumento dei livelli di buprenorfina (miosi, cianosi delle labbra, sedazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria). I pazienti che manifestano compromissione epatica durante il trattamento con Sixmo devono essere monitorati per i segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio.

In presenza di sintomi di tossicità o sovradosaggio, occorre rimuovere gli impianti e passare a un medicinale che consenta di modificare la dose.

Compromissione renale

L'eliminazione renale svolge un ruolo relativamente limitato (circa 30%) nella clearance complessiva della buprenorfina e le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina non erano aumentate in pazienti con compromissione renale.

Non è necessaria alcuna modifica della dose di Sixmo nei pazienti con compromissione renale. Per l'uso in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) si raccomanda prudenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Sixmo nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Sixmo non deve essere usato nei bambini di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, in quanto non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Sixmo nei bambini dalla nascita a un'età inferiore a 12 anni per la terapia sostitutiva nella dipendenza da oppioidi, poiché essa non si verifica nella popolazione pediatrica specificata.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Preparativi per la manipolazione o la somministrazione del medicinale

- L'inserimento e la rimozione degli impianti devono avvenire in condizioni di asepsi.
- Il paziente deve poter assumere la posizione supina.
- Si raccomanda all'operatore sanitario di restare seduto per l'intera durata della procedura di inserimento, in modo che possa vedere chiaramente di lato la sede di inserimento e il movimento dell'ago sotto la cute. La procedura deve essere effettuata esclusivamente da un

operatore sanitario con esperienza negli interventi di chirurgia minore e addestrato all'inserimento di Sixmo, utilizzando esclusivamente l'applicatore per l'impianto e gli anestetici locali raccomandati.

- Per l'inserimento dei quattro impianti viene usato un unico applicatore.
- Ricordare che nella struttura sanitaria prevista per l'inserimento e la rimozione di Sixmo devono essere disponibili apparecchi ecografici e di risonanza magnetica per immagini (RMI).
- I pazienti con controindicazioni alla RMI non possono ricevere l'impianto.

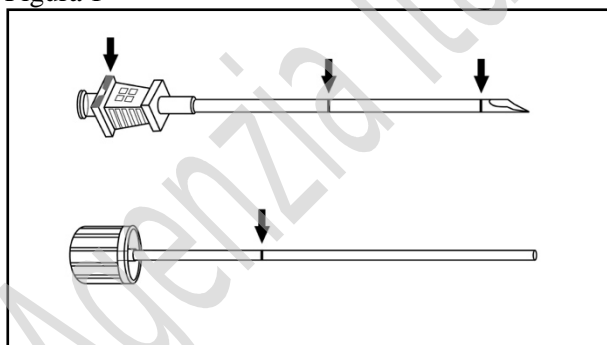
Attrezzature per l'inserimento sottocutaneo di Sixmo

Per l'inserimento dell'impianto in condizioni di asepsi sono necessarie le seguenti attrezzature:

- lettino da visita su cui far coricare il paziente
- supporto portastrumenti coperto con un telo sterile
- illuminazione adeguata, ad esempio lampada frontale
- telo fenestrato sterile
- guanti sterili in lattice senza talco
- tampone imbevuto d'alcool
- penna dermografica
- soluzione asettica, come clorexidina
- anestetico locale, come lidocaina all'1% con adrenalina 1:100 000
- siringa da 5 mL con ago da 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinza per tessuti di Adson monodentata
- bisturi con lama n. 15
- sottile strip adesiva larga circa 6 mm (strip a farfalla)
- garza sterile 100×100 mm
- bendaggi adesivi
- bendaggio compressivo largo circa 8 cm
- adesivo liquido
- 4 impianti Sixmo
- 1 applicatore per impianti

L'applicatore per impianti (monouso) e le sue parti sono riportati nella Figura 1.

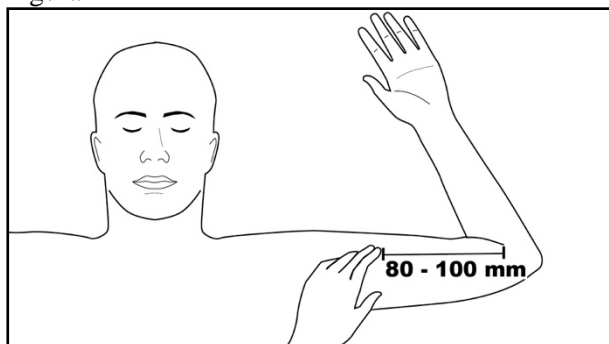
Figura 1



Istruzioni per l'inserimento sottocutaneo di Sixmo

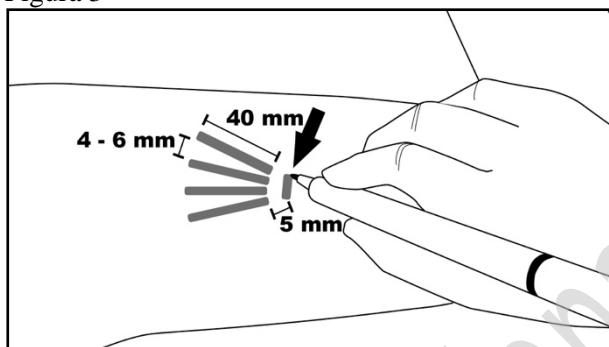
Passo 1: Il paziente deve trovarsi in posizione supina, con il braccio da trattare in flessione e rotazione esterna e la mano situata vicino al capo. Individuare la sede di inserimento sul lato interno del braccio, circa 80-100 mm (8-10 cm) sopra l'epicondilo mediale, nel solco situato tra i muscoli bicipite e tricipite. Per facilitare l'individuazione della sede corretta, chiedere al paziente di flettere il muscolo bicipite (Figura 2).

Figura 2



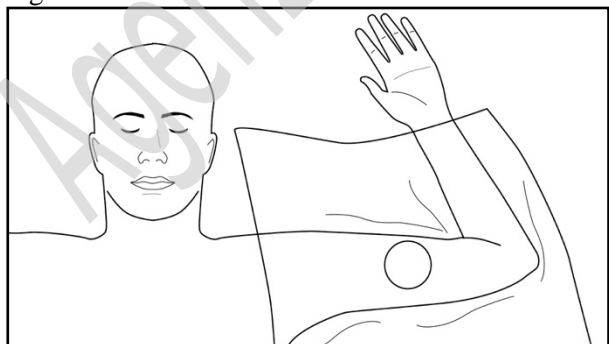
Passo 2: Pulire la sede di inserimento con un tampone imbevuto d'alcool. Contrassegnare la sede di inserimento con la penna dermografica. Gli impianti verranno inseriti attraverso una piccola incisione sottocutanea di 2,5-3 mm. Contrassegnare i canali di inserimento di ogni impianto tracciando 4 linee lunghe 40 mm ciascuna. Gli impianti verranno posizionati a ventaglio, a distanza di 4-6 mm l'uno dall'altro, con l'apertura del ventaglio rivolta verso la spalla (Figura 3).

Figura 3



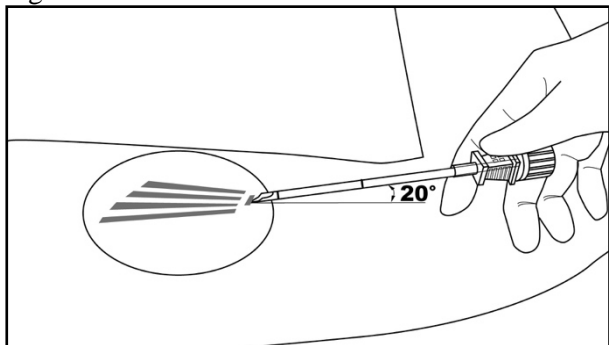
Passo 3: Indossare guanti sterili e controllare la funzione dell'applicatore per l'impianto rimuovendo e richiudendo l'otturatore della cannula. Pulire la sede di inserimento con una soluzione antisettica, ad esempio clorexidina. Non tamponare o strofinare per rimuovere la soluzione. Appoggiare il telo fenestrato sterile sul braccio del paziente (Figura 4). Anestetizzare l'area di inserimento in corrispondenza della sede di incisione e immediatamente sotto la cute, lungo i canali previsti per l'inserimento, iniettando 5 mL di lidocaina all'1% con adrenalina 1:100 000. Dopo aver verificato l'adeguatezza e l'efficacia dell'anestesia, praticare una piccola incisione lunga 2,5-3 mm in corrispondenza della marcatura della sede d'incisione.

Figura 4



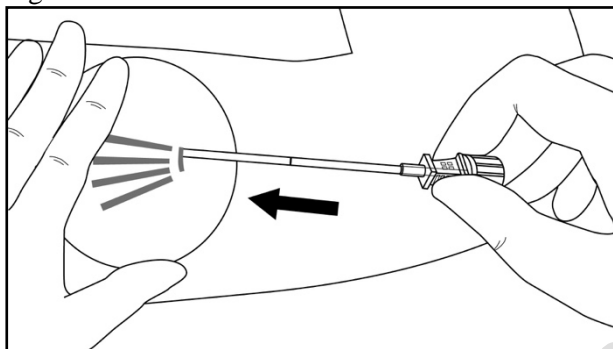
Passo 4: Sollevare i margini dell'incisione con la pinza dentata. Esercitando una controtrazione sulla cute, con un angolo ristretto (non superiore a 20 gradi), inserire soltanto la punta dell'applicatore nello spazio sottocutaneo (profondità di 3-4 mm sotto la cute), con la marcatura di arresto della smussatura della cannula rivolta verso l'alto e visibile e l'otturatore completamente bloccato nella cannula (Figura 5).

Figura 5



Passo 5: Portare l'applicatore in posizione orizzontale; sollevare la cute con la punta dell'applicatore, mantenendo la cannula nel tessuto connettivo sottocutaneo (Figura 6).

