# BIJLAGE I

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sixmo 74,2 mg implantaat

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk implantaat bevat buprenorfinehydrochloride, overeenkomend met 74,2 mg buprenorfine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantaat

Wit/gebroken wit tot lichtgeel, staafvormig implantaat, met een lengte van 26,5 mm en een diameter van 2,4 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Sixmo is geïndiceerd als vervangende behandeling voor verslaving aan opiaten bij klinisch stabiele, volwassen patiënten die niet meer dan 8 mg/dag sublinguaal buprenorfine nodig hebben, binnen een kader van medische, sociale en psychologische behandeling.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet plaatsvinden onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van afhankelijkheid van/verslaving aan opiaten. Inbrenging en verwijdering van de implantaten moet worden uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met kleine chirurgische ingrepen en gecertificeerd is als een persoon die een opleiding heeft gekregen in het uitvoeren van de inbreng- en verwijderingsprocedure. Tijdens de behandeling dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, zoals het uitvoeren van follow-upbezoeken voor patiënten afhankelijk van de behoeften van de patiënt en het klinisch oordeel van de arts.

Patiënten die eerder zijn behandeld met sublinguaal buprenorfine of sublinguaal buprenorfine + naloxon, moeten gedurende ten minste 30 dagen stabiel zijn op doses tussen 2 en 8 mg/dag en moeten als klinisch stabiel worden beschouwd door de behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Er moet rekening worden gehouden met de volgende factoren wanneer klinische stabiliteit en geschiktheid worden bepaald voor behandeling met Sixmo:

- periode zonder misbruik van opiaten
- stabiliteit van leefomgeving
- deelname aan een gestructureerde activiteit/baan
- consequente deelname aan aanbevolen gedragstherapie/steunprogramma met medepatiënten
- consequente naleving van vereisten voor bezoeken aan de kliniek

- minimaal tot geen verlangen naar of minimale of geen behoefte aan misbruik van opiaten
- periode zonder episodes van ziekenhuisopname (verslaving of problemen met de geestelijke gezondheid), bezoeken aan de dienst spoedeisende hulp of crisisinterventies
- sociaal ondersteunend systeem

Dosering

Sixmo mag uitsluitend worden gebruikt bij patiënten die opiaten kunnen verdragen. Elke dosis bestaat uit vier implantaten, die aan de binnenzijde van de bovenarm onder de huid moeten worden ingebracht.
De implantaten zijn bedoeld voor een behandeling gedurende 6 maanden en bieden een verlengde afgifte van buprenorfine. Aan het einde van de zesde maand worden ze verwijderd.

*Behandeling*
Sublinguaal buprenorfine moet 12 tot 24 uur vóór subcutane inbrenging van de implantaten worden gestaakt.

*Criteria voor het gebruik van aanvullend sublinguaal buprenorfine*
Het is mogelijk dat een subgroep van patiënten af en toe ondersteuning met aanvullend sublinguaal buprenorfine nodig heeft om de verschijnselen van ontwenning en *craving* van opiaten volledig onder controle te krijgen, bijvoorbeeld op momenten van persoonlijke stress of crisis.
Toediening van aanvullende sublinguale doses van buprenorfine moet door de behandelend arts overwogen worden als:
- de patiënt ontwenningsverschijnselen heeft, bijvoorbeeld zweten, tranenvloed, geeuwen, misselijkheid, braken, tachycardie, hypertensie, pilo-erectie, verwijde pupillen;
- de patiënt zelf melding maakt van heroïnegebruik, gebruik van of *craving* naar andere opiaten en/of in geval van urinemonsters die positief zijn voor opiaten

Hoewel sommige patiënten mogelijk af en toe een aanvullende suppletie van buprenorfine nodig hebben, mogen patiënten geen voorschriften krijgen voor sublinguale producten die buprenorfine bevatten voor gebruik naar behoefte. In plaats daarvan moeten patiënten die een behoefte voelen voor aanvullende suppletie onmiddellijk een consultatie krijgen en onmiddellijk geëvalueerd worden.

*Criteria voor stopzetting van de behandeling*
De behandelend arts moet verwijdering van het implantaat overwegen als:
- de patiënt ernstige of onverdraagbare bijwerkingen heeft (waaronder hevige ontwenningsverschijnselen);
- er zich tekenen voordoen van intoxicatie of overdosering (miose, cyanose van de lippen, sedatie, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie);
- de patiënt geen werkzaamheid ervaart, zoals blijkt uit langdurige ontwenningsverschijnselen die herhaaldelijk moeten worden behandeld met sublinguaal buprenorfine.

*Stopzetting van behandeling*
Patiënten die de behandeling met Sixmo stopzetten, moeten binnen 12 tot 24 uur na verwijdering van de implantaten opnieuw worden overgeschakeld op hun vorige dosis sublinguaal buprenorfine (d.w.z. de dosis die ze gebruikten voordat ze werden overgeschakeld op een behandeling met Sixmo). De dissociatie van buprenorfine van de μ-opioïde receptoren duurt naar verwachting enkele dagen na stopzetting van de behandeling met Sixmo, wat zal voorkomen dat er onmiddellijk na verwijdering van de implantaten ontwenningsverschijnselen optreden.

*Herbehandeling*
Als voortzetting van behandeling gewenst is aan het einde van de eerste behandelingscyclus van zes maanden, kan na verwijdering van de oude implantaten gedurende één aanvullende behandelcyclus van zes maanden een nieuwe set van 4 implantaten worden toegediend. De ervaring met een tweede behandelcyclus is beperkt. Er is geen ervaring met herimplantatie na 12 maanden. Implantaten moeten aan de binnenzijde van de contralaterale bovenarm worden ingebracht, waarbij de onderstaande inbrengstappen moeten worden gevolgd om de geschikte inbrengplaats te lokaliseren.

Implantaten voor herbehandeling moeten zo snel mogelijk na verwijdering van de vorige implantaten subcutaan worden ingebracht, bij voorkeur dezelfde dag. Als implantaten voor herbehandeling niet op dezelfde dag van verwijdering van de vorige implantaten worden ingebracht, moeten de personen op een vaste dosis van 2 tot 8 mg/dag sublinguaal buprenorfine worden gehandhaafd, zoals klinisch geïndiceerd, totdat herbehandeling plaatsvindt. Sublinguaal buprenorfine moet 12 tot 24 uur vóór subcutane inbrenging van vier Sixmo-implantaten worden gestaakt.

Na één subcutane inbrenging in elke arm (in totaal twee behandelingscycli) moeten de meeste patiënten opnieuw worden overgeschakeld naar hun vroegere dosis sublinguaal buprenorfine (d.w.z. de dosis die ze gebruikten voordat ze werden overgeschakeld op een behandeling met Sixmo) voor verdere behandeling. Er zijn geen prospectieve gegevens met Sixmo langer dan twee behandelingscycli, en er is geen ervaring met het inbrengen van de implantaten in andere plaatsen van de arm, andere plaatsen dan de bovenarm of opnieuw inbrengen in eerder gebruikte plaatsen.

<u>Speciale populaties</u>

*Ouderen*
Klinische onderzoeken met Sixmo omvatten geen patiënten die ouder waren dan 65 jaar en daarom wordt het gebruik van het product bij deze populatie niet aanbevolen. De werkzaamheid en veiligheid van buprenorfine bij oudere patiënten > 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

*Leverfunctiestoornis*
Omdat buprenorfineniveaus tijdens de behandeling niet kunnen worden aangepast, is Sixmo gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (rubriek 4.3, 4.4 en 5.2). Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A en B) moeten worden gemonitord op verschijnselen en tekenen van toxiciteit of overdosering als gevolg van verhoogde buprenorfineniveaus (miose, cyanose van de lippen, sedatie, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie). Patiënten die een leverfunctiestoornis ontwikkelen tijdens behandeling met Sixmo, moeten worden gemonitord op verschijnselen en symptomen van toxiciteit of overdosering. Ingeval zich symptomen van toxiciteit of overdosering ontwikkelen, moeten de implantaten worden verwijderd en moet worden overgeschakeld op een geneesmiddel waarvan de dosis kan worden aangepast.

*Nierfunctiestoornis*
Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol (ongeveer 30%) bij de totale klaring van buprenorfine en plasmaconcentraties van buprenorfine waren niet verhoogd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.
Een aanpassing van de Sixmo-dosis is niet vereist bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min.) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van Sixmo bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Sixmo mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar, omdat het geen significant therapeutisch voordeel biedt ten opzichte van bestaande behandelingen.
Er is geen relevante toepassing van Sixmo bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 12 jaar voor de indicatie van vervangende behandeling voor verslaving aan opiaten, omdat dit niet voorkomt bij de gespecificeerde pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

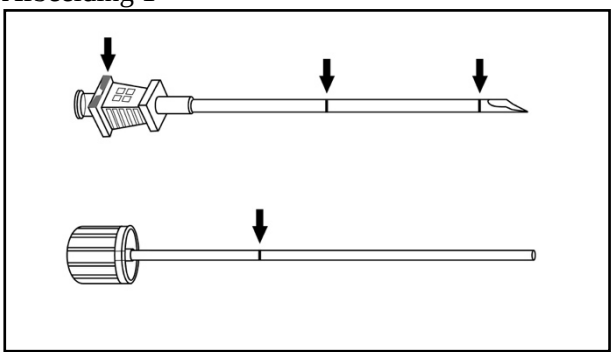
Subcutaan gebruik

*Voorbereidingen voor hanteren of toedienen van het geneesmiddel*
- Inbrenging en verwijdering van de implantaten moet plaatsvinden onder aseptische condities.
- De patiënt moet op de rug kunnen liggen.
- Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende de gehele inbrengprocedure zit, zodat de inbrengplaats en de beweging van de naald onder de huid duidelijk zichtbaar zijn vanaf de zijkant. Alleen een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met kleine chirurgische ingrepen en die opgeleid is in het inbrengen van Sixmo mag de procedure uitvoeren, waarbij uitsluitend de implantatieapplicator mag worden gebruikt en het aanbevolen lokale anestheticum beschikbaar is.
- Er wordt één applicator gebruikt om alle vier implantaten in te brengen.
- Er moet rekening mee worden gehouden dat echografische voorzieningen en voorzieningen voor magnetische kernspinresonantie (MRI) voorhanden moeten zijn op de klinische locatie waar Sixmo wordt ingebracht en verwijderd.
- Bij patiënten voor wie MRI gecontra-indiceerd is, mag het implantaat niet worden ingebracht.

*Apparatuur voor subcutane inbrenging van Sixmo*
De volgende apparatuur is vereist voor inbrenging van het implantaat onder aseptische condities:
- een onderzoekstafel waarop de patiënten kan liggen
- instrumentenrek afgedekt met steriele doek
- geschikte belichting, zoals een voorhoofdlamp
- steriele gatdoek
- talkvrije, steriele handschoenen van latex
- alcoholdoekje
- chirurgische markeerstift
- antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine
- lokaal anestheticum, zoals 1% lidocaïne met adrenaline 1:100.000
- spuit van 5 ml met naald van 25 G × 1,5 inch (0,5 × 38 mm)
- Adson-weefselpincet met één tand
- scalpelmes nr. 15
- dunne, zelfklevende strip met een breedte van ongeveer 6 mm (vlindervormige strip)
- steriel gaas van 100 × 100 mm
- zelfklevende verbanden
- drukverband met een breedte van ongeveer 8 cm
- vloeibaar kleefmiddel
- 4 Sixmo-implantaten
- 1 implantatieapplicator

De implantatieapplicator (wegwerpbaar) en de onderdelen ervan worden weergegeven in afbeelding 1.