Figura 6



Passo 6: Mentre si solleva la cute, far avanzare delicatamente l'applicatore nel tessuto sottocutaneo lungo i canali tracciati sulla cute. Fermarsi immediatamente non appena la marcatura prossimale della cannula è scomparsa all'interno dell'incisione (Figure 7 e 8).

Figura 7

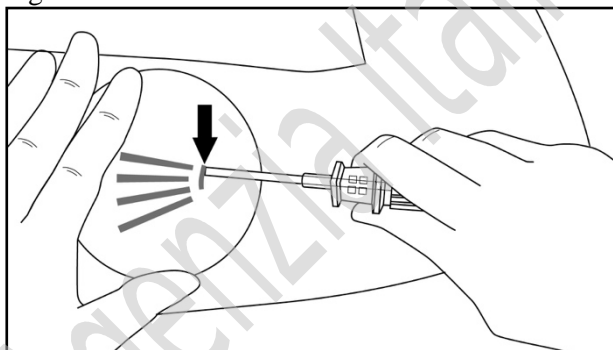
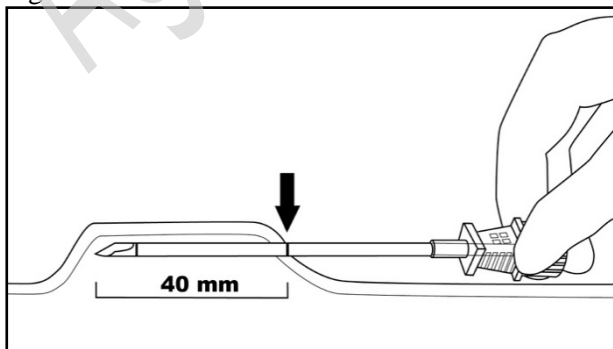


Figura 8



Passo 7: Mantenendo la cannula in sede, sbloccare e rimuovere l'otturatore. Inserire un impianto nella

cannula (Figura 9), reinserire l'otturatore e spingerlo delicatamente in avanti (si deve avvertire una leggera resistenza) fino a che la linea di arresto dell'otturatore non si trovi allo stesso livello della marcatura di arresto della smussatura, il che indica che l'impianto si trova all'apice della cannula (Figura 10). **Non forzare l'impianto oltre l'estremità della cannula con l'otturatore.** L'impianto è posizionato correttamente quando si trova a una distanza di almeno 5 mm dall'incisione.

Figura 9

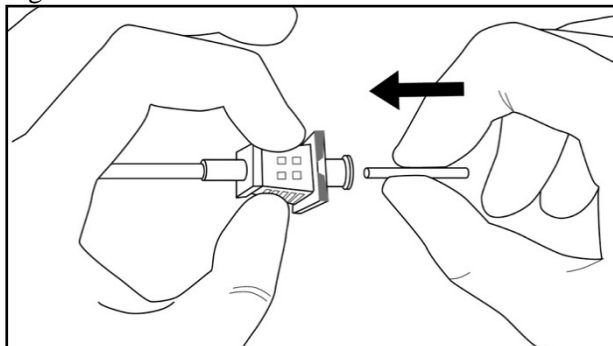
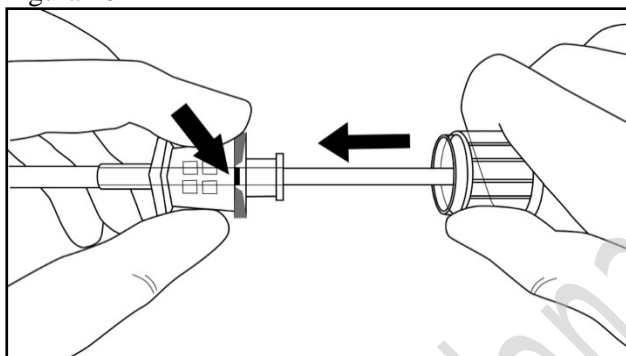


Figura 10



Passo 8: Mantenendo l'otturatore in sede sul braccio, retrarre la cannula lungo l'otturatore, lasciando l'impianto in sede (Figura 11). **Nota: non spingere l'otturatore.** Retrarre la cannula fino ad allineare il raccordo con l'otturatore, quindi ruotare l'otturatore in senso orario per fissarlo sulla cannula (Figura 12). Retrarre l'applicatore, con la smussatura rivolta verso l'alto, fino a far apparire la marcatura distale della cannula nell'apertura dell'incisione (la punta tagliente rimane nello spazio sottocutaneo).

Figura 11

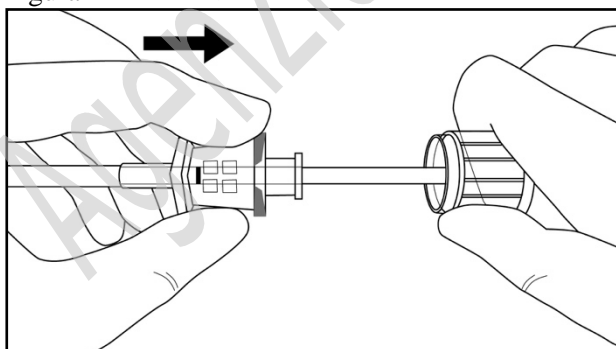
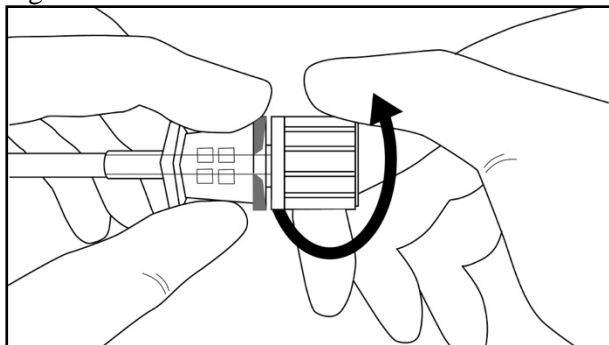
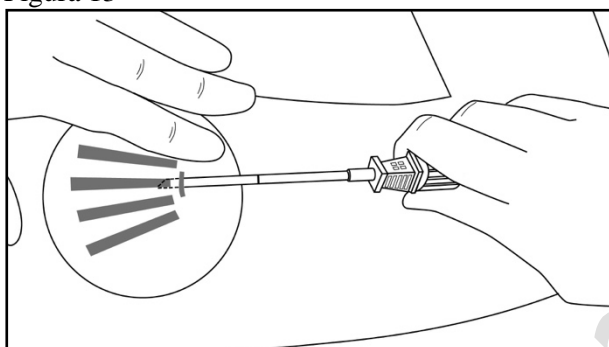


Figura 12



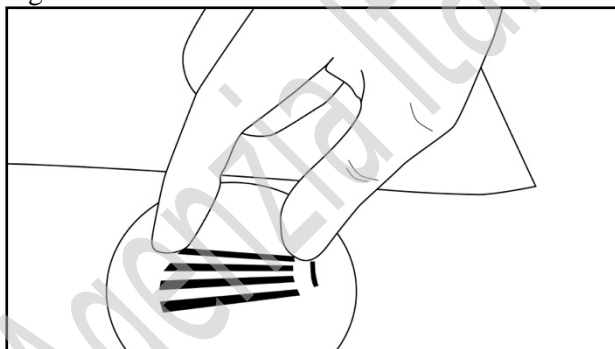
Passo 9: Dirigere l'applicatore verso la marcatura del canale successivo stabilizzando con l'indice l'impianto appena inserito, in direzione opposta alla punta tagliente (Figura 13). Seguire i passi da 6 a 9 per l'inserimento dei tre impianti rimanenti attraverso la stessa incisione.

Figura 13



Passo 10: Verificare la presenza di ogni impianto (lungo 26,5 mm) palpando il braccio del paziente immediatamente dopo l'inserimento, come mostrato nella Figura 14. Se non è possibile palpare tutti e quattro gli impianti o in caso di dubbi, adottare altri metodi per confermarne la presenza.

Figura 14



Passo 11: Premere sulla sede d'incisione per circa cinque minuti, se necessario. Pulire la sede d'incisione. Applicare l'adesivo liquido sui lembi cutanei e lasciar asciugare prima di chiudere l'incisione con la sottile strip adesiva larga circa 6 mm (strip a farfalla). Applicare un piccolo bendaggio adesivo sulla sede di inserimento. Applicare un bendaggio compressivo con garza sterile per ridurre l'ematoma. Informare il paziente che il bendaggio compressivo può essere rimosso dopo 24 ore e il bendaggio adesivo dopo tre-cinque giorni, e che deve applicare una borsa di ghiaccio sul braccio ogni due ore, per 40 minuti, nelle prime 24 ore, e successivamente secondo necessità.

Passo 12: Compilare la scheda di allerta per il paziente e consegnarla al paziente. Inoltre, scannerizzare o inserire i dati relativi alla procedura d'impianto nella documentazione medica del paziente. Istruire il paziente in merito alla cura corretta della sede di inserimento.

Istruzioni per la localizzazione degli impianti prima della rimozione

Verificare la posizione degli impianti mediante palpazione. **Gli impianti non palpabili devono essere localizzati prima di tentarne la rimozione.** In caso di impianti non palpabili, rimuoverli sotto controllo ecografico (dopo averli localizzati). I metodi idonei a localizzare gli impianti comprendono l'ecografia con trasduttore linear array ad alta frequenza (10 MHz o superiore) o, se l'ecografia non è sufficiente, la risonanza magnetica per immagini (RMI). Gli impianti Sixmo non sono radiopachi e non sono visibili alla radiografia o alla TC. Si sconsiglia vivamente la chirurgia esplorativa senza conferma della localizzazione esatta di tutti gli impianti (vedere paragrafo 4.4).

Attrezzature per la rimozione di Sixmo

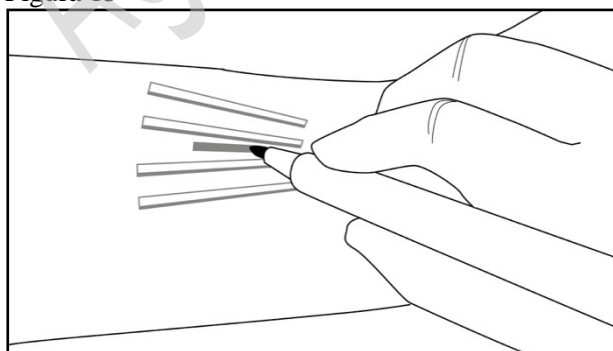
Gli impianti devono essere rimossi in condizioni di asepsi con le seguenti attrezzature:

- lettino da visita su cui far coricare il paziente
- supporto portastrumenti coperto con un telo sterile
- illuminazione adeguata, ad esempio lampada frontale
- teli fenestrati sterili
- guanti sterili in lattice senza talco
- tampone imbevuto d'alcool
- penna dermografica
- soluzione asettica, come clorexidina
- anestetico locale, come lidocaina all'1% con adrenalina 1:100 000
- siringa da 5 mL con ago da 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinza per tessuti di Adson monodentata
- pinza Mosquito
- due clamp X-plant (clamp per vasectomia con diametro dell'anello di 2,5 mm)
- forbici Iris
- guida per l'ago
- bisturi con lama n. 15
- righello sterile
- garza sterile 100×100 mm
- bendaggio adesivo
- bendaggio compressivo largo circa 8 cm
- suture come 4-0 Prolene™ con ago tagliente FS-2 (anche riassorbibile)

Istruzioni per la rimozione di Sixmo

Passo 13: Il paziente deve trovarsi in posizione supina, con il braccio portatore degli impianti in flessione e rotazione esterna e la mano situata vicino al capo. Riconfermare la posizione degli impianti mediante palpazione. Pulire la sede di rimozione con il tampone imbevuto d'alcol prima di tracciare segni sulla pelle. Contrassegnare la posizione degli impianti e dell'incisione con la penna dermografica. Praticare l'incisione in parallelo all'asse del braccio, tra il secondo e il terzo impianto, per accedere allo spazio sottocutaneo (Figura 15).

Figura 15



Passo 14: Indossare guanti sterili. In condizioni di asepsi, appoggiare l'attrezzatura sterile sul campo

sterile del portastrumenti. Pulire la sede di rimozione con una soluzione antisettica, ad esempio clorexidina. Non tamponare o strofinare per rimuovere la soluzione. Appoggiare il telo sterile sul braccio del paziente. Anestetizzare la sede d'incisione e lo spazio sottocutaneo contenente gli impianti (ad esempio iniettando 5-7 mL di lidocaina all'1% con adrenalina 1:100 000).

NOTA: accertarsi di iniettare l'anestetico locale in profondità al centro degli impianti: in tal modo, gli impianti verranno sollevati verso la cute e potranno essere rimossi con maggiore facilità. Dopo aver verificato l'adeguatezza e l'efficacia dell'anestesia, praticare con un bisturi un'incisione di 7-10 mm, parallela all'asse del braccio, tra il secondo e il terzo impianto.

Passo 15: Sollevare il lembo cutaneo con la pinza per tessuti di Adson monodentata e separare i tessuti sopra e sotto l'impianto visibile, utilizzando forbici Iris o una pinza Mosquito curva (Figura 16). Afferrare l'impianto al centro con una o più clamp X-plant (Figura 17) e tirare delicatamente. Se l'impianto è incapsulato o in presenza di retrazioni, usare il bisturi per rimuovere i tessuti aderenti e liberare l'impianto.

Figura 16

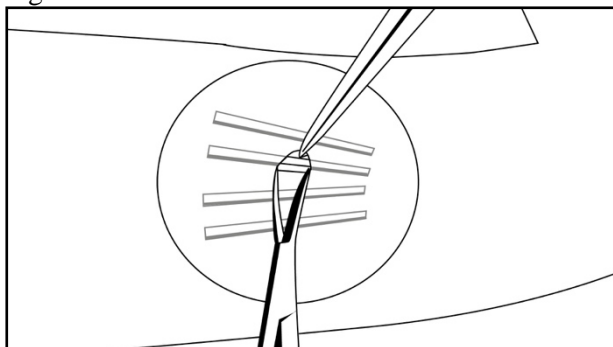
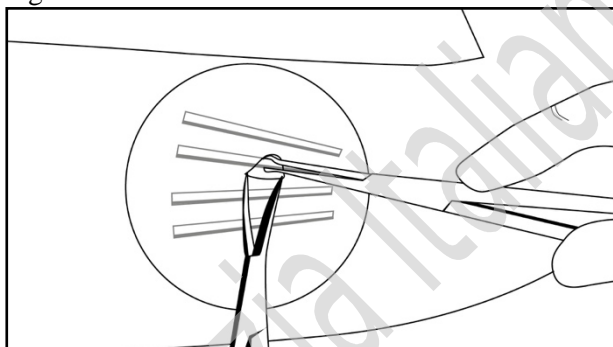


Figura 17



Passo 16: Dopo la rimozione di ogni impianto, accertarsi che sia stato rimosso interamente misurandone la lunghezza, che deve corrispondere a 26,5 mm. Seguire i passi 15 e 16 per la rimozione degli impianti rimanenti attraverso la stessa incisione. La stessa tecnica va utilizzata per rimuovere impianti sporgenti o parzialmente espulsi. Si sconsiglia vivamente la chirurgia esplorativa senza conferma della localizzazione esatta di tutti gli impianti (vedere paragrafo 4.4).

Passo 17: Dopo aver rimosso tutti gli impianti, pulire la sede d'incisione. Suturare l'incisione. Applicare un bendaggio adesivo sull'incisione. Premere delicatamente per cinque minuti sulla sede d'incisione con la garza sterile per garantire l'emostasi. Applicare un bendaggio compressivo con garza sterile per ridurre al minimo l'ematoma. Informare il paziente che il bendaggio compressivo può essere rimosso dopo 24 ore e il bendaggio adesivo dopo tre-cinque giorni. Consigliare il paziente in merito alla medicazione asettica della ferita. Istruire il paziente ad applicare una borsa di ghiaccio sul braccio ogni due ore, per 40 minuti, nelle prime 24 ore, e successivamente secondo necessità. Fissare un appuntamento per la rimozione dei punti di sutura.

Passo 18: Gli impianti Sixmo devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, in quanto contengono buprenorfina.

Se uno o più impianti o frammenti degli impianti non vengono rimossi durante la procedura di rimozione, il paziente deve essere sottoposto al più presto a procedure di imaging per localizzarli, e il successivo tentativo di rimozione deve essere effettuato il giorno stesso dell'avvenuta localizzazione. Se la localizzazione e il secondo tentativo di rimozione non sono effettuati lo stesso giorno della prima procedura di rimozione, nel frattempo la ferita deve essere suturata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Severa insufficienza respiratoria.

Severa compromissione epatica.

Alcolismo acuto o delirium tremens (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di antagonisti degli oppioidi (naltrexone, nalmeffene) per il trattamento della dipendenza da alcol o della dipendenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con cheloidi o cicatrici ipertrofiche all'anamnesi non devono essere sottoposti all'inserimento sottocutaneo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con controindicazioni alla RMI.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio del trattamento

I pazienti possono manifestare sonnolenza, in particolare nella settimana successiva all'inserimento degli impianti, e vanno avvisati in merito (vedere paragrafo 4.7).

La sede di inserimento va ispezionata una settimana dopo la procedura d'impianto e successivamente a intervalli regolari per rilevare eventuali segni d'infezione o altri disturbi di guarigione della ferita, compresi eventuali segni di sporgenza dell'impianto dalla pelle e di uso improprio o abuso. Per la maggior parte dei pazienti si raccomandano visite almeno mensili per la consulenza e il supporto psicologico.

Complicanze gravi dell'inserimento e della rimozione degli impianti

L'inserimento non corretto degli impianti nel braccio può comportare complicanze rare ma gravi, comprendenti lesioni nervose e migrazione, con conseguente embolia e decesso (vedere paragrafo 4.8). Altre complicanze possono includere migrazione locale, protrusione, espulsione e rottura dell'impianto durante l'inserimento o la rimozione. Per la rimozione di un impianto migrato è necessario un intervento chirurgico.

L'inserimento sottocutaneo è fondamentale per confermare la posizione corretta mediante palpazione. Un posizionamento troppo in profondità (intramuscolare o nella fascia) può causare lesioni nervose o vascolari durante l'inserimento o la rimozione.

Nella sede di inserimento o rimozione possono manifestarsi infezioni. La palpazione eccessiva subito dopo l'inserimento degli impianti può aumentare il rischio di infezione. La rimozione non corretta comporta il rischio di infezione della sede d'impianto e rottura dell'impianto.

In casi rari non è stato possibile localizzare gli impianti o parti di essi, e quindi gli impianti non sono stati rimossi (vedere paragrafo 4.2).

Espulsione dell'impianto

In caso di espulsione spontanea dell'impianto dopo l'inserimento, procedere nel modo seguente:

- Fissare al più presto un appuntamento per il paziente con l'operatore sanitario che ha inserito gli impianti.
- Istruire il paziente a mettere l'impianto in un vasetto di vetro con coperchio, di conservarlo fuori dalla portata di terzi, in particolare dei bambini, e di consegnarlo all'operatore sanitario per

stabilire se l'intero impianto è stato espulso.

La buprenorfina può causare depressione respiratoria severa e potenzialmente fatale nei bambini in caso di esposizione accidentale.