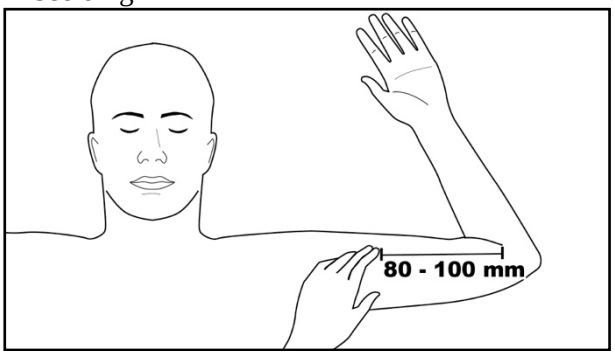
Afbeelding 1



*Instructies voor subcutane inbrenging van Sixmo*

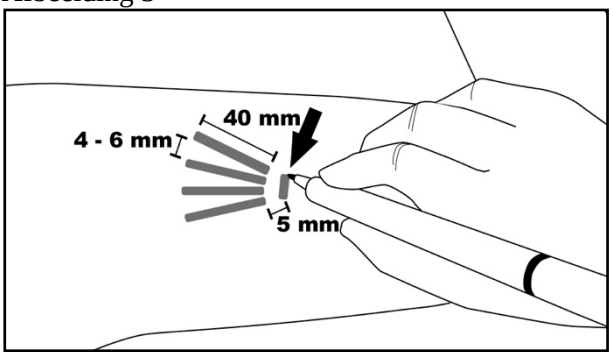
**Stap 1:** De patiënt moet op de rug liggen, met de te behandelen arm gebogen ter hoogte van de elleboog en naar buiten gedraaid, zodat de hand zich naast het hoofd bevindt. Lokaliseer de inbrengplaats, namelijk aan de binnenzijde van de bovenarm, ongeveer 80 tot 100 mm (8 tot 10 cm) boven de mediale epicondylus, in de sulcus tussen de m. biceps brachii en m. triceps brachii. Door de patiënt de m. biceps brachii te laten buigen, kan de plaats beter worden gelokaliseerd (afbeelding 2).

Afbeelding 2




**Stap 2:** Reinig de inbrengplaats met een alcoholdoekje. Markeer de inbrengplaats met een chirurgische markeerstift. De implantaten worden ingebracht via een kleine subcutane incisie van 2,5 tot 3 mm. Markeer de kanaaltracés waar elk implantaat zal worden ingebracht door 4 lijnen te tekenen, waarbij elke lijn 40 mm lang is. De implantaten worden geplaatst in een nauwe waaiervorm met een tussenafstand van 4 tot 6 mm, waarbij de opening van de waaier naar de schouder is gericht (afbeelding 3).

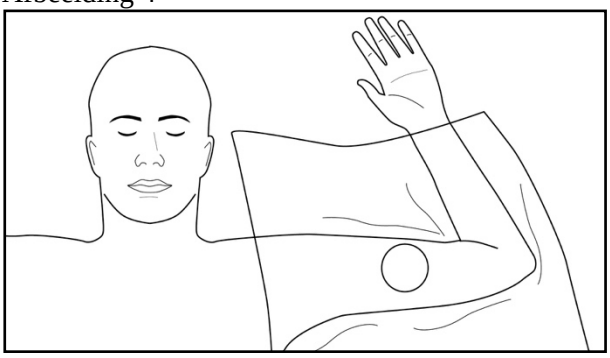
Afbeelding 3




**Stap 3:** Doe steriele handschoenen aan en controleer de werking van de implantatieapplicator door de obturator van de canule te verwijderen en opnieuw te vergrendelen. Reinig de inbrengplaats met een antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine. Niet droog deppen of afvegen.
Breng de steriele gatdoek aan op de arm van de patiënt (afbeelding 4). Verdoof het gebied van inbrenging op de incisieplaats en vlak onder de huid, alsook langs de geplande inbrengkanalen, door injectie van 5 ml lidocaïne 1% met adrenaline 1:100.000. Wanneer is vastgesteld dat anesthesie

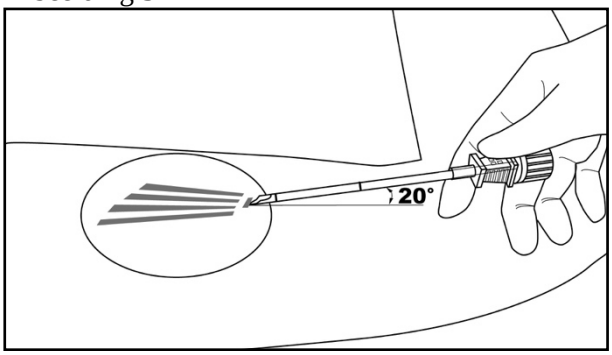
toereikend en effectief is, moet op de gemarkeerde incisieplaats een oppervlakkige incisie van 2,5 tot 3 mm lang worden gemaakt.

Afbeelding 4



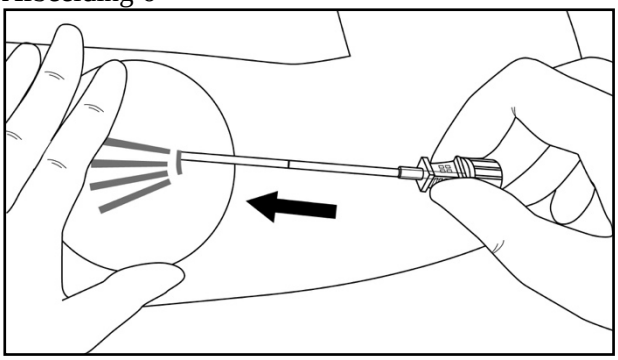
**Stap 4:** Til de rand van de opening van de incisie op met het getande pincet. Terwijl in tegengestelde richting aan de huid wordt getrokken, moet in een kleine hoek (niet groter dan 20 graden) alleen de tip van de applicator worden ingebracht in de subcutane holte (op een diepte van 3 tot 4 mm onder de huid), waarbij de schuine stopmarkering op de canule omhoog gericht moet zijn en zichtbaar met de obturator volledig vergrendeld in de canule (afbeelding 5).

Afbeelding 5



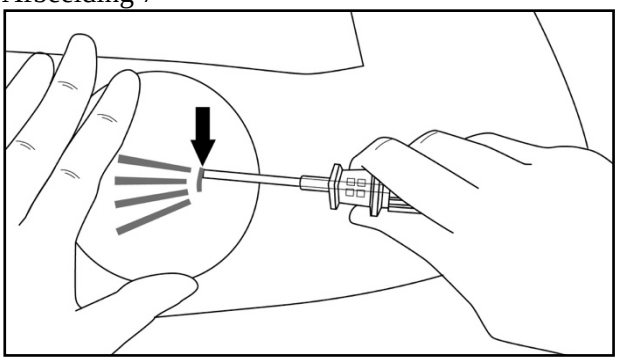

**Stap 5:** Laat de applicator zakken tot een horizontale positie; til de huid op met de tip van de applicator, maar laat de canule in het subcutane bindweefsel zitten (afbeelding 6).

Afbeelding 6

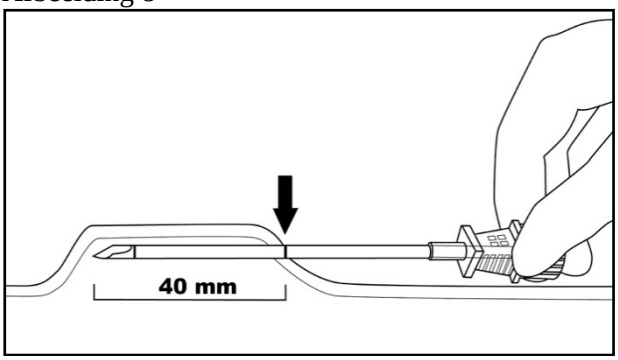


**Stap 6:** Terwijl de huid wordt opgetild moet de applicator voorzichtig subcutaan worden opgevoerd langs de kanaalmarkering op de huid. Stop onmiddellijk wanneer de proximale markering op de canule in de incisie is verdwenen (afbeelding 7 en 8).

Afbeelding 7

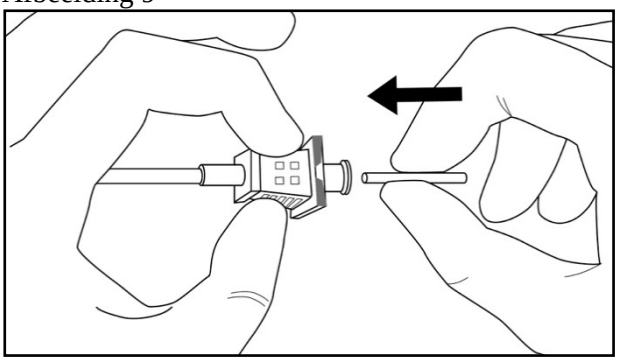


Afbeelding 8

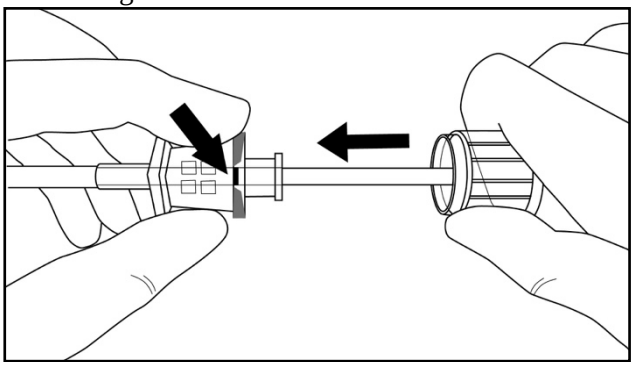



**Stap 7:** Terwijl de canule op zijn plaats wordt gehouden, moet de obturator worden ontgrendeld en verwijderd. Breng één implantaat in de canule in (afbeelding 9), breng de obturator opnieuw in en duw de obturator voorzichtig naar voren (enige weerstand moet worden gevoeld) totdat de stoplijn van de obturator is uitgelijnd met de omhoog gerichte schuine stopmarkering, wat weergeeft dat het implantaat zich ter hoogte van de tip van de canule bevindt (afbeelding 10). **Forceer het implantaat niet voorbij het uiteinde van de canule met de obturator.** Er moet een afstand van ten minste 5 mm zijn tussen de incisie en het implantaat wanneer het implantaat correct is gepositioneerd.

Afbeelding 9

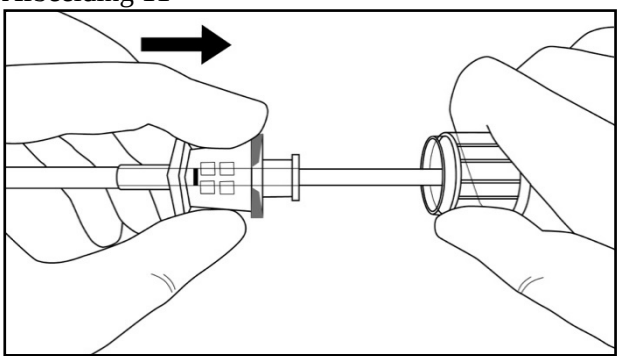


Afbeelding 10

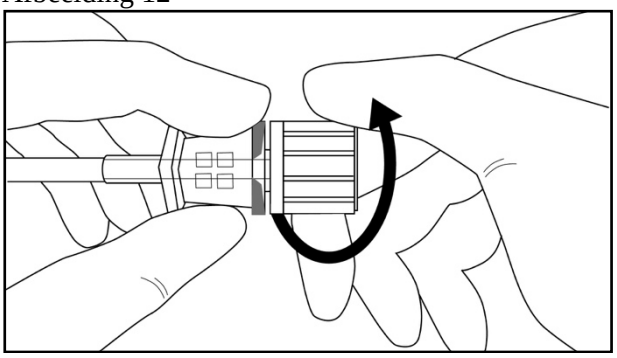


**Stap 8:** Terwijl de obturator op zijn plaats wordt gehouden op de arm, moet de canule langs de obturator worden teruggetrokken, waarbij het implantaat op zijn plaats moet blijven (afbeelding 11). **NB: Niet tegen de obturator duwen.** Trek de canule terug tot het aanzetstuk gelijk ligt met de obturator. Draai de obturator vervolgens rechtsom om hem te vergrendelen op de canule (afbeelding 12). Trek de applicator terug, met de schuine rand omhoog gericht, totdat de distale markering van de canule zichtbaar is bij de opening van de incisie (de scherpe tip moet in de subcutane holte blijven).

Afbeelding 11

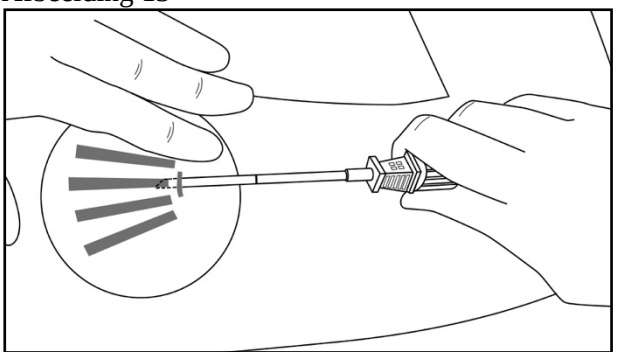


Afbeelding 12



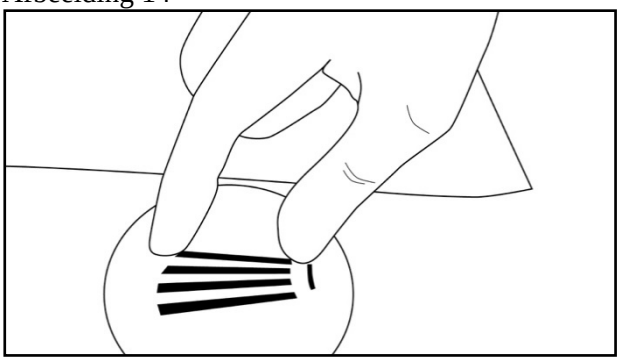
**Stap 9:** Richt de applicator naar de volgende kanaalmarkering, terwijl het eerder ingebrachte implantaat met de wijsvinger wordt gestabiliseerd, van de scherpe tip vandaan (afbeelding 13). Volg de stappen 6 - 9 voor het inbrengen van de drie overige implantaten via dezelfde incisie.

Afbeelding 13



**Stap 10:** Controleer onmiddellijk na inbrenging de aanwezigheid van elk implantaat (over een lengte van 26,5 mm) door palpatie van de arm van de patiënt, zoals weergegeven op afbeelding 14. Als u niet elk van de vier implantaten kunt voelen, of twijfelt of ze aanwezig zijn, gebruik dan andere methodes om de aanwezigheid van het implantaat te bevestigen.

Afbeelding 14



**Stap 11:** Oefen zo nodig gedurende ongeveer vijf minuten druk uit op de incisieplaats. Reinig de incisieplaats. Breng vloeibaar kleefmiddel aan op de randen van de huid en laat drogen voordat de incisie wordt gesloten met de dunne zelfklevende strip met een breedte van ongeveer 6 mm (vlindervormige strip). Breng een klein zelfklevend verband aan over de inbrengplaats. Breng een drukverband met steriel gaas aan om blauwe plekken tot een minimum te beperken. Instrueer de patiënt dat het drukverband na 24 uur en het zelfklevende verband na drie tot vijf dagen kunnen worden verwijderd, en om zo nodig een ijskompres gedurende de eerste 24 uur om de twee uur gedurende 40 minuten op de arm aan te brengen.

**Stap 12:** Vul de Waarschuwingskaart voor de patiënt in en geef die aan de patiënt om bij zich te houden. Scan of noteer de gegevens over de implantatieprocedure ook in het medisch dossier van de patiënt. Geef de patiënt advies over de aangewezen zorg voor de inbrengplaats.

*Instructie voor lokaliseren van implantaten voorafgaand aan verwijdering ervan*
Controleer de locatie van de implantaten met palpatie. **Niet-palpeerbare implantaten moeten worden gelokaliseerd alvorens ze trachten te verwijderen.** In het geval van niet-palpeerbare implantaten moet verwijdering plaatsvinden op echografische geleide (nadat ze zijn gelokaliseerd). Geschikte methodes voor lokaliseren bestaan uit echografie met een lineaire array transducer met hoge frequentie (10 MHz of hoger) of, ingeval echografie niet lukt, magnetische kernspinresonantie (MRI). Sixmo-implantaten zijn niet radiopaak en zijn niet zichtbaar met röntgenstralen of een CT-scan. Exploratieve chirurgie zonder kennis van de exacte locatie van alle implantaten wordt ten stelligste afgeraden (zie rubriek 4.4).

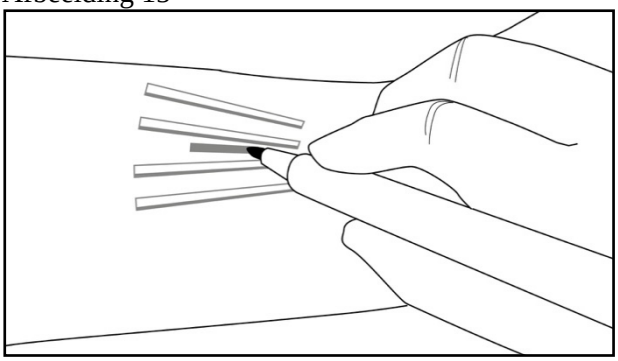
*Apparatuur voor verwijdering van Sixmo*
Implantaten moeten worden verwijderd onder aseptische condities, waarbij de volgende apparatuur benodigd is:

- een onderzoekstafel waarop de patiënten kan liggen
- instrumentenrek afgedekt met steriele doek
- geschikte belichting, zoals een voorhoofdlamp
- steriele gatdoeken
- talkvrije, steriele handschoenen van latex
- alcoholdoekje
- chirurgische markeerstift
- antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine
- lokaal anestheticum, zoals 1% lidocaïne met adrenaline 1:100.000
- spuit van 5 ml met naald van 25 G × 1,5 inch (0,5 × 38 mm)
- Adson-weefselpincet met één tand
- mosquito tang
- twee X-plant-klemmen (fixatieklemmen voor vasectomie, met een ringvormige diameter van 2,5 mm)
- irisschaar
- naaldaandrijver
- scalpelmes nr. 15

- steriele meetlat
- steriel gaas van 100 × 100 mm
- zelfklevend verband
- drukverband met een breedte van ongeveer 8 cm
- hechtdraden, zoals 4-0 Prolene™ met een FS-2 snijnaald (mogen resorbeerbaar zijn)

*Instructies voor verwijdering van Sixmo*
**Stap 13:** De patiënt moet op de rug liggen, waarbij de geïmplanteerde arm gebogen is ter hoogte van de elleboog en naar buiten is gedraaid, zodat de hand zich naast het hoofd bevindt. Controleer opnieuw de locatie van de implantaten met palpatie. Reinig de plaats van verwijdering met een alcoholdoekje alvorens een markering aan te brengen op de huid. Markeer met de chirurgische markeerstift de locatie van de implantaten en de locatie van de incisie. De incisie moet parallel met de as van de arm worden gemaakt, tussen het tweede en het derde implantaat, om toegang te verschaffen tot de subcutane holte (afbeelding 15).

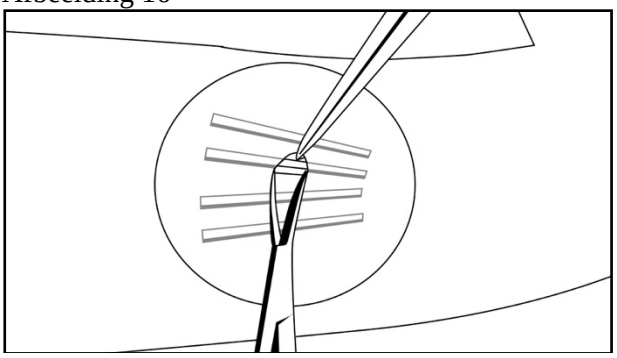
Afbeelding 15



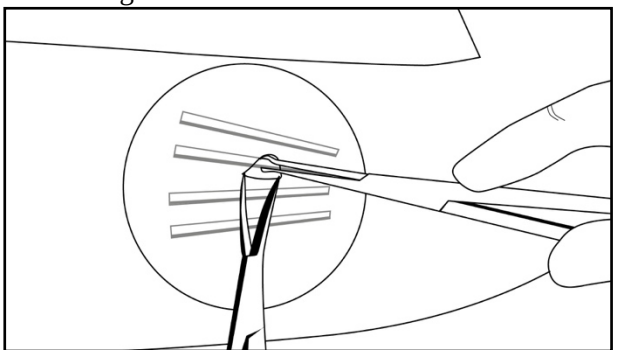
**Stap 14:** Doe steriele handschoenen aan. Plaats met een aseptische techniek de steriele apparatuur in het steriele veld van het instrumentenrek. Reinig de plaats van verwijderen met een antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine. Niet droog deppen of afvegen. Breng de steriele doek aan op de arm van de patiënt. Verdoof de incisieplaats en de subcutane holte met daarin de implantaten (bijvoorbeeld door injectie van 5 tot 7 ml lidocaïne 1% met adrenaline 1:100.000).
NB: Zorg ervoor dat het lokale anestheticum diep in het midden van de implantaten wordt geïnjecteerd; hierdoor worden de implantaten effectief naar de huid toe opgetild waardoor het verwijderen van de implantaten gemakkelijker verloopt. Wanneer is vastgesteld dat de anesthesie toereikend en effectief is, moet met een scalpel een incisie van 7 tot 10 mm worden gemaakt, parallel met de as van de arm, tussen het tweede en het derde implantaat.

**Stap 15:** Til de rand van de huid op met de Adson-weefselpincet met één tand en scheid met een irisschaar of gekromde mosquito tang de weefsels boven en onder het zichtbare implantaat (afbeelding 16).
Grijp het midden van het implantaat vast met de X-plant-klem(men) (afbeelding 17) en trek er voorzichtig aan. Als het implantaat ingekapseld is, of als u een rimpeling ziet, gebruik dan het scalpel om het verkleefde weefsel los te maken van het implantaat.

Afbeelding 16



Afbeelding 17



**Stap 16:** Nadat elk implantaat is verwijderd, moet worden bevestigd dat het 26,5 mm lange implantaat in zijn geheel is verwijderd door de lengte ervan te meten. Volg de stappen 15 en 16 voor verwijdering van de overige implantaten via dezelfde incisie. Dezelfde techniek wordt gehanteerd voor verwijdering van (gedeeltelijk) uitgestoten implantaten. Exploratieve chirurgie zonder kennis van de exacte locatie van alle implantaten wordt ten stelligste afgeraden (zie rubriek 4.4).

**Stap 17:** Nadat alle implantaten zijn verwijderd, moet de incisieplaats worden gereinigd. Sluit de incisie met hechtdraden. Breng een zelfklevend verband aan over de incisie. Gebruik het steriele gaas en oefen, gedurende vijf minuten, zachte druk uit op de incisieplaats om hemostase te garanderen. Breng een drukverband met steriel gaas aan om blauwe plekken tot een minimum te beperken. Instrueer de patiënt dat het drukverband na 24 uur en het zelfklevende verband na drie tot vijf dagen kunnen worden verwijderd. Geef de patiënt advies over de aangewezen aseptische wondzorg. Instrueer de patiënt om, zo nodig, gedurende de eerste 24 uur om de twee uur gedurende 40 minuten een ijskompres aan te brengen op de arm. Maak een afspraak voor verwijdering van de hechtdraden.

**Stap 18:** De Sixmo-implantaten moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften, omdat ze buprenorfine bevatten.