- Misurare l'impianto restituito dal paziente per accertarsi che sia stato espulso interamente (lunghezza 26,5 mm).
- Ispezionare la sede d'incisione per escludere un'infezione. In presenza di infezione, trattarla in modo adeguato e decidere se gli impianti rimanenti debbano essere rimossi.
- Se l'impianto espulso non è intatto, l'operatore sanitario deve palpare la sede di inserimento per localizzare le parti rimanenti. Le parti rimanenti dell'impianto devono essere rimosse con la tecnica descritta al paragrafo 4.2.
- Se non è possibile palpare le parti rimanenti, effettuare un'ecografia o una RMI con la tecnica descritta nel paragrafo 4.2.
- L'operatore sanitario deve monitorare attentamente il paziente fino alla sostituzione dell'impianto in merito a segni di astinenza o altri indicatori clinici che indichino la necessità di una somministrazione supplementare di buprenorfina sublinguale.
- I nuovi impianti devono essere inseriti nello stesso braccio, medialmente o lateralmente rispetto agli impianti *in situ*. In alternativa, i nuovi impianti possono essere inseriti nel braccio controlaterale.

Uso improprio e illecito

La buprenorfina può essere usata in modo improprio o illecito. La formulazione di Sixmo è un deterrente all'abuso e all'uso illecito. Tuttavia, è possibile estrarre la buprenorfina dagli impianti. Questi rischi e la stabilità del trattamento del paziente per la dipendenza da oppioidi devono essere presi in considerazione al momento di stabilire se Sixmo sia adatto al paziente.

L'abuso di buprenorfina comporta il rischio di sovradosaggio e morte. Il rischio aumenta in caso di abuso concomitante di buprenorfina e alcool e altre sostanze, in particolare benzodiazepine. Tutti i pazienti trattati con Sixmo devono essere monitorati in merito a segni indicativi di uso illegale o progressione della dipendenza da oppioidi e comportamento di assuefazione, che indichino la necessità di un trattamento più intensivo e strutturato dell'uso di queste sostanze.

Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore μ (mu) degli oppioidi e la somministrazione cronica induce dipendenza del tipo degli oppioidi. Studi sugli animali e l'esperienza clinica hanno dimostrato che la buprenorfina può indurre dipendenza, ma in misura minore rispetto agli agonisti totali, come la morfina.

Se gli impianti non vengono sostituiti immediatamente dopo la rimozione, i pazienti devono ricevere una terapia di mantenimento con buprenorfina sublinguale (2-8 mg/die), secondo indicazione clinica, fino alla ripresa del trattamento con Sixmo. I pazienti che desiderano terminare il trattamento con Sixmo devono essere monitorati in merito alla sindrome di astinenza, e va presa in considerazione una riduzione graduale della dose di buprenorfina sublinguale.

Precipitazione della sindrome di astinenza da oppioidi

Le proprietà di agonista oppioide parziale della buprenorfina possono precipitare i segni e sintomi di astinenza da oppioidi in persone attualmente fisicamente dipendenti da agonisti oppioidi totali, come eroina, morfina o metadone, prima che gli effetti dell'agonista oppioide totale siano regrediti. Accertarsi che i pazienti abbiano completato un adeguato periodo di induzione con buprenorfina o buprenorfina/naloxone sublinguale, o siano già in trattamento clinicamente stabile con buprenorfina o buprenorfina/naloxone prima dell'inserimento degli impianti (vedere paragrafo 4.2).

Depressione respiratoria e del sistema nervoso centrale (SNC)

Con la buprenorfina è stato segnalato un certo numero di casi di decesso dovuto a depressione respiratoria, in particolare quando usata in combinazione con benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o non conformemente alle informazioni prescrittive. Inoltre, sono stati segnalati decessi in associazione con la somministrazione concomitante di buprenorfina e altri agenti depressivi, come l'alcol, i gabapentinoidi (quali pregabalin e gabapentin) (vedere paragrafo 4.5) o altri oppioidi. Se la buprenorfina viene somministrata a determinati soggetti non dipendenti dagli oppioidi e non tolleranti ai loro effetti, può verificarsi una depressione respiratoria potenzialmente fatale.

Questo medicinale deve essere usato con cautela in pazienti asmatici o con insufficienza respiratoria (ad es. broncopneumopatia cronica ostruttiva, cuore polmonare, ridotta riserva respiratoria, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi [curvatura della colonna vertebrale che può causare un potenziale respiro affannoso]).

La buprenorfina può causare sonnolenza, in particolare se assunta insieme all'alcol o ad agenti che deprimono il SNC (quali tranquillanti, sedativi o ipnotici) (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare la terapia con Sixmo deve essere esaminata l'anamnesi medica e terapeutica del paziente, incluso l'uso di sostanze psicoattive non oppioidi, per accertarsi che il trattamento con Sixmo possa essere iniziato in condizioni di sicurezza.

Epatite ed eventi epatici

Casi di lesioni epatiche acute (inclusi casi fatali) sono stati segnalati con il principio attivo buprenorfina in soggetti dipendenti da oppioidi in studi clinici e nelle segnalazioni post marketing delle reazioni avverse, vedere paragrafo 4.8. Lo spettro delle anomalie spaziava da aumenti asintomatici transitori delle transaminasi epatiche fino a casi di insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epatorenale, encefalopatia epatica e morte. In molti casi, la presenza di una compromissione epatica preesistente (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezione da virus dell'epatite B o dell'epatite C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri medicinali potenzialmente epatotossici) e l'uso continuato di sostanze stupefacenti iniettabili può avere un ruolo causale o contribuente. Questi fattori preesistenti, inclusa la conferma dello stato di epatite virale, devono essere tenuti in considerazione prima della prescrizione di Sixmo e durante il trattamento. In caso di sospetto evento epatico è necessario determinare la funzionalità epatica e valutare l'opportunità dell'interruzione del trattamento con Sixmo. Se il trattamento prosegue, la funzionalità epatica va monitorata attentamente.

Compromissione epatica

La buprenorfina è ampiamente metabolizzata nel fegato. In uno studio di farmacocinetica con buprenorfina sublinguale, i livelli plasmatici di buprenorfina erano più elevati e l'emivita era prolungata nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, ma non nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata devono essere monitorati in merito ai segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio dovuti ai livelli aumentati di buprenorfina (vedere paragrafo 4.2). Sixmo è controindicato in pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Trattamento del dolore acuto durante la terapia

Durante il trattamento con Sixmo possono presentarsi situazioni in cui i pazienti hanno bisogno di un trattamento acuto del dolore o di anestesia. Ogniqualevolta sia possibile, questi pazienti vanno trattati con un analgesico non oppioide. I pazienti che necessitano di una terapia analgesica con oppioidi possono essere trattati con un analgesico oppioide totale ad alta affinità sotto la supervisione di un operatore sanitario, prestando particolare attenzione alla funzione respiratoria. Per l'effetto analgesico possono essere necessarie dosi più elevate. Pertanto, esiste un rischio maggiore di tossicità con la somministrazione di oppioidi. Se la terapia con oppioidi è necessaria come parte dell'anestesia, i pazienti devono essere continuamente monitorati in anesthesiologia da persone non coinvolte nella procedura chirurgica o diagnostica. La terapia con oppioidi deve essere effettuata da operatori sanitari addestrati all'uso degli anestetici e alla gestione degli effetti respiratori degli oppioidi potenti, in particolare in termini di ripristino e mantenimento della pervietà delle vie aeree e di ventilazione assistita.

Compromissione renale

L'eliminazione renale può essere prolungata, dal momento che il 30% della dose somministrata è eliminato per via renale. I metaboliti della buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Per l'uso in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) si raccomanda prudenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Inibitori di CYP3A

I medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni di buprenorfina. I pazienti che ricevono Sixmo devono essere strettamente monitorati in merito ai segni di tossicità in caso di associazione con potenti inibitori di CYP3A4 (ad es. inibitori delle proteasi come ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antimicotici azolici come ketoconazolo e itraconazolo, o antibiotici macrolidi). L'operatore sanitario deve riesaminare il trattamento pregresso del paziente in merito all'uso concomitante di inibitori di CYP3A4 prima di iniziare il trattamento con Sixmo per stabilirne l'idoneità (vedere paragrafo 4.5).

Precauzioni generali per la somministrazione di oppioidi

Gli oppioidi possono indurre ipotensione ortostatica nei pazienti ambulatoriali.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale e quindi causare crisi convulsive; pertanto, gli oppioidi devono essere usati con cautela nei pazienti con trauma cranico, lesioni intracraniche, altre situazioni in cui la pressione del liquido cerebrospinale può essere aumentata o crisi convulsive all'anamnesi.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti con ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.

La miopia indotta dagli oppioidi, alterazioni del livello di coscienza o alterazioni della percezione del dolore come sintomo della malattia possono interferire con la valutazione del paziente o mascherare la diagnosi o il decorso clinico di malattie concomitanti.

Gli oppioidi devono essere usati con cautela in pazienti con mixedema, ipotiroidismo o insufficienza cortico-surrenalica (ad es. malattia di Addison).

Gli oppioidi aumentano la pressione intracoleddocica e devono essere usati con cautela in pazienti con disfunzione delle vie biliari.

Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela a pazienti anziani o debilitati.

L'uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) possono potenziare gli effetti degli oppioidi, in base all'esperienza con la morfina (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Sixmo e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli

inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome da serotonina comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome da serotonina, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Cute

Sixmo deve essere somministrato con cautela anche in pazienti con anamnesi di malattie del tessuto connettivo (ad es. sclerodermia) o infezioni recidivanti da *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente. Sixmo è controindicato in pazienti con anamnesi di cheloidi o cicatrici ipertrofiche nella sede prevista per l'impianto di Sixmo, a causa del rischio di difficoltà nella rimozione dell'impianto (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Sixmo.