Als bij een poging tot verwijdering een of meerdere implantaten of fragmenten van implantaten niet worden verwijderd, moet de patiënt zo snel als mogelijk beeldvorming ondergaan voor lokalisering ervan en moet de daaropvolgende poging tot verwijdering op dezelfde dag als van de lokalisering plaatsvinden. Als lokalisering en een tweede poging tot verwijdering niet op dezelfde dag plaatsvinden als de aanvankelijke poging tot verwijdering, moet de wond voorlopig worden gesloten met hechtingen.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
Ernstige leverfunctiestoornis.
Acuut alcoholisme of delirium tremens (zie rubriek 4.5).
Gelijktijdige toediening van opioïdeantagonisten (naltrexon, nalmefeen) voor de behandeling van alcohol- of opioïdenafhankelijkheid (zie rubriek 4.5).
Patiënten met een voorgeschiedenis van keloïde of hypertrofe littekenvorming mogen geen subcutane inbrenging ondergaan (zie rubriek 4.4).
Bij patiënten voor wie MRI gecontra-indiceerd is.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Monitoring van de behandeling

Patiënten kunnen slaperigheid ervaren, met name in de eerste week na inbrenging van de implantaten. Ze moeten daarover geïnformeerd worden (zie rubriek 4.7).

De inbrengplaats moet één week vóór inbrenging van het implantaat, en daarna nog regelmatig, worden onderzocht op tekenen van een infectie of enig probleem met wondgenezing, waaronder aanwijzingen voor extrusie van het implantaat uit de huid alsook verkeerd gebruik of misbruik. Voor de meeste patiënten is het aanbevolen bezoekschema een frequentie van ten minste eenmaal per maand voor verder advies en psychosociale ondersteuning.

Ernstige complicaties als gevolg van inbrenging en verwijdering van de implantaten

Zelden voorkomende maar ernstige complicaties, waaronder zenuwbeschadiging en migratie met embolie en overlijden tot gevolg, kunnen het gevolg zijn van onjuist inbrengen van de implantaten in de bovenarm (zie rubriek 4.8). Bijkomende complicaties kunnen bestaan uit lokale migratie, uitpuilen, uitstoten en breken van het implantaat na inbrenging of tijdens verwijdering ervan. In geval van migratie van een implantaat, is een chirurgische ingreep noodzakelijk om het te verwijderen.

Subcutane inbrenging is essentieel voor bevestiging middels palpatie van de juiste plaatsing. Als implantaten te diep worden geplaatst (intramusculair of in de fascia), kan dit leiden tot neuraal of vasculair letsel bij inbrenging of verwijdering ervan.

Er kan een infectie optreden op de plaats van inbrenging of verwijdering. Overmatige palpatie kort na inbrenging van de implantaten kan de kans op infectie vergroten. Een onjuiste verwijdering houdt een risico in van infectie op de implantatieplaats en breken van het implantaat.

In zeldzame gevallen konden implantaten of gedeeltelijke implantaten niet worden gelokaliseerd en werden ze daarom niet verwijderd (zie rubriek 4.2).

Uitstoting van het implantaat

Als zich na inbrenging spontane uitstoting van het implantaat voordoet, moeten de volgende stappen worden genomen:

- Er moet een afspraak worden gemaakt voor de patiënt om zo snel mogelijk terug te komen naar de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de inbrenging heeft uitgevoerd.
- De patiënt moet geïnstrueerd worden om het implantaat in een glazen pot met deksel te plaatsen, het op een veilige plaats uit de buurt van anderen, met name kinderen, te bewaren en het mee te brengen naar de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg om te bepalen of het volledige implantaat werd uitgestoten.
  Buprenorfine kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen die er per ongeluk aan worden blootgesteld.
- Als de patiënt het uitgestoten implantaat terug overhandigt, moet het worden gemeten om zeker

te zijn dat het volledige implantaat werd uitgestoten (met een lengte van 26,5 mm).

- De incisieplaats moet worden gecontroleerd op infectie. Als die geïnfecteerd is, moet de infectie op gepaste wijze worden behandeld en moet worden bepaald of de overige implantaten moeten worden verwijderd.
- Als het uitgestoten implantaat niet intact is, moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met palpatie de inbrengplaats onderzoeken om de locatie van het achtergebleven gedeeltelijke implantaat te bepalen. Het achtergebleven gedeeltelijke implantaat moet worden verwijderd met de technieken, zoals beschreven in rubriek 4.2.
- Als het niet mogelijk is het achtergebleven implantaat te palperen, moet echografie of MRI plaatsvinden volgens de technieken, zoals beschreven in rubriek 4.2.
- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de patiënt zorgvuldig monitoren, totdat het implantaat is vervangen, voor evaluatie van ontwenningsverschijnselen of andere klinische indicatoren die erop duiden dat suppletie met sublinguaal buprenorfine mogelijk noodzakelijk is.
- Een of meerdere vervangende implantaten moeten in dezelfde arm hetzij mediaal hetzij lateraal ten opzichte van de *in situ* implantaten worden ingebracht. Als alternatief is het mogelijk om een of meerdere vervangende implantaten in de contralaterale arm in te brengen.

Verkeerd gebruik en onrechtmatig gebruik

Buprenorfine kan misbruikt worden en is onderhevig aan crimineel onrechtmatig gebruik. Sixmo is geformuleerd als formulering om onrechtmatig gebruik en misbruik tegen te gaan, maar het is desalniettemin mogelijk om buprenorfine uit het implantaat te extraheren. Er moet rekening worden gehouden met die risico's en de stabiliteit van de patiënt bij de behandeling van opioïdeafhankelijkheid wanneer wordt bepaald of Sixmo geschikt is voor de patiënt.

Misbruik van buprenorfine houdt een risico in van overdosering en overlijden. Dit risico is verhoogd bij gelijktijdig misbruik van buprenorfine en alcohol en andere middelen, met name benzodiazepines. Alle patiënten die Sixmo krijgen, moeten worden gemonitord voor situaties die duiden op onrechtmatig gebruik, of progressie van de opioïdeafhankelijkheid en verslavend gedrag die duiden op de noodzaak van een intensievere en meer gestructureerde behandeling van gebruik van middelen.

Afhankelijkheid

Buprenorfine is een partiële agonist op de μ (mu)-opioïde receptor en langdurige toediening leidt tot afhankelijkheid van het opioïde type. Dieronderzoek alsook klinische ervaring heeft aangetoond dat buprenorfine kan leiden tot afhankelijkheid, maar dan in geringere mate dan een volledige agonist, bijvoorbeeld morfine.

Als de implantaten niet onmiddellijk na verwijdering worden vervangen, moeten patiënten volgens klinische noodzaak gehandhaafd blijven op sublinguaal buprenorfine (2 tot 8 mg/dag), totdat behandeling met Sixmo wordt hervat. Patiënten die ervoor kiezen de behandeling met Sixmo stop te zetten, moeten worden gemonitord op het afkicksyndroom, waarbij rekening dient te worden gehouden met het gebruik van een afbouwende dosis sublinguaal buprenorfine.

Uitlokken van het afkicksyndroom als gevolg van opiaten

De eigenschappen van de opioïde partiële agonist buprenorfine kunnen ontwenningsverschijnselen van opiaten uitlokken bij personen die op dat moment fysiek afhankelijk zijn van volledige opioïde agonisten, zoals heroïne, morfine of methadon, voordat de effecten van de volledige opioïde agonist zijn afgenomen. Controleer of de patiënten een gepaste inductieperiode met sublinguaal buprenorfine of buprenorfine/naloxon hebben voltooid, of al klinisch stabiel zijn op buprenorfine of buprenorfine/naloxon alvorens de implantaten in te brengen (zie rubriek 4.2).

Ademhalingsdepressie en depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS)

Een aantal gevallen van overlijden als gevolg van ademhalingsdepressie zijn gemeld tijdens behandeling met buprenorfine, met name wanneer buprenorfine werd gebruikt in combinatie met benzodiazepines (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet werd gebruikt volgens de voorschriftinformatie. Gevallen van overlijden zijn ook gemeld in verband met de gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere middelen met onderdrukkende werking zoals alcohol, gabapentinoïden (zoals pregabaline en gabapentine) (zie rubriek 4.5) of andere opiaten. Als buprenorfine wordt toegediend bij bepaalde personen die afhankelijk zijn van niet-opioïde middelen en die de effecten van opiaten niet kunnen verdragen, kan mogelijk fatale ademhalingsdepressie optreden.
Dit product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met astma of ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld chronisch obstructief longlijden, cor pulmonale, verminderde respiratoire reserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose [kromming van de wervelkolom die leidt tot mogelijke kortademigheid]).

Buprenorfine kan leiden tot sufheid, met name wanneer het samen met alcohol of geneesmiddelen die het CZS onderdrukken (zoals verdovende middelen, sedativa of hypnotica) (zie rubriek 4.5).

Voordat behandeling met Sixmo wordt ingesteld, moet de medische en therapeutische voorgeschiedenis van de patiënt, met inbegrip van het gebruik van niet-opioïde psychoactieve middelen, worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat behandeling met Sixmo op veilige wijze kan worden ingesteld.

Hepatitis en voorvallen met betrekking tot de lever

In zowel klinische onderzoeken als in postmarketingmeldingen van bijwerkingen zijn bij verslaafde personen met opiaatafhankelijkheid gevallen van acuut leverletsel (waaronder fatale gevallen) gemeld met de werkzame stof buprenorfine; zie rubriek 4.8. Het spectrum van abnormaliteiten varieert van voorbijgaande asymptomatische verhogingen van levertransaminasewaarden tot casusmeldingen van leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In vele gevallen kunnen de aanwezigheid van een reeds bestaande leverfunctiestoornis (genetische aandoening, afwijkingen van de leverenzymen, infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexia, gelijktijdig gebruik van andere, mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen) en bestaand gebruik van geneesmiddelen met een injectie een oorzakelijke of bijdragende rol spelen. Er moet rekening worden gehouden met deze onderliggende factoren, waaronder bevestiging van de status van virale hepatitis, alvorens Sixmo voor te schrijven en tijdens de behandeling ermee. Wanneer een voorval met betrekking tot de lever wordt vermoed, moet de leverfunctie worden geëvalueerd, waarbij overwogen dient te worden of behandeling met Sixmo moet worden stopgezet. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie nauwlettend worden gemonitord.

Leverfunctiestoornis

Buprenorfine wordt in sterke mate door de lever gemetaboliseerd. In een farmacokinetisch onderzoek met sublinguaal buprenorfine is vastgesteld dat de plasmaspiegels van buprenorfine hoger waren en bleek de halfwaardetijd langer te zijn bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis, maar niet bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van toxiciteit, of overdosering als gevolg van verhoogde buprenorfinespiegels (zie rubriek 4.2). Sixmo is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Behandeling van acute pijn tijdens behandeling

Tijdens behandeling met Sixmo kunnen situaties ontstaan waarbij bij patiënten acute pijn moet worden behandeld of waarbij ze anesthesie nodig hebben. Deze patiënten moeten, indien mogelijk, worden behandeld met een niet-opioïde analgeticum. Patiënten die behandeling met een opiaat nodig hebben voor analgesie, kunnen worden behandeld met een volledig opioïde analgeticum met hoge affiniteit onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, waarbij met name aandacht dient te worden besteed aan de ademhalingsfunctie. Voor een analgetisch effect zijn mogelijk hogere doses noodzakelijk. Hierdoor is er bij toediening van opiaten een grotere kans op toxiciteit. Als behandeling met een opiaat noodzakelijk is als onderdeel van anesthesie, moeten patiënten constant worden gemonitord tijdens anesthesie door personen die niet betrokken zijn bij de uitvoering van de chirurgische of diagnostische procedure. De behandeling met een opiaat moet worden verstrekt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van anesthetica en de behandeling van effecten op de ademhaling van krachtige opiaten, met name het instellen en handhaven van doorgankelijke luchtwegen en ondersteunende beademing.

Nierfunctiestoornis

Eliminatie via de nieren kan langer zijn, omdat 30% van de toegediende dosis via de nieren wordt uitgescheiden. Metabolieten van buprenorfine hopen zich op bij patiënten met nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min.) (zie rubriek 4.2 en 5.2).

CYP3A-remmers

Geneesmiddelen die een remmend effect hebben op het enzym CYP3A4 kunnen verhoogde buprenorfineconcentraties tot gevolg hebben. Patiënten die Sixmo krijgen, moeten nauwlettend worden gemonitord op tekenen van toxiciteit als het wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir of indinavir, of antimycotica van het azoltype zoals ketoconazol en itraconazol, of antibiotica van het macrolidetype). De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de therapeutische voorgeschiedenis van patiënten controleren op gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers, alvorens een behandeling met Sixmo in te stellen, om hun geschiktheid te bepalen (zie rubriek 4.5).

Algemene voorzorgen die relevant zijn bij de toediening van opiaten

Opiaten kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.
Opiaten kunnen de druk van het cerebrospinale vocht verhogen, wat kan leiden tot epileptische aanvallen. Daarom moeten opiaten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel, intracraniële laesies, andere situaties waarbij de cerebrospinale druk mogelijk verhoogd is, of een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen.
Opiaten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of urethrastenose.
Door opiaten geïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijnsniveau of veranderingen in de perceptie van pijn als symptoom van een aandoening kunnen invloed hebben op de evaluatie van de patiënt of kunnen de diagnose of het klinische verloop van een gelijktijdige ziekte maskeren.
Opiaten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie of bijnierschorsinsufficiëntie (bijvoorbeeld ziekte van Addison).
Het is gebleken dat opiaten de druk in de ductus choledochus verhoogt; ze moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met disfunctie van de galwegen.
Opiaten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere of verzwakte patiënten.
Het gelijktijdige gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) kan leiden tot overmatige effecten van opiaten, wat gebaseerd is op ervaring met morfine (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Sixmo en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).
Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.
Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.
Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Huid

Sixmo moet ook met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bindweefselaandoening (bijvoorbeeld sclerodermie) of een voorgeschiedenis van methicillineresistente infecties van *Staphylococcus aureus*. Sixmo is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van keloïde of hypertrofe littekenvorming op de plaats waar Sixmo zou worden geïmplanteerd, omdat zich problemen kunnen voordoen bij het verwijderen van het implantaat (zie rubriek 4.3).

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is met Sixmo geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Buprenorfine mag niet worden toegediend in combinatie met:

- Opioïdeantagonisten: naltrexon en nalmefeen kunnen de farmacologische effecten van buprenorfine blokkeren. Gelijktijdige toediening tijdens behandeling met buprenorfine is gecontra-indiceerd als gevolg van de potentieel gevaarlijke interactie die het plotse optreden van langdurige en hevige opioïde ontwenningsverschijnselen kan uitlokken (zie rubriek 4.3).
- Alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten, omdat alcohol het sederende effect van buprenorfine versterkt. Sixmo is gecontra-indiceerd bij acuut alcoholisme (zie rubriek 4.3).

Buprenorfine moet met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met:

- Benzodiazepines: deze combinatie kan leiden tot overlijden als gevolg van ademhalingsdepressie met centrale oorsprong. Hierdoor moeten doses worden beperkt en moet deze combinatie worden vermeden in gevallen waarbij er een risico op verkeerd gebruik is. Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat het uitermate gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepines toe te dienen tijdens het gebruik van dit product, en moeten ook worden gewaarschuwd dat gelijktijdig gebruik van benzodiazepines met dit product uitsluitend mag plaatsvinden volgens de instructies van hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 4.4).
- Gabapentinoïden: deze combinatie kan leiden tot overlijden als gevolg van ademhalingsdepressie. Hierdoor moeten doseringen zorgvuldig worden gemonitord en moet deze combinatie worden vermeden in gevallen waarbij er een risico op verkeerd gebruik is. Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat gelijktijdig gebruik van gabapentinoïden (zoals pregabaline en gabapentine) met dit product uitsluitend mag plaatsvinden volgens de instructies van hun arts (zie rubriek 4.4).
- Overige geneesmiddelen die het CZS onderdrukken: andere opioïde derivaten (bijvoorbeeld methadon, analgetica en antitussiva), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepines, antipsychotica, clonidine en verwante middelen: deze combinaties verhogen het onderdrukkende effect op het CZS. Het verminderde niveau van alertheid kan gevaarlijk zijn bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines (zie rubriek 4.7).

- Opioïde analgetica: het kan moeilijk zijn om toereikende analgesie te bereiken wanneer een volledige opioïde agonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine krijgen. Hierdoor bestaat de kans op overdosering met een volledige agonist, met name wanneer getracht wordt de partiële agonistische effecten van buprenorfine te behandelen, of wanneer de plasmaspiegels van buprenorfine afnemen (zie rubriek 4.4).
- CYP3A4-remmers en -inductoren: buprenorfine wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd tot norbuprenorfine; hierdoor kunnen potentiële interacties optreden wanneer buprenorfine gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die een effect hebben op de werking van CYP3A4. CYP3A4-remmers kunnen een remmend effect hebben op het metabolisme van buprenorfine, wat leidt tot een verhoogde $C_{max}$ en AUC van buprenorfine en norbuprenorfine. Patiënten die worden behandeld met CYP-remmers (bijvoorbeeld ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem, amiodaron, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fluconazol, erytromycine en grapefruitsap), moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van toxiciteit of overdosering (miose, cyanose van de lippen, sedatie, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie). Ingeval symptomen van toxiciteit of overdosering worden waargenomen, moeten de implantaten worden verwijderd en moet worden overgeschakeld op een geneesmiddel waarvan de dosis kan worden aangepast.
- Zo ook kunnen inductoren van CYP3A4 (bijvoorbeeld fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) leiden tot een verlaging van de plasmaconcentraties van buprenorfine vanwege een toegenomen omzetting van buprenorfine in norbuprenorfine.
- Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers): mogelijke exacerbatie van de effecten van opiaten, op basis van ervaring met morfine.
- Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI’s) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van buprenorfine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Tegen het einde van een zwangerschap kan buprenorfine ademhalingsdepressie induceren bij de pasgeboren zuigeling, zelfs na een korte periode van toediening. Langdurige toediening van buprenorfine tijdens de laatste drie maanden van een zwangerschap kan een afkicksyndroom veroorzaken bij de pasgeborene (bijvoorbeeld hypertonie, neonatale tremor, neonatale agitatie, myoclonus of convulsies). Het syndroom is mogelijk milder en van langere duur dan dat bij volledige μ-opioïde agonisten met kortdurende werking. Doorgaans treedt het syndroom met enkele uren tot enkele dagen na de geboorte vertraagd op. De aard van het syndroom kan variëren, afhankelijk van de voorgeschiedenis van drugsgebruik van de moeder.

Vanwege de lange halfwaardetijd van buprenorfine, dient aan het einde van de zwangerschap neonatale monitoring gedurende enkele dagen te worden overwogen, om het risico van ademhalingsdepressie of het afkicksyndroom bij pasgeborenen te voorkomen.

Vanwege de inflexibiliteit met betrekking tot dosisverhogingen en vanwege de vereisten voor een verhoging van de dosis tijdens de zwangerschap wordt Sixmo niet beschouwd als een optimale behandelingskeuze voor zwangere vrouwen. Daarom mag bij zwangere vrouwen niet worden gestart met een behandeling met Sixmo. Sixmo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Als er sprake is van een zwangerschap tijdens de behandeling met Sixmo, moet het voordeel voor de patiënt worden

afgewogen tegen het risico voor de foetus. Doorgaans worden in een dergelijke situatie andere behandelingen met/formuleringen van buprenorfine als meer geschikt geacht.

Borstvoeding

Buprenorfine en zijn metabolieten worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Sixmo.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of beperkte gegevens over de effecten van buprenorfine op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Buprenorfine kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, en kan een negatieve invloed hebben op het geestelijke of fysieke vermogen dat vereist is voor het uitvoeren van potentieel gevaarlijke taken zoals een voertuig besturen of machines bedienen. Dit product kan duizeligheid, slaperigheid of sedatie veroorzaken, met name aan het begin van de behandeling.
Plasmaconcentraties van buprenorfine na inbrenging van Sixmo zijn het hoogst tijdens de eerste 24 tot 48 uur. Patiënten kunnen met name slaperigheid ervaren tot één week na subcutane inbrenging. Daarom moeten ze tot voorzichtigheid worden aangemaand bij het besturen van een voertuig of het bedienen van gevaarlijke machines, met name tijdens deze periode. Voordat patiënten een voertuig besturen of gevaarlijke machines bedienen, moeten ze redelijk zeker zijn dat Sixmo geen negatieve invloed heeft op hun vermogen bij het uitvoeren van dergelijke activiteiten.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen werden ingedeeld als zijnde bijwerkingen als gevolg van het implantaat of niet als gevolg van het implantaat.
De meest voorkomende bijwerkingen in klinische onderzoeken met Sixmo die niet gevolg waren van het implantaat, waren hoofdpijn (5,8%), constipatie (5,5%) en insomnia (3,9%). Dit zijn vaak voorkomende bijwerkingen met buprenorfine.
Vaak voorkomende bijwerkingen die verband houden met de implantatieplaats, zoals pijn op implantatieplaats, pruritus op implantatieplaats, hematoom op implantatieplaats, bloeding op implantatieplaats, erytheem op implantatieplaats en litteken op implantatieplaats, werden gemeld bij 25,9% en 14,1% van de patiënten in respectievelijk de dubbelblinde onderzoeken en verlengingsonderzoeken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De in klinische onderzoeken en in postmarketinggegevens gemelde bijwerkingen voor buprenorfine, waaronder Sixmo, worden in tabel 1 hieronder weergegeven. De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse, voorkeursterm en frequentie.
Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen vermeld volgens lichaamssysteem**

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | vaak | virale infectie,<br>bronchitis**,<br>infectie**,<br>griep**,<br>faryngitis**,<br>rinitis** |
| | soms | cellulitis,<br>huidinfectie,<br>peritonsillair abces,<br>pustuleuze rash,<br>urineweginfectie,<br>vulvovaginale mycotische infectie,<br>infectie op implantatieplaats*,<br>abces op implantatieplaats* |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | soms | lymfadenopathie,<br>neutropenie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | vaak | verminderde eetlust |
| | soms | abnormale gewichtstoename,<br>dehydratie,<br>gestimuleerde eetlust |
| Psychische stoornissen | vaak | insomnia,<br>angst,<br>vijandigheid**,<br>zenuwachtigheid**,<br>paranoia** |
| | soms | depressie,<br>verminderd libido,<br>slaapstoornis,<br>apathie,<br>euforische stemming,<br>orgasmegevoel verminderd,<br>rusteloosheid,<br>prikkelbaarheid,<br>drugsafhankelijkheid***,<br>agitatie***,<br>abnormaal denken*** |
| Zenuwstelselaandoeningen | vaak | hoofdpijn,<br>duizeligheid,<br>somnolentie,<br>hypertonie**,<br>syncope** |
| | soms | hypo-esthesie,<br>migraine,<br>verminderd bewustzijn,<br>hypersomnie,<br>paresthesie,<br>tremor |
| Oogaandoeningen | vaak | mydriase** |
| | soms | oogafscheiding,<br>traanaandoening,<br>gezichtsvermogen wazig |
| Hartaandoeningen | vaak | hartkloppingen** |
| | soms | atriale flutter,<br>bradycardie |