La buprenorfina non deve essere somministrata insieme a:

- Antagonisti degli oppioidi: naltrexone e nalmefene sono in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La co-somministrazione durante il trattamento con buprenorfina è controindicata a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può precipitare un esordio improvviso di sintomi prolungati e intensi di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).
- Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, poiché l'alcol potenzia l'effetto sedativo della buprenorfina. Sixmo è controindicato in caso di alcolismo acuto (vedere paragrafo 4.3).

La buprenorfina deve essere usata con cautela se co-somministrata con:

- Benzodiazepine: questa associazione può portare al decesso a seguito di depressione respiratoria di origine centrale. Pertanto, le dosi devono essere limitate e questa associazione deve essere evitata qualora esista il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere avvisati dell'estrema pericolosità di un'assunzione non prescritta di benzodiazepine durante il trattamento con questo medicinale e istruiti a usare benzodiazepine in concomitanza con questo medicinale soltanto come indicato dall'operatore sanitario (vedere paragrafo 4.4).
- Gabapentinoidi: questa associazione può portare al decesso a causa di depressione respiratoria. Pertanto, le dosi devono essere monitorate attentamente e questa associazione deve essere evitata qualora esista il rischio di uso improprio. I pazienti devono essere istruiti a usare gabapentinoidi (quali pregabalin e gabapentin) in concomitanza con questo medicinale soltanto come indicato dal medico (vedere paragrafo 4.4).
- Altri agenti depressivi del SNC: altri derivati degli oppioidi (ad es. metadone, analgesici e antitussivi), determinati antidepressivi, sedativi antagonisti dei recettori H1, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste associazioni potenziano la depressione del SNC. Il ridotto livello di vigilanza può rendere rischiosi la guida di veicoli e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7).
- Analgesici oppioidi: nei pazienti trattati con buprenorfina può essere difficile raggiungere un'analgesia adeguata con un agonista oppioide totale. Pertanto, con un agonista totale esiste il rischio di sovradosaggio, in particolare nel tentativo di superare gli effetti di agonista parziale della buprenorfina o quando i livelli plasmatici della buprenorfina stanno calando (vedere paragrafo 4.4).
- Inibitori e induttori di CYP3A4: la buprenorfina è metabolizzata a norbuprenorfina prevalentemente da CYP3A4; pertanto, possono verificarsi potenziali interazioni quando la buprenorfina è somministrata in concomitanza con medicinali che alterano l'attività di

CYP3A4. Gli inibitori di CYP3A4 possono inibire il metabolismo della buprenorfina, con conseguente aumento della C_{max} e dell'AUC di buprenorfina e norbuprenorfina. I pazienti trattati con inibitori CYP (ad es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, toleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodone, verapamil, diltiazem, amiodarone, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fluconazolo, eritromicina e succo di pompelmo) devono essere monitorati in merito ai segni e sintomi di tossicità o sovradosaggio (miosi, cianosi delle labbra, sedazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria). In presenza di sintomi di tossicità o sovradosaggio, occorre rimuovere gli impianti e passare a un medicinale che consenta di modificare la dose.

- Similmente, gli induttori di CYP3A4 (ad es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina a causa dell'aumentato metabolismo di buprenorfina a norbuprenorfina.
- Inibitori delle monoaminossidasi (MAOI): possibile esacerbazione degli effetti degli oppioidi, in base all'esperienza con la morfina.
- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di buprenorfina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto.

Verso il termine della gravidanza, la buprenorfina può indurre depressione respiratoria nel neonato anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione a lungo termine di buprenorfina negli ultimi tre mesi di gravidanza può indurre una sindrome da astinenza nel neonato (ad es. ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, miocloni o convulsioni). La sindrome può essere più lieve e protratta rispetto a quella dovuta agli agonisti oppioidi totali μ a breve durata d'azione. La sindrome è in genere a comparsa ritardata di diverse ore o diversi giorni dopo la nascita. La natura della sindrome può variare a seconda della storia di uso di stupefacenti da parte della madre.

A causa della lunga emivita della buprenorfina, al termine della gravidanza va considerato il monitoraggio neonatale per diversi giorni per prevenire il rischio di depressione respiratoria o sindrome da astinenza nei neonati.

A causa della mancanza di flessibilità in termini di aumento della dose e dell'aumento del fabbisogno durante la gravidanza, Sixmo non è considerato un trattamento ottimale per le donne in gravidanza, e pertanto il trattamento con Sixmo non deve essere iniziato in donne in gravidanza. Sixmo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. In caso di gravidanza durante il trattamento con Sixmo, il beneficio per la paziente deve essere valutato in rapporto al rischio per il feto. In linea generale, altri trattamenti/formulazioni a base di buprenorfina sono considerati più appropriati in questa situazione.

Allattamento

La buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno in quantità tali per cui effetti su neonati/lattanti sono probabili. Pertanto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Sixmo.

Fertilità

I dati relativi agli effetti della buprenorfina sulla fertilità umana non esistono o sono in numero limitato (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La buprenorfina può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari e può compromettere le facoltà mentali o fisiche necessarie per attività potenzialmente pericolose come la guida di un veicolo o l'uso di macchinari. Questo medicinale può causare capogiro, sonnolenza o sedazione, in particolare all'inizio del trattamento.

Le concentrazioni plasmatiche della buprenorfina dopo l'inserimento di Sixmo sono massime nelle prime 24-48 ore. In particolare, i pazienti possono manifestare sonnolenza anche per una settimana dopo l'inserimento sottocutaneo; pertanto, devono essere avvisati di prestare attenzione per quanto riguarda la guida di veicoli e l'uso di macchinari pericolosi soprattutto in questo arco di tempo. Prima di guidare veicoli o usare macchinari pericolosi, i pazienti devono essere ragionevolmente certi che Sixmo non compromette la loro capacità di dedicarsi a tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco sono state classificate come reazioni avverse a carico o meno dell'impianto.

Le reazioni avverse più frequenti non a carico dell'impianto negli studi clinici con Sixmo sono state cefalea (5,8%), stipsi (5,5%) e insonnia (3,9%). Si tratta di reazioni avverse comuni con la buprenorfina.

Reazioni avverse comuni a carico della sede d'impianto, quali dolore, prurito, ematoma, emorragia, eritema e cicatrice nella sede d'impianto, sono state segnalate, rispettivamente, nel 25,9% e 14,1% dei pazienti arruolati negli studi in doppio cieco e di estensione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e ottenute dai dati post-marketing relativi alla buprenorfina, incluso Sixmo, sono riportate nella Tabella 1 seguente. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, al termine preferito e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse elencate per sistema anatomico

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	comune	infezione virale, bronchite**, infezione**, influenza**, faringite**, rinite**
	non comune	cellulite, infezione cutanea, ascesso peritonsillare, esantema pustoloso, infezione delle vie urinarie, infezione micotica vulvovaginale, infezione della sede d'impianto*, ascesso nella sede d'impianto*
Patologie del sistema emolinfopoietico	non comune	linfadenopatia, neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	comune	appetito ridotto
	non comune	anomalo aumento di peso, disidratazione, appetito aumentato
Disturbi psichiatrici	comune	insonnia, ansia, ostilità**, nervosismo**, paranoia**
	non comune	depressione, libido diminuita, disturbo del sonno, apatia, umore euforico, sensazione orgasmica diminuita, irrequietezza, irritabilità, dipendenza da sostanze d'abuso ***, agitazione***, pensiero anormale***
Patologie del sistema nervoso	comune	cefalea, capogiro, sonnolenza, ipertonia**, sincope**
	non comune	ipoestesia, emicrania, riduzione del livello di coscienza, ipersonnia, parestesia, tremore
Patologie dell'occhio	comune	midriasi**
	non comune	secrezione oculare, affezione lacrimale, visione annebbiata
Patologie cardiache	comune	palpitazioni**
	non comune	flutter atriale, bradicardia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie vascolari	comune	vampata di calore, vasodilatazione**, ipertensione**
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	tosse**, dispnea**
	non comune	depressione respiratoria, sbadigli
Patologie gastrointestinali	comune	stipsi, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, disturbo gastrointestinale**, patologia dei denti**
	non comune	bocca secca, dispepsia, flatulenza, ematochezia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	iperidrosi
	non comune	sudore freddo, cute secca, eruzione cutanea, lesione cutanea, ecchimosi*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	comune	dolore osseo**, mialgia**
	non comune	spasmi muscolari, fastidio agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo, dolore agli arti, sindrome dell'articolazione temporo-mandibolare, artralgia***
Patologie renali e urinarie	non comune	esitazione minzionale, urgenza della minzione, pollachiuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non comune	dismenorrea, disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento, brividi, astenia, dolore, ematoma nella sede d'impianto*, dolore nella sede d'impianto*, prurito nella sede d'impianto*, emorragia nella sede d'impianto*, eritema nella sede d'impianto*, cicatrice nella sede d'impianto*, dolore toracico**, malessere***, sindrome da astinenza***

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
	non comune	edema periferico, fastidio, edema facciale, sensazione di freddo, piressia, tumefazione, edema nella sede d'impianto *, reazione nella sede d'impianto*, espulsione dell'impianto*, guarigione compromessa*, parestesia nella sede d'impianto *, eruzione cutanea nella sede d'impianto *, cicatrizzazione*
Esami diagnostici	comune	alanina aminotransferasi aumentata
	non comune	aspartato aminotransferasi aumentata, calo ponderale, lattato deidrogenasi ematica aumentata, gamma-glutamyl-transferasi aumentata, peso aumentato, fosfatasi alcalina ematica diminuita, amilasi aumentata, bicarbonato ematico aumentato, bilirubina ematica aumentata, colesterolo ematico diminuito, glucosio ematico aumentato, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita, lipasi aumentata, conta linfocitaria diminuita, emoglobina cellulare media aumentata, volume cellulare medio, anormale, conta dei monociti aumentata, conta dei neutrofili aumentata, conta delle piastrine diminuita, conta eritrocitaria diminuita
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	comune	dolore procedurale*, reazione in sede procedurale*
	non comune	complicazione post-procedurale (*), contusione (*), deiscenza di ferita*, migrazione dell'impianto***, rottura dell'impianto***