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|---|---|
| Bloedvataandoeningen | vaak | opvlieger,<br>vasodilatatie**,<br>hypertensie** |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | vaak | hoesten**,<br>dyspneu** |
| | soms | onderdrukte ademhaling,<br>geeuwen |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | vaak | constipatie,<br>nausea,<br>braken,<br>diarree,<br>abdominale pijn,<br>maag-darmstelselaandoening**,<br>tandaandoening** |
| | soms | droge mond,<br>dyspepsie,<br>flatulentie,<br>bloederige feces |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | vaak | hyperhidrose |
| | soms | koud zweet,<br>droge huid,<br>rash,<br>huidlaesie,<br>ecchymose* |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | vaak | botpijn**,<br>myalgie** |
| | soms | spierspasmen,<br>ledematenongemak,<br>skeletspierstelselpijn,<br>nekpijn,<br>pijn in extremiteit,<br>temporomandibulair gewrichtssyndroom,<br>artralgie*** |
| Nier- en urinewegaandoeningen | soms | urineaarzeling,<br>dringende urinelozing,<br>pollakisurie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | soms | dysmenorroe,<br>erectiele disfunctie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen | vaak | vermoeidheid,<br>koude rillingen,<br>asthenie,<br>pijn,<br>hematoom op implantatieplaats*,<br>pijn op implantatieplaats*,<br>pruritus op implantatieplaats*,<br>bloeding op implantatieplaats*,<br>erytheem op implantatieplaats*,<br>litteken op implantatieplaats*,<br>borstkaspijn**,<br>malaise***,<br>ontwenningsverschijnselensyndroom*** |
| | soms | oedeem perifeer,<br>onwelbevinden,<br>gezichtsoedeem,<br>het koud hebben,<br>pyrexie, |

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|---|---|
| | | zwelling,<br>oedeem op implantatieplaats*,<br>reactie op implantatieplaats*,<br>implantaatafstoting*,<br>gestoorde genezing*,<br>paresthesie op implantatieplaats*,<br>rash op implantatieplaats*,<br>littekenvorming* |
| Onderzoeken | vaak | alanineaminotransferase verhoogd |
| | soms | aspartaataminotransferase verhoogd,<br>gewicht verlaagd,<br>bloed lactaatdehydrogenase verhoogd,<br>gammaglutamyltransferase verhoogd,<br>gewicht verhoogd,<br>bloed alkalische fosfatase verlaagd,<br>amylase verhoogd,<br>bloed bicarbonaat verhoogd,<br>bloed bilirubine verhoogd,<br>bloed cholesterol verlaagd,<br>bloed glucose verhoogd,<br>hematocriet verlaagd,<br>hemoglobine verlaagd,<br>lipase verhoogd,<br>lymfocytentelling verlaagd,<br>*mean cell hemoglobin* verhoogd,<br>*mean cell volume* abnormaal,<br>monocytentelling verhoogd,<br>neutrofielentelling verhoogd,<br>plaatjestelling verlaagd,<br>rodebloedceltelling verlaagd |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | vaak | procedurepijn*,<br>procedureplaatsreactie* |
| | soms | complicatie na verrichting (*),<br>kneuzing (*),<br>wonddehiscentie*,<br>migratie van implantaat***,<br>breken van implantaat*** |

* Bijwerking op implantatieplaats
(*) Waargenomen als bijwerking als gevolg van het implantaat en niet als gevolg van het implantaat
** Gemeld met een ander goedgekeurd geneesmiddel met alleen buprenorfine
*** Uitsluitend postmarketinggegevens

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Risico op ernstige complicaties als gevolg van inbrenging en verwijdering van implantaten*
Zelden voorkomende maar ernstige complicaties, waaronder zenuwbeschadiging en migratie met embolie en overlijden tot gevolg, kunnen het gevolg zijn van onjuist inbrengen van implantaten (zie rubriek 4.4). In postmarketingsituaties zijn 2 gevallen gemeld waarbij implantaten lokaal van de inbrengplaats waren gemigreerd. Bij 3 patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld en 1 patiënt die in de postmarketingperiode werd behandeld, konden implantaten of fragmenten niet worden gelokaliseerd en werden ze daarom niet verwijderd aan het einde van de behandeling. In klinische onderzoeken en postmarketinggegevens werden 7 gevallen van klinisch relevante implantaatbreuk (d.w.z. breuk in verband gebracht met een bijwerking) waargenomen.

*Risico van uitstoting*

Onjuiste inbrenging of infecties kunnen leiden tot uitpuilen of uitstoting. In klinische onderzoeken met Sixmo zijn enkele gevallen van uitpuilen of uitstoten van implantaten gemeld, voornamelijk te wijten aan een onjuiste inbrengtechniek (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### 4.9 Overdosering

Symptomen

De manifestaties van acute overdosering met buprenorfine omvatten speldenknoppupillen, sedatie, hypotensie, ademhalingsdepressie en overlijden.

Behandeling

Prioriteiten zijn herstel van de patiënt en bescherming van de luchtwegen alsook het instellen van ondersteunende beademing, indien nodig. Ondersteunende maatregelen (waaronder zuurstof, vasopressoren) moeten worden aangewend bij de behandeling van circulatoire shock en longoedeem, indien geïndiceerd. Hartstilstand of hartritmestoornissen zullen geavanceerde technieken voor *life support* vereisen.

De opioïdeantagonist naloxon is een specifiek antidotum voor ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering van een opiaat. Naloxon kan waardevol zijn voor de behandeling van overdosering van buprenorfine. Hogere doses dan normaal en herhaalde toediening kunnen noodzakelijk zijn. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten rekening houden met de potentiële rol en bijdrage van buprenorfine wanneer het in combinatie wordt gegeven met andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, CYP3A4-remmers, anderen opiaten en in gevallen van een leverfunctiestoornis wanneer ze bepalen of de implantaten moeten worden verwijderd (zie rubriek 4.4 en 4.5).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel, middelen bij opioïdverslaving, ATC-code: N07BC01

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een partiële opioïdeagonist/opioïdeantagonist die bindt aan de μ (mu)- en κ (kappa)-receptoren van de hersenen. De werking ervan bij opiaatonderhoudsbehandeling wordt toegeschreven aan zijn langzame reversibele eigenschappen op de μ-receptoren die, over een langdurige periode, de noodzaak aan het gebruik van andere opiaten tot een minimum beperken. Tijdens klinische farmacologische onderzoeken bij opiaatafhankelijke patiënten vertoont buprenorfine plafondeffecten op een aantal farmacodynamische parameters en veiligheidsparameters. Het heeft een relatief brede therapeutische marge als gevolg van zijn eigenschappen als partiële agonist/antagonist, waardoor de onderdrukking van de cardiovasculaire functie en ademhalingsfunctie wordt afgezwakt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine-implantaten zijn onderzocht in 3 dubbelblinde, klinische fase 3-onderzoeken waarin in totaal 309 patiënten werden behandeld met Sixmo gedurende

maximaal 6 maanden (1 implantatiecyclus). Van die 309 patiënten werden 107 patiënten in de verlengingsonderzoeken gedurende nog eens 6 maanden behandeld (d.w.z. gedurende 2 implantatiecycli).

Het bewijs voor werkzaamheid berust voornamelijk op onderzoek PRO-814, een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek met actief controlemiddel bij volwassen patiënten die voldeden aan DSM-IV-TR-criteria voor opioïdeafhankelijkheid en die klinisch gestabiliseerd waren op sublinguaal buprenorfine. In dit onderzoek meldde ongeveer 75% van de patiënten voorgeschreven opiaten als het primaire opiaat van misbruik, terwijl 21% van de patiënten heroïne als het primaire opiaat van misbruik meldde. De implantatieduur bedroeg 24 weken. In dit onderzoek werden 84 patiënten opgenomen in de Sixmo-groep en 89 patiënten in de groep met sublinguaal buprenorfine, met een mediane leeftijd (spreiding) van 36 (21 tot 63) jaar en 37 (22 tot 64) jaar in respectievelijk de Sixmo-groep en de groep met sublinguaal buprenorfine. In dit dubbelblinde en dubbeldummy onderzoek werden patiënten die verder behandeld werden met doses sublinguaal buprenorfine van 8 mg/dag of minder overgeschakeld op 4 Sixmo-implantaten (en dagelijks sublinguale placebo), of sublinguaal buprenorfine 8 mg/dag of minder (en 4 placebo-implantaten). Het primaire eindpunt was het percentage responders, gedefinieerd als patiënten met maximaal 2 van de 6 maanden met bewijs voor gebruik van illegale opiaten op basis van een samenstelling van zowel urineresultaten als zelf gemelde resultaten. Dit eindpunt werd beschouwd als zijnde van klinisch belang bij de beoogde indicatie. Sixmo bleek niet-inferieur te zijn ten opzichte van sublinguaal buprenorfine, waarbij het percentage responders 87,6% bedroeg in de groep met sublinguaal buprenorfine en 96,4% in de Sixmo-groep. Bovendien werd, na vaststelling van niet-inferioriteit, de superioriteit van Sixmo ten opzichte van sublinguaal buprenorfine getest en vastgesteld (p = 0,034). Handhaving van behandeling was groot, waarbij 96,4% van de Sixmo-patiënten en 94,4% van de patiënten op sublinguaal buprenorfine het onderzoek voltooiden.
Twee aanvullende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken verstrekken ondersteunende gegevens over werkzaamheid en farmacokinetiek (onderzoek PRO-805 en onderzoek PRO-806). In beide onderzoeken werden volwassen patiënten met een opioïdeafhankelijkheid, die voor het eerst werden behandeld met buprenorfine, gedurende 24 weken behandeld met 4 Sixmo- of 4 placebo-implantaten. Patiënten die niet toereikend konden worden behandeld met de dosis van 4 implantaten, konden een vijfde implantaat krijgen. In onderzoek PRO-806 werd een *open-label* vergelijkende groep met sublinguaal buprenorfine (12 tot 16 mg/dag) opgenomen. In alle groepen mochten patiënten aanvullend sublinguaal buprenorfine gebruiken om potentiële verschijnselen van ontwenning/*craving* onder controle te houden, in overeenstemming met vooraf gespecificeerde criteria.
Patiëntenkenmerken in deze onderzoeken worden hieronder weergegeven.

**Tabel 2: Patiëntenkenmerken in de onderzoeken PRO-805 en PRO-806**

| | **Onderzoek PRO-805** | | **Onderzoek PRO-806** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Sixmo N = 108** | **Placebo N = 55** | **Sixmo N = 114** | **Placebo N = 54** | **Sublinguaal buprenorfine N = 119** |
| **Mediane leeftijd (spreiding), jaar** | 33 (19 - 62) | 39 (20 - 61) | 36 (19 - 60) | 33 (19 - 59) | 32 (18 - 60) |
| **Primair opiaat van misbruik, n (%)** | | | | | |
| Heroïne | 69 (63,9%) | 34 (61,8%) | 76 (66,7%) | 28 (51,9%) | 75 (63,0%) |
| Voorgeschreven opiaten | 39 (36,1%) | 21 (38,2%) | 38 (33,3%) | 26 (48,1%) | 43 (36,1%)* |

* Voor 1 patiënt (0,8%) was het primaire opiaat van misbruik “overige”.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt de cumulatieve distributiefunctie (CDF) van het percentage urinemonsters die negatief waren voor illegale opiaten (zoals geëvalueerd middels urinetoxicologie driemaal per week en door de patiënt zelf gemeld gebruik van opiaten).
In onderzoek PRO-805 was het primaire eindpunt de CDF van het percentage urinemonsters die negatief waren voor illegale opiaten in week 1 - 16, terwijl de CDF in week 17 - 24 als secundair eindpunt werd geëvalueerd.