* Reazione avversa al farmaco a carico della sede d'impianto

(*) Osservato come reazione avversa al farmaco a carico o meno della sede d'impianto

** Segnalato con un altro medicinale approvato con sola buprenorfina

*** Soltanto dati post-marketing

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rischio di complicanze gravi durante l'inserimento e la rimozione degli impianti

L'inserimento non corretto degli impianti può comportare complicanze rare ma gravi, comprendenti lesioni nervose e migrazione, con conseguente embolia e decesso (vedere paragrafo 4.4). Nella sorveglianza post-marketing sono stati segnalati 2 casi di migrazione locale degli impianti dalla sede di inserimento. In 3 pazienti trattati in studi clinici e in 1 paziente trattato nel periodo post-marketing non è stato possibile localizzare gli impianti o i loro frammenti e quindi essi non sono stati rimossi al termine del trattamento. Negli studi clinici e nei dati post-marketing sono stati osservati 7 casi di rottura clinicamente rilevante dell'impianto (cioè rottura associata a una reazione avversa).

Rischio di espulsione

L'inserimento non corretto o le infezioni possono determinare protrusione o espulsione. Negli studi clinici con Sixmo sono stati segnalati pochi casi di protrusione o espulsione degli impianti, principalmente attribuiti a una tecnica d'inserimento non corretta (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le manifestazioni del sovradosaggio acuto di buprenorfina includono pupille puntiformi, sedazione, ipotensione, depressione respiratoria e morte.

Trattamento

Sono prioritari il ristabilimento del paziente, la protezione delle vie aeree e la ventilazione assistita, se necessario. Misure di supporto (inclusi ossigeno, vasopressori) vanno adottate nel trattamento dello shock circolatorio e dell'edema polmonare, secondo indicazione. L'arresto cardiaco o le aritmie richiedono tecniche di rianimazione avanzate.

Il naloxone, un antagonista degli oppioidi, è un antidoto specifico per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di oppioidi. Il naloxone può essere utile nel trattamento del sovradosaggio di buprenorfina. Possono essere necessarie dosi superiori a quelle normali e somministrazione ripetute. Gli operatori sanitari devono considerare il ruolo potenziale e il contributo della buprenorfina somministrata congiuntamente ad altri medicinali che deprimono il SNC, inibitori di CYP3A4, altri oppioidi e in caso di compromissione epatica al momento di stabilire se gli impianti debbano essere rimossi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per il sistema nervoso, farmaci usati nella dipendenza da oppioidi, codice ATC: N07BC01

Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista/antagonista oppioide parziale che si lega ai recettori cerebrali μ (μ) e κ (κ). La sua attività nel trattamento di mantenimento con oppioidi è attribuita agli effetti

lentamente reversibili sui recettori μ , che riducono al minimo il fabbisogno di altri oppioidi per periodi prolungati.

Negli studi clinici farmacologici in pazienti dipendenti dagli oppioidi, la buprenorfina mostra un "effetto ceiling" per diversi parametri farmacodinamici e di sicurezza. Possiede una finestra terapeutica relativamente ampia dovuta alle sue proprietà di agonista/antagonista parziale, che attenua le soppressione della funzione cardiovascolare e respiratoria.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia degli impianti di buprenorfina sono state valutate in 3 studi clinici in doppio cieco di fase 3, nei quali un totale di 309 pazienti è stato trattato con Sixmo per un massimo di 6 mesi (1 ciclo di impianto). Di questi 309 pazienti, 107 sono stati trattati per altri 6 mesi in studi di estensione (cioè, in 2 cicli di impianto).

La dimostrazione dell'efficacia si basa principalmente sullo studio PRO-814, uno studio randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, di fase 3, condotto in pazienti adulti che soddisfacevano i criteri DSM-IV-TR per la dipendenza da oppioidi e che erano clinicamente stabili con buprenorfina sublinguale. In questo studio, circa il 75% circa dei pazienti ha riferito di aver abusato principalmente di oppioidi da prescrizione, e il 21% dei pazienti ha riferito di aver abusato principalmente di eroina. La durata dell'impianto è stata di 24 settimane. In questo studio sono stati arruolati 84 pazienti nel gruppo Sixmo e 89 pazienti nel gruppo della buprenorfina sublinguale, con un'età mediana (intervallo) di 36 (da 21 a 63) anni e 37 (da 22 a 64) anni, rispettivamente, nel gruppo Sixmo e nel gruppo della buprenorfina sublinguale. In questo studio in doppio cieco e con doppia simulazione, i pazienti mantenuti con dosi di buprenorfina sublinguale di 8 mg/die o meno sono passati a 4 impianti Sixmo (e placebo sublinguale giornaliero), o a buprenorfina sublinguale 8 mg/die o meno (e 4 impianti placebo). L'endpoint primario è stata la percentuale di *responder*, definiti come pazienti con evidenza di uso illecito di oppioidi per un periodo non superiore a 2 mesi su 6 in base ai risultati compositi dell'esame delle urine e di quanto riferito dai pazienti stessi. Tale endpoint è stato considerato di rilevanza clinica nell'indicazione target. Sixmo è risultato non inferiore alla buprenorfina sublinguale e la percentuale di *responder* è stata dell'87,6% nel gruppo della buprenorfina sublinguale e del 96,4% nel gruppo Sixmo. Inoltre, dopo che è stata stabilita la non inferiorità, è stata valutata e dimostrata la superiorità di Sixmo nei confronti della buprenorfina sublinguale ($p=0,034$). L'aderenza alla terapia è stata elevata: il 96,4% dei pazienti trattati con Sixmo e il 94,4% dei pazienti trattati con buprenorfina sublinguale ha completato lo studio.

Due ulteriori studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, di fase 3, hanno fornito dati di supporto sull'efficacia e la farmacocinetica (studi PRO-805 e PRO-806). In entrambi gli studi, pazienti adulti con dipendenza da oppioidi mai trattati con buprenorfina sono stati trattati per 24 settimane con 4 impianti Sixmo o 4 impianti placebo. I pazienti non adeguatamente trattati con la dose da 4 impianti potevano ricevere un quinto impianto. Lo studio PRO-806 comprendeva un braccio di confronto in aperto con buprenorfina sublinguale (12-16 mg/die). I pazienti di tutti i gruppi potevano usare buprenorfina sublinguale supplementare per il controllo dei potenziali sintomi di astinenza/desiderio impulsivo in base a criteri prespecificati.

Le caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi sono riportate in basso.

Tabella 2: Caratteristiche dei pazienti negli studi PRO-805 e PRO-806

	Studio PRO-805		Studio PRO-806		
	Sixmo N=108	Placebo N=55	Sixmo N=114	Placebo N=54	buprenorfina sublinguale N=119
Età mediana (intervallo), anni	33 (19 - 62)	39 (20 - 61)	36 (19 - 60)	33 (19 - 59)	32 (18 - 60)
Oppioide primario di abuso, n (%)					
Eroina	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Oppioidi prescrivibili	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

* Per 1 paziente (0,8%), l'oppioide primario di abuso è stato "altro".

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi è stata la funzione di distribuzione cumulativa (*cumulative distribution function*, CDF) della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi illeciti (determinata in base alle analisi tossicologiche sulle urine tre volte alla settimana e a quanto riferito dai pazienti sull'uso di oppioidi).

Nello studio PRO-805, l'endpoint primario è stata la CDF della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi illeciti nelle settimane da 1 a 16, mentre la CDF nelle settimane da 17 a 24 è stata valutata come endpoint secondario.

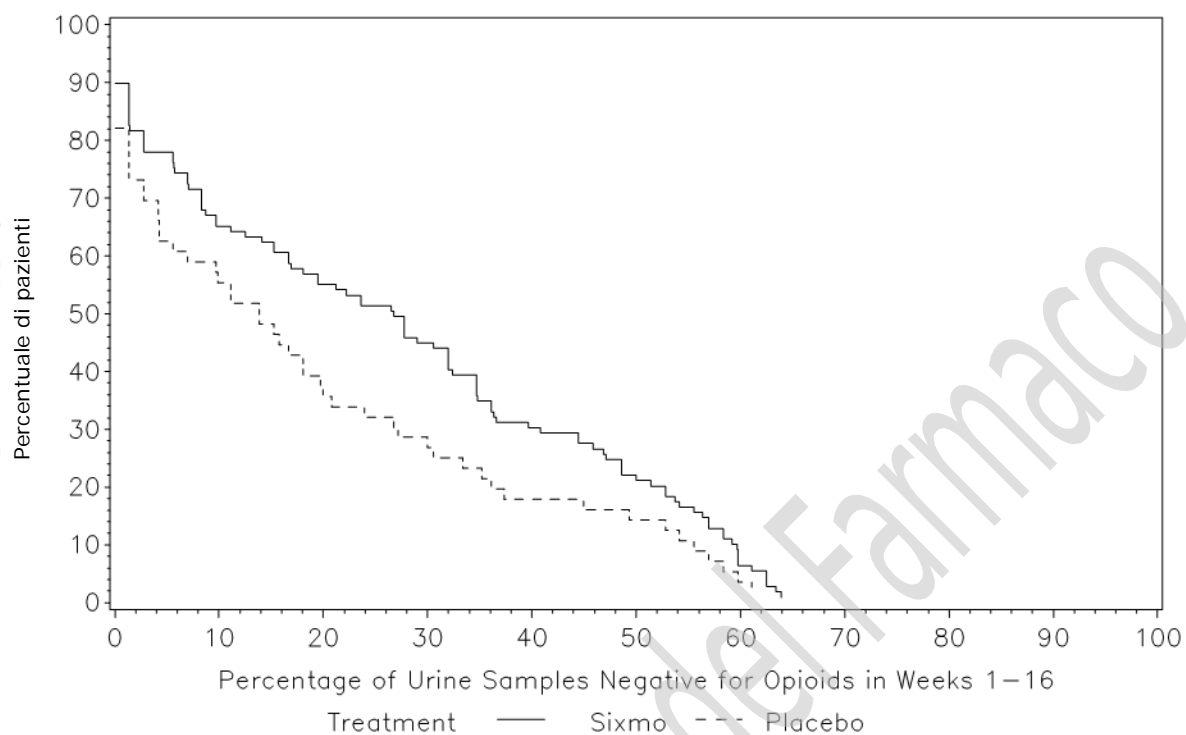
Tabella 3: Percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi nelle settimane da 1 a 16 e nelle settimane da 17 a 24, studio PRO-805 (ITT)