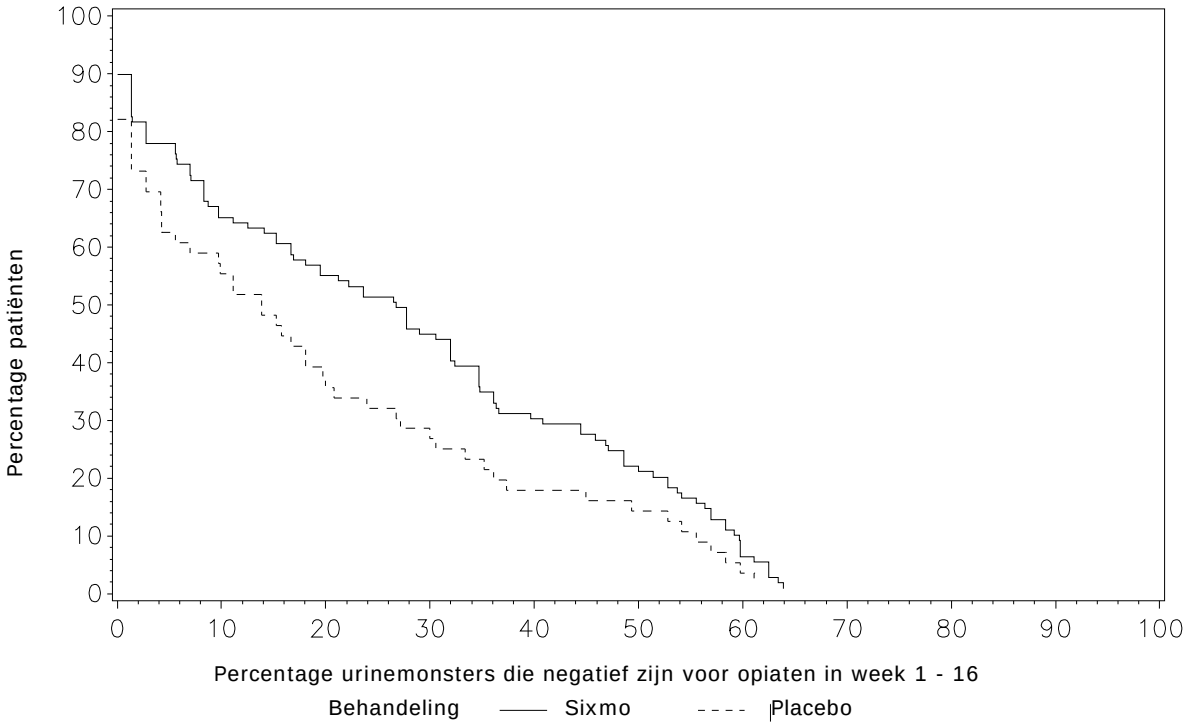
**Tabel 3: Percentage urinemonsters die negatief zijn voor opiaten in week 1 - 16 en week 17 - 24, onderzoek PRO-805 (ITT)**

| **Percentage negatieve resultaten** | **Sixmo N = 108** | **Placebo N = 55** |
|---|---|---|
| **Week 1 - 16** | | |
| Gemiddelde (SF) | 40,4 (3,15) | 28,3 (3,97) |
| BI van gemiddelde | 34,18; 46,68 | 20,33; 36,26 |
| Mediaan (spreiding) | 40,7 (0; 98) | 20,8 (0; 92) |
| **Week 17 - 24** | | |
| Gemiddelde (SF) | 29,0 (3,34) | 10,7 (3,19) |
| BI van gemiddelde | 22,41; 35,66 | 4,33; 17,12 |
| Mediaan (spreiding) | 4,4 (0; 100) | 0,0 (0; 92) |

BI = betrouwbaarheidsinterval, ITT = *intent-to-treat*, N = aantal proefpersonen, SF = standaardfout

In de analyse van de CDF (week 1 - 16) werd een statistisch significant verschil waargenomen tussen de behandelingen (p = 0,0361) dat in het voordeel was van Sixmo.

**Afbeelding 1: Cumulatieve distributiefunctie van het percentage urinemonsters die negatief zijn voor opiaten in week 1 - 16, onderzoek PRO-805 (ITT)**




ITT = *intent-to-treat*
Buprenorfine werd niet opgenomen in de beoordelingen van urinetoxicologie.

Onderzoek PRO-806 had twee coprimaire eindpunten, namelijk de CDF van het percentage urinemonsters die negatief waren voor illegale opiaten in week 1 - 24 in de Sixmo- en placebogroep (coprimair 1), en de CDF van het percentage urinemonsters die negatief waren voor illegale opiaten in week 1 - 24 in de Sixmo- en placebogroep, waarbij de imputatie werd gebaseerd op de zelf gemelde gegevens over illegale drugs (coprimair 2).

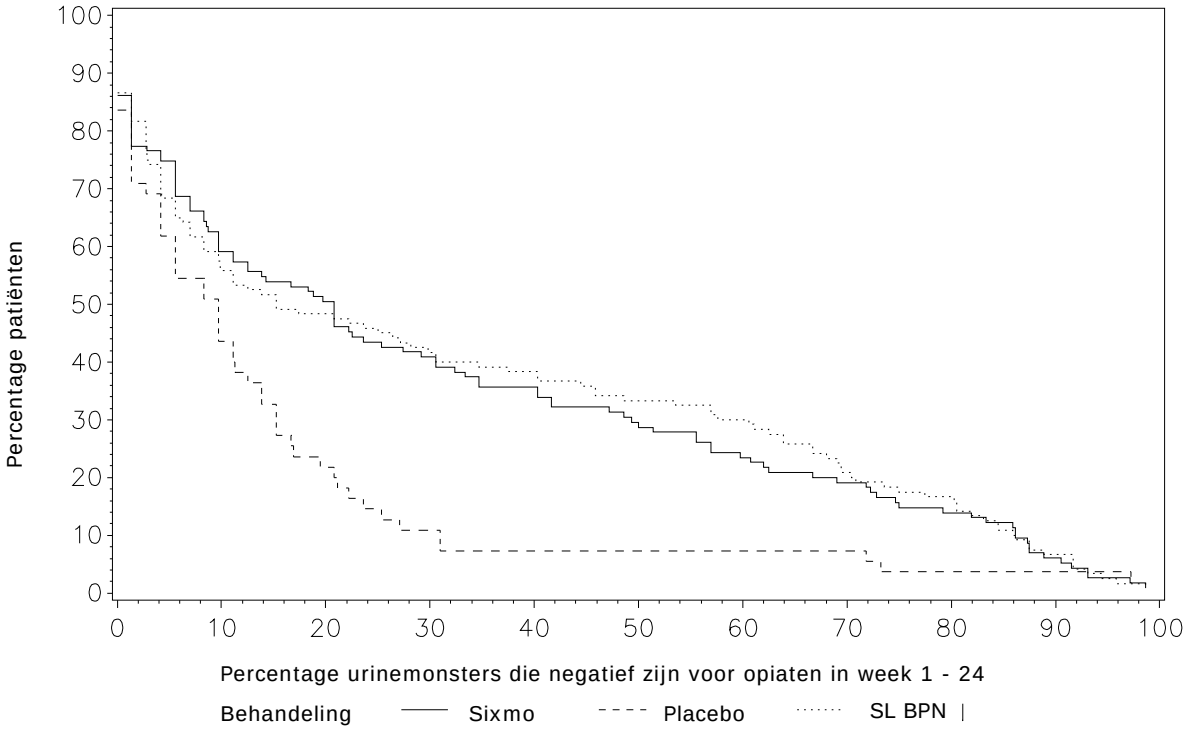
**Tabel 4: Percentage urinemonsters die negatief zijn voor opiaten in week 1 - 24, onderzoek PRO-806 (ITT)**

| Percentage negatieve resultaten | Sixmo N = 114 | Placebo N = 54 | Sublinguaal buprenorfine N = 119 |
|---|---|---|---|
| Gemiddelde (SF) | 31,21 (2,968) | 13,41 (2,562) | 33,48 (3,103) |
| BI van gemiddelde | 25,33; 37,09 | 8,27; 18,55 | 27,33; 39,62 |
| Mediaan (spreiding) | 20,28 (0,0; 98,6) | 9,03 (0,0; 97,3) | 16,33 (0,0; 98,6) |

BI = betrouwbaarheidsinterval, ITT = *intent-to-treat*, N = aantal proefpersonen, SF = standaardfout

In de analyse van de CDF (coprimair eindpunt 1) werd een statistisch significant verschil waargenomen tussen de behandelingen (p < 0,0001), dat in het voordeel was van Sixmo.

**Afbeelding 2: Cumulatieve distributiefunctie van het percentage urinemonsters die negatief zijn voor opiaten in week 1 - 24 (coprimair eindpunt 1), onderzoek PRO-806 (ITT-populatie)**




ITT = *intent-to-treat*, SL BPN = sublinguaal buprenorfine
Buprenorfine werd niet opgenomen in de beoordelingen van urinetoxicologie.

De CDF-resultaten voor het coprimaire eindpunt 2 waren grotendeels dezelfde als voor eindpunt 1 (p < 0,0001).
Een belangrijk secundair eindpunt in onderzoek PRO-806 was het verschil in het percentage urinemonsters die negatief waren voor opiaten over een periode van 24 weken voor Sixmo *versus* sublinguaal buprenorfine. Ondanks het gebruik van een *open-label* vergelijkende groep wordt dit eindpunt als robuust beschouwd, omdat het is gebaseerd op urinetoxicologie. In deze analyse was het percentage urinemonsters dat in de groep met sublinguaal buprenorfine negatief was voor opiaten in sterke mate vergelijkbaar met de resultaten in de Sixmo-groep (33% *versus* 31%), terwijl niet-inferioriteit van Sixmo ten opzichte van sublinguaal buprenorfine werd aangetoond.
In de onderzoeken PRO-805 en PRO-806 had respectievelijk 62,0% en 39,5% van de met Sixmo behandelde proefpersonen aanvullend sublinguaal buprenorfine nodig. De gemiddelde doses per week bij Sixmo-proefpersonen in de onderzoeken PRO-805 en PRO-806 waren 5,16 mg en 3,16 mg, met een relatief laag aantal gemiddelde dagen van gebruik per week van respectievelijk 0,45 en 0,31. In beide onderzoeken was het percentage proefpersonen dat aanvullend SL BPN nodig had, significant

hoger in de placebogroep dan in de Sixmo-groep (90,9% en 66,7% van de proefpersonen, met een gemiddelde aantal dagen van gebruik per week van 2,17 en 1,27 in respectievelijk PRO-805 en PRO-806).
Handhaving van behandeling was hoog in de Sixmo-groepen, waarbij 65,7% en 64,0% van de patiënten respectievelijk onderzoek PRO-805 en onderzoek PRO-806 voltooiden.
In beide onderzoeken werd de meerderheid van de patiënten (ongeveer 80%) toereikend behandeld met 4 implantaten; voor ongeveer 20% van de patiënten was een verhoging van de dosis met een vijfde implantaat noodzakelijk.

In een subgroep van patiënten braken de Sixmo-implantaten bij verwijdering ervan. Het percentage breuken daalde in onderzoeken waarin de huidige techniek en opleiding werden gebruikt. Doorgaans beschouwde de onderzoeker een breuk niet als een veiligheidsprobleem voor de patiënt.

**Tabel 5: Breuk van het implantaat in dubbelblinde fase 3-onderzoeken met Sixmo**

| | | **Huidige techniek en opleiding** | |
|---|---|---|---|
| | **PRO-806** | **PRO-811** | **PRO-814** |
| | **Sixmo N = 99** | **Sixmo N = 78** | **Sixmo N = 82** |
| **Percentage (%) gebroken implantaten** | 71 (17,0%) | 81 (25,0%) | 35 (10,7%) |
| **Percentage (%) patiënten met een of meerdere gebroken implantaten** | 42 (42,4%) | 38 (48,7%) | 22 (26,8%) |

N = aantal patiënten met beschikbare gegevens.

Niet-blanke populatie

De klinische ervaring met Sixmo bij niet-blanke patiënten is op dit moment beperkt.