Percentuale di risultati negativi	Sixmo N=108	Placebo N=55
Settimane da 1 a 16		
Media (ES)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
IC della media	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediana (intervallo)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
Settimane da 17 a 24		
Media (ES)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
IC della media	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediana (intervallo)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

IC=intervallo di confidenza, ITT=*intent-to-treat*, N=numero di soggetti, ES=errore standard

Nell'analisi della CDF (settimane da 1 a 16) è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i trattamenti ($p=0,0361$) a favore di Sixmo.

Figura 1: Funzione di distribuzione cumulativa della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi nelle settimane 1-16, studio PRO-805 (ITT)



ITT=intent-to-treat
La buprenorfina non è stata inclusa negli esami tossicologici sulle urine.

ITT=intent-to-treat
La buprenorfina non è stata inclusa negli esami tossicologici sulle urine.

Lo studio PRO-806 aveva due endpoint co-primari: la CDF della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi illeciti nelle settimane da 1 a 24 nei gruppi Sixmo e placebo (co-primario 1), e la CDF della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi illeciti nelle settimane da 1 a 24 nei gruppi Sixmo e placebo con imputazione basata sui dati riferiti dai pazienti per l'uso di sostanze illecite (co-primario 2).

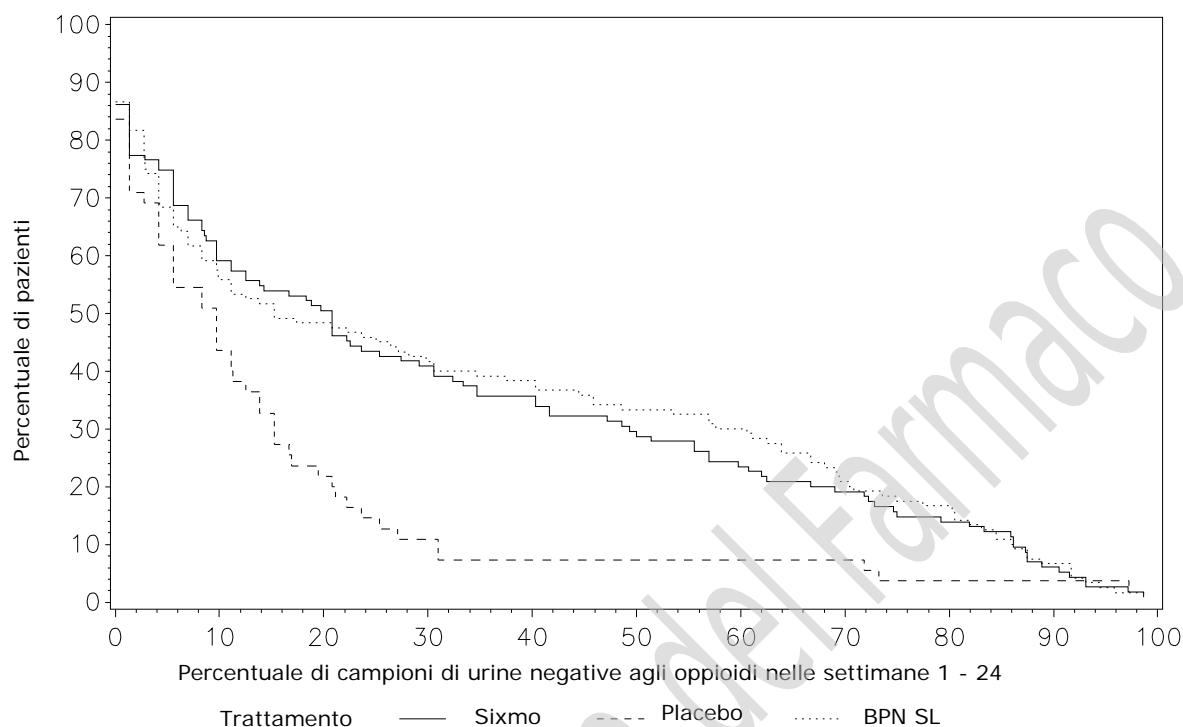
Tabella 4: Percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi nelle settimane da 1 a 24, studio PRO-806 (ITT)

Percentuale di risultati negativi	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfina sublinguale N=119
Media (ES)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
IC della media	25,33; 37,09	8,27; 18,55	27,33; 39,62
Mediana (intervallo)	20,28 (0,0; 98,6)	9,03 (0,0; 97,3)	16,33 (0,0; 98,6)

IC=intervallo di confidenza, ITT=intent-to-treat, N=numero di soggetti, ES=errore standard

Nell'analisi della CDF (endpoint co-primario 1) è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i trattamenti ($p < 0,0001$) a favore di Sixmo.

Figura 2: Funzione di distribuzione cumulativa della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi nelle settimane 1-24 (endpoint co-primario 1), studio PRO-806 (popolazione ITT)



ITT=intent-to-treat, BPN SL = buprenorfina sublinguale
 La buprenorfina non è stata inclusa negli esami tossicologici sulle urine.

I risultati CDF per l'endpoint co-primario 2 sono stati sostanzialmente gli stessi dell'endpoint 1 ($p < 0,0001$).

Un endpoint secondario principale nello studio PRO-806 è stata la differenza della percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi per 24 settimane con Sixmo vs. buprenorfina sublinguale. Nonostante il braccio di confronto in aperto, questo endpoint è considerato robusto in quanto basato sull'esame tossicologico delle urine. In questa analisi, la percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi nel gruppo della buprenorfina sublinguale è stata molto simile a quella del gruppo Sixmo (33% vs. 31%), e la non inferiorità di Sixmo nei confronti della buprenorfina sublinguale è stata dimostrata.

Negli studi PRO-805 e PRO-806, il 62,0% e 39,5% dei soggetti trattati con Sixmo aveva bisogno di buprenorfina SL supplementare. Le dosi medie per settimana nei soggetti trattati con Sixmo negli studi PRO-805 e PRO-806 sono state, rispettivamente, di 5,16 mg e 3,16 mg, con una media relativamente bassa di giorni d'uso per settimana, pari a 0,45 e 0,31. In ogni studio, la percentuale di soggetti che aveva bisogno di BPN SL supplementare è stata significativamente maggiore nel gruppo placebo rispetto al gruppo Sixmo (rispettivamente il 90,9% e il 66,7% dei soggetti, con una media di giorni d'uso per settimana pari a 2,17 e 1,27 in PRO-805 e PRO-806).

L'aderenza al trattamento è stata elevata nei gruppi Sixmo, con il 65,7% e 64,0% dei pazienti che hanno completato, rispettivamente, lo studio PRO-805 e PRO-806.

La maggior parte dei pazienti (80% circa) in entrambi gli studi è stata adeguatamente trattata con 4 impianti; il 20% circa dei pazienti ha avuto bisogno di un aumento della dose con un quinto impianto.

In un sottogruppo di pazienti, gli impianti Sixmo si sono rotti durante la rimozione. Le percentuali di rottura sono diminuite negli studi in cui è stata utilizzata la tecnica attuale con relativo addestramento. In generale, la rottura non è stata considerata un problema di sicurezza per il paziente da parte dello sperimentatore.

Tabella 5: Rottura dell'impianto negli studi in doppio cieco di fase 3 con Sixmo

	Tecnica attuale con relativo addestramento		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
Numero (%) di impianti rotti	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Numero (%) di pazienti con impianti rotti	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N = numero di pazienti con disponibilità di dati.

Popolazione non caucasica

L'esperienza clinica con Sixmo in pazienti non caucasici è attualmente limitata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sixmo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di mantenimento della dipendenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.2).

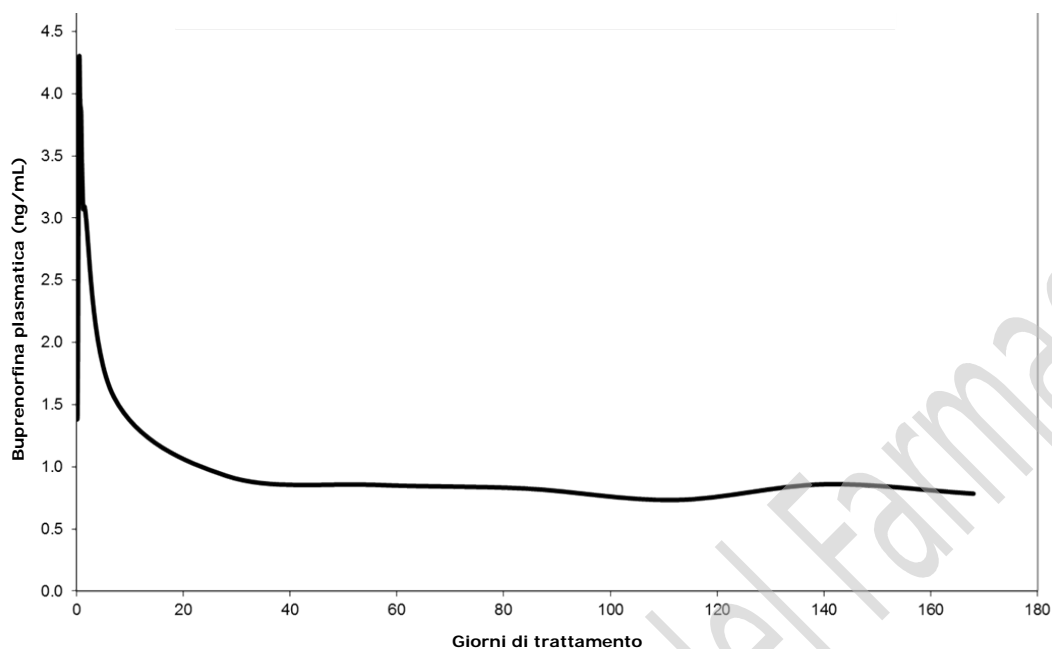
5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di Sixmo è stata determinata in pazienti dipendenti dagli oppioidi trattati con Sixmo negli studi TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 e PRO-811. Prima di entrare negli studi di fase acuta PRO-805, PRO-806, PRO-810 e TTP-400-02-01, i pazienti erano adulti naïve al trattamento con dipendenza dagli oppioidi da moderata a severa. Nella maggior parte dei pazienti, l'eroina era l'oppioide più usato. Dopo l'inserimento degli impianti Sixmo è stato osservato un picco iniziale di buprenorfina e la T_{max} mediana si è verificata 12 ore dopo l'inserimento. Dopo il picco iniziale di buprenorfina, le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina si sono ridotte lentamente e le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina allo stato stazionario sono state raggiunte approssimativamente entro la settimana 4. Le concentrazioni plasmatiche medie di buprenorfina allo stato stazionario erano coerenti in tutti gli studi clinici, circa 0,5-1 ng/mL (con la dose da 4 impianti), e sono state mantenute per circa 20 settimane (dalla settimana 4 alla settimana 24) in un periodo di trattamento di 24 settimane. Allo stato stazionario è stata osservata una lieve riduzione delle concentrazioni di buprenorfina anche tra la settimana 4 e la settimana 24. In generale, le concentrazioni erano comparabili con le concentrazioni di valle della buprenorfina sublinguale a dosi di 8 mg al giorno.

Le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina dopo Sixmo sono riportate nella Figura 3. Le concentrazioni plasmatiche medie di buprenorfina fino al giorno 28 si basano sui dati dello studio di biodisponibilità relativa PRO-810 (con campionamento farmacocinetico intensivo), mentre le concentrazioni dopo il giorno 28 si basano sui dati raggruppati degli studi PRO-805, PRO-806, PRO-807 e PRO-811.

Figura 3: Concentrazioni plasmatiche di buprenorfina dopo l'inserimento di Sixmo (le concentrazioni fino al giorno 28 si basano sullo studio PRO-810, mentre le concentrazioni dopo il giorno 28 si basano sugli studi PRO-805, PRO-806, PRO-807 e PRO-811)



Distribuzione

La buprenorfina è legata alle proteine per il 96% circa, prevalentemente all'alfa e beta globulina.

Biotrasformazione

La buprenorfina è soggetta a N-dealchilazione al metabolita principale farmacologicamente attivo norbuprenorfina e a successiva glucuronidazione. Inizialmente, la formazione di norbuprenorfina è stata attribuita al CYP3A4; studi successivi hanno mostrato il coinvolgimento anche di CYP2C8. Sia buprenorfina che norbuprenorfina possono essere soggette a glucuronidazione da parte delle UDP-glucuronosiltransferasi.

Eliminazione

Uno studio sul bilancio di massa della buprenorfina ha evidenziato il recupero completo della sostanza radiomarcata nelle urine (30%) e nelle feci (69%) raccolte fino a 11 giorni dopo la somministrazione. Pressoché l'intera dose era composta da buprenorfina, norbuprenorfina e due metaboliti non identificati della buprenorfina. Nelle urine, la maggior parte della buprenorfina e della norbuprenorfina era coniugata (buprenorfina: 1% libera e 9,4% coniugata; norbuprenorfina: 2,7% libera e 11% coniugata). Nelle feci, pressoché tutta la buprenorfina e la norbuprenorfina erano libere (buprenorfina: 33% libera e 5% coniugata; norbuprenorfina: 21% libera e 2% coniugata).

La buprenorfina ha un'emivita di eliminazione plasmatica media compresa tra 24 e 48 ore.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di Sixmo non è stato studiato.

La buprenorfina è ampiamente metabolizzata nel fegato e in pazienti con compromissione epatica moderata e severa sono stati riscontrati livelli plasmatici aumentati.

Sixmo è controindicato in pazienti con severa compromissione epatica.

Compromissione renale

L'eliminazione renale svolge un ruolo relativamente limitato (circa 30%) nella clearance complessiva della buprenorfina e le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina non erano aumentate in pazienti con compromissione renale. Non si ritiene quindi necessario alcun adattamento della dose di Sixmo nei pazienti con compromissione renale.

Anziani

Gli studi clinici con Sixmo non hanno incluso pazienti di età superiore a 65 anni e, pertanto, l'uso del prodotto in questa popolazione non è raccomandato. L'efficacia e la sicurezza della buprenorfina in pazienti anziani di età > 65 anni non sono state stabilite.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una serie standard di test di genotossicità condotta con estratti di Sixmo e di impianti placebo in etilene vinil acetato (EVA) è stata negativa. I dati in letteratura non indicano l'esistenza di proprietà genotossiche della buprenorfina.

Sulla base dell'uso clinico della buprenorfina non esiste alcun sospetto di cancerogenicità.

Non sono disponibili informazioni pubblicate su un potenziale effetto della buprenorfina sulla fertilità maschile e femminile. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva.

Quando ratti in gravidanza sono stati esposti alla buprenorfina tramite mini-pompe osmotiche dal giorno 7 di gestazione in avanti, il consumo materno di cibo e acqua è stato ridotto nei giorni di gestazione da 7 a 20. L'indice di mortalità era aumentato significativamente nei gruppi con buprenorfina. È stato osservato un aumento dei riassorbimenti e del numero di nati morti. I cuccioli pesavano tendenzialmente meno il giorno postnatale 1 rispetto ai controlli. I cuccioli esposti alla buprenorfina soltanto nel periodo prenatale avevano un peso corporeo simile ai controlli nelle 3 prime settimane postnatali. Tuttavia, i cuccioli esposti agli oppioidi nel periodo postnatale presentavano un peso corporeo significativamente ridotto. L'esposizione materna alla buprenorfina ha aumentato la mortalità perinatale e ritardato alcune tappe principali dello sviluppo nei ratti neonati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero etilene vinil acetato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni impianto è confezionato singolarmente in una bustina in pellicola laminata PET/LDPE/Alu/LDPE a strappo.

Kit d'impianto: 4 impianti con 1 applicatore

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

L'impianto rimosso contiene una quantità significativa di buprenorfina residua.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1369/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Sixmo in ogni Stato membro (SM), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente (ANC) il contenuto e il formato del materiale educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il titolare dell'AIC deve far sì che, in ogni SM nel quale Sixmo è in commercio, tutti i medici che potrebbero inserire/rimuovere l'impianto sottocutaneo (s.c.) Sixmo ricevano il programma educativo destinato a prevenire/ridurre al minimo l'importante rischio identificato di protrusione/espulsione (spontanea) dell'impianto e l'importante rischio potenziale di lesioni nervose o vascolari durante la procedura di inserimento/rimozione e di (dislocazione e) migrazione/perdita (parziale) dell'impianto.

Il programma educativo destinato ai medici, fornito insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), deve includere slide didattiche nonché una dettagliata e diretta descrizione e dimostrazione dal vivo, passo per passo, della procedura chirurgica per l'inserimento e la rimozione di Sixmo. Inoltre, i medici devono essere informati dei rischi e delle complicanze della procedura (cioè, migrazione, protrusione, espulsione dell'impianto e lesioni nervose).

Il titolare dell'AIC deve inoltre far sì che, in ogni SM nel quale Sixmo è in commercio, tutti i pazienti ai quali viene prescritto questo impianto s.c. ricevano dal medico curante il foglio illustrativo (FI) e una scheda di allerta per il paziente (tascabile) da portare sempre con sé durante il trattamento con Sixmo e da mostrare ad altri operatori sanitari prima che venga effettuato qualsiasi trattamento/intervento medico. La scheda di allerta per il paziente deve riportare le seguenti informazioni:

- Il portatore della scheda è in trattamento con Sixmo (trattamento a base di sola buprenorfina contro la dipendenza da oppioidi sotto forma di impianto s.c. posizionato sul lato interno del braccio)
 - Data(e) di inserimento e di rimozione dell'impianto dopo sei mesi
 - Nome e dati di contatto del medico curante
 - Problemi di sicurezza associati alla terapia con Sixmo (cioè, interazioni potenzialmente fatali con altre terapie concomitanti)
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
MOLTeNI-2019-01 – Studio di coorte retrospettivo e prospettico, osservazionale (non interventistico), post-autorizzativo, di sicurezza, volto a valutare l'incidenza di rotture e complicanze legate all'inserimento/alla rimozione degli impianti a base di buprenorfina (Sixmo) nella pratica clinica di routine	Q4 2026