Pediatrische patiënten

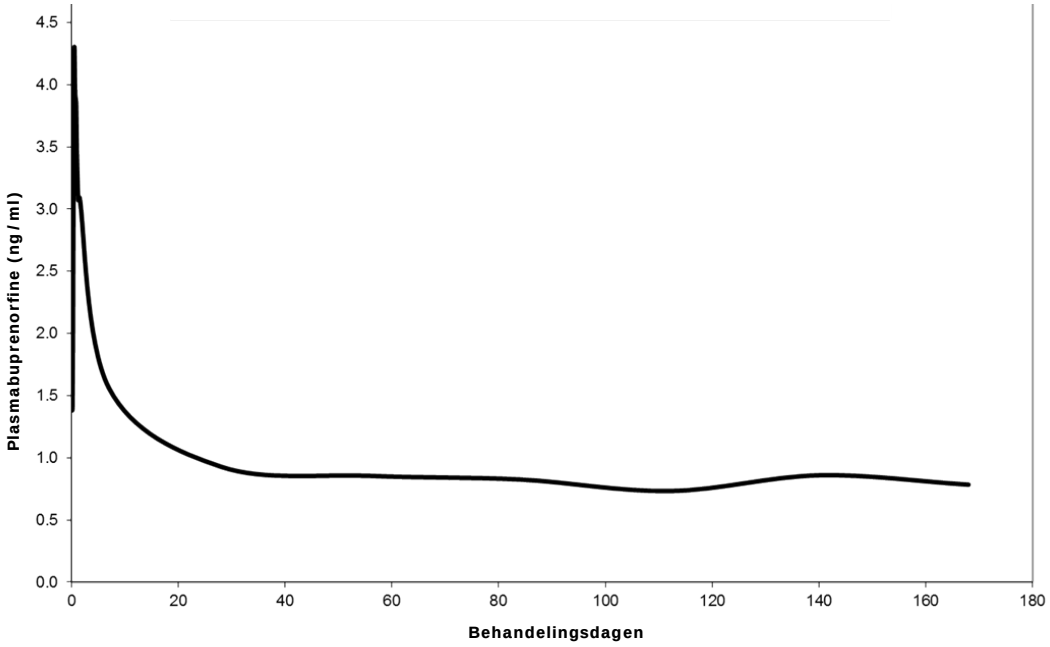
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sixmo in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de onderhoudsbehandeling van opioïdeafhankelijkheid (zie rubriek 4.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van Sixmo werd beoordeeld bij opiaatafhankelijke patiënten die werden behandeld met Sixmo in de onderzoeken TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 en PRO-811. Voorafgaand aan opname in de acute onderzoeken PRO-805, PRO-806, PRO-810 en TTP-400-02-01 waren patiënten volwassenen die nog niet eerder waren behandeld en die een matige tot ernstige opiaatafhankelijkheid hadden. Bij de meerderheid van de patiënten was heroïne het primaire opiaat van gebruik. Na inbrenging van Sixmo-implantaten werd een aanvankelijke buprenorfinepiek waargenomen en trad de mediane $T_{max}$ 12 uur na inbrenging op. Na de aanvankelijke buprenorfinepiek daalden de plasmaconcentraties van buprenorfine langzaam en werden *steady state* plasmaconcentraties van buprenorfine bereikt in ongeveer week 4. Gemiddelde *steady state* plasmaconcentraties van buprenorfine waren gelijk voor alle klinische onderzoeken, bij ongeveer 0,5 tot 1 ng/ml (bij de dosis van 4 implantaten), en ze bleven gehandhaafd gedurende ongeveer 20 weken (week 4 - 24) bij een behandelingsperiode van 24 weken. Bij *steady state* werd ook een kleine daling van buprenorfineconcentraties vastgesteld tussen week 4 en week 24. Doorgaans waren de concentraties vergelijkbaar met de dalconcentratie van buprenorfine met 8 mg sublinguaal buprenorfine per dag.
Plasmaconcentraties van buprenorfine na Sixmo worden geïllustreerd in afbeelding 3. Gemiddelde plasmaconcentraties van buprenorfine tot dag 28 zijn gebaseerd op gegevens van onderzoek PRO-810 naar de relatieve biologische beschikbaarheid (met intensieve farmacokinetische monsterafname), terwijl concentraties na dag 28 gebaseerd zijn op gepoolde gegevens van de onderzoeken PRO-805, PRO-806, PRO-807 en PRO-811.

**Afbeelding 3: Plasmaconcentraties van buprenorfine na inbrenging van Sixmo (concentraties tot dag 28 zijn gebaseerd op onderzoek PRO-810, terwijl concentraties na dag 28 gebaseerd zijn op de onderzoeken PRO-805, PRO-806, PRO-807 en PRO-811)**




Distributie

Buprenorfine wordt voor ongeveer 96% gebonden aan eiwit, voornamelijk aan alfa- en bètaglobuline.

Biotransformatie

Buprenorfine ondergaat N-dealkylering tot zijn belangrijkste, farmacologisch actieve metaboliet norbuprenorfine en daaropvolgende glucuronidering. Aanvankelijk werd vastgesteld dat de vorming van norbuprenorfine plaatsvond door CYP3A4; daaropvolgende onderzoeken toonden aan dat CYP2C8 ook een rol speelt. Zowel buprenorfine als norbuprenorfine kunnen verdere glucuronidering ondergaan door UDP-glucuronosyltransferases.

Eliminatie

In een massabalansonderzoek met buprenorfine werd aangetoond dat radioactief gelabeld product volledig werd teruggevonden in urine (30%) en feces (69%), opgevangen tot 11 dagen na toediening. Vrijwel de gehele dosis werd teruggevonden in de vorm van buprenorfine, norbuprenorfine en twee niet-geïdentificeerde metabolieten van buprenorfine. In urine was het merendeel van buprenorfine en norbuprenorfine geconjugeerd (buprenorfine: 1% vrij en 9,4% geconjugeerd; norbuprenorfine: 2,7% vrij en 11% geconjugeerd). In feces was vrijwel alles van buprenorfine en norbuprenorfine vrij (buprenorfine: 33% vrij en 5% geconjugeerd; norbuprenorfine: 21% vrij en 2% geconjugeerd).

Buprenorfine heeft in plasma een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd tussen 24 en 48 uur.

Speciale populaties

*Leverfunctiestoornis*
Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van Sixmo is niet onderzocht. Buprenorfine wordt in sterke mate gemetaboliseerd in de lever en plasmaspiegels bleken verhoogd te zijn bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis.
Sixmo is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

*Nierfunctiestoornis*
Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol (ongeveer 30%) bij de totale klaring van buprenorfine en plasmaconcentraties van buprenorfine waren niet verhoogd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bijgevolg wordt een dosisaanpassing van Sixmo niet nodig geacht voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

*Ouderen*
Klinische onderzoeken met Sixmo omvatten geen patiënten die ouder waren dan 65 jaar en daarom wordt het gebruik van het product bij deze populatie niet aanbevolen. De werkzaamheid en veiligheid van buprenorfine bij oudere patiënten > 65 jaar zijn niet vastgesteld.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een standaardreeks van genotoxiciteitstests uitgevoerd op extracten van Sixmo-implantaten en placebo-implantaten van ethyleenvinylacetaat (EVA) was negatief. Gegevens uit de literatuur duidden niet op genotoxische eigenschappen van buprenorfine.

Op basis van het klinische gebruik van buprenorfine is er geen vermoeden van carcinogeniteit.

Er is geen gepubliceerde informatie beschikbaar met betrekking tot een potentieel effect van buprenorfine op de vruchtbaarheid bij de man en de vrouw. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken.

Wanneer drachtige ratten vanaf dag 7 van de dracht middels osmotische minipompen werden blootgesteld aan buprenorfine, waren voeding en waterconsumptie van het moederdier verminderd op dag 7 - 20 van de dracht. De mortaliteitsindex was significant toegenomen in de buprenorfinegroepen. Er was een grotere incidentie van resorpties en een toename van het aantal gevallen van doodgeboren jongen. In vergelijking met de controlegroep bleken jongen op dag 1 na de geboorte een lager gewicht te hebben. Jongen die alleen tijdens de prenatale periode aan buprenorfine waren blootgesteld, hadden

in de eerste 3 weken na de geboorte een vergelijkbaar lichaamsgewicht met dat van de controlegroep. Jongen die na de geboorte aan opiaten waren blootgesteld, vertoonden echter een significant lager lichaamsgewicht. Blootstelling van het moederdier aan buprenorfine leidde tot een grotere mortaliteit rond de geboorte en veroorzaakte een vertraging van enkele mijlpalen in de ontwikkeling van neonatale ratten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethyleenvinylacetaat-copolymeer

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elk implantaat is afzonderlijk verpakt in een sachet met verwijderbaar folielaminaat van PET/LDPE/Alu/LDPE.
Kit met implantaten: 4 implantaten met 1 applicator

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het verwijderde implantaat bevat een significante hoeveelheid resterend buprenorfine.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1369/001

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019
Datum van laatste verlenging:

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

# BIJLAGE II

**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Sixmo in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie (National Competent Authority, NCA) over de inhoud en de vorm van de voorlichting, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

Om het belangrijkste vastgestelde risico van uitpuilen/(spontane) uitstoting van het implantaat en de belangrijke mogelijke risico’s van schade aan zenuwen of bloedvaten tijdens de inbreng-/verwijderingsprocedure, (dislocatie en) migratie/ontbreken van het (gedeeltelijke) implantaat te voorkomen en/of te minimaliseren, dient de vergunninghouder er in elke lidstaat waar Sixmo op de markt wordt gebracht voor te zorgen dat alle artsen die Sixmo subcutaan (SC) implantaat mogelijk zullen gaan inbrengen/verwijderen worden voorzien van een voorlichtingsprogramma.

Het voorlichtingsprogramma voor artsen, waarin samen met de samenvatting met de productkenmerken (Summary of Product Characteristics, SmPC) wordt voorzien, dient collegeslides en een gedetailleerde face-to-face, stapsgewijze beschrijving en live demonstratie van de chirurgische procedure voor het inbrengen en verwijderen van Sixmo te omvatten. Artsen dienen ook geïnformeerd te worden over de risico's en complicaties van deze procedure (d.w.z. migratie, uitpuilen en uitstoting van het implantaat en zenuwschade).

De vergunninghouder dient er ook voor te zorgen dat in elke lidstaat waar Sixmo op de markt wordt gebracht, elke patiënt die het subcutane implantaat krijgt voorgeschreven, van zijn/haar behandelend arts de bijsluiter en een waarschuwingskaart voor patiënten (die in de portemonnee past) krijgt uitgereikt die tijdens de behandeling met Sixmo te allen tijde bij zich gedragen dient te worden en aan andere beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg overhandigd dient te worden voordat er een medische behandeling/ingreep wordt uitgevoerd. De waarschuwingskaart voor patiënten dient de volgende informatie te bevatten:

- Dat de kaarthouder Sixmo gebruikt (subcutane behandeling voor opioïdeafhankelijkheid met alleen buprenorfine middels een SC implantaat aan de binnenzijde van de bovenarm)
- De data van inbrenging en verwijdering na zes maanden
- Naam en contactgegevens van de behandelend arts
- De veiligheidsproblemen die met behandeling met Sixmo in verband worden gebracht (d.w.z. mogelijke levensbedreigende interacties met andere, gelijktijdige behandelingen)

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| **Beschrijving** | **Uiterste datum** |
|---|---|
| MOLTeNI-2019-01 – Een retrospectieve en prospectieve, observationele (niet-interventionele) cohortstudie naar de veiligheid, uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning, ter beoordeling van de incidentie van breken van het implantaat en complicaties bij het inbrengen/verwijderen van buprenorfine-implantaten (Sixmo) in de standaard klinische zorg. | Q4 2026 |

# BIJLAGE III

# ETIKETTERING EN BIJSLUITER

# A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Omdoos (kit)**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sixmo 74,2 mg implantaat
buprenorfine

## 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk implantaat bevat buprenorfinehydrochloride, overeenkomend met 74,2 mg buprenorfine.

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook ethyleenvinylacetaat-copolymeer

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Implantaat

4 implantaten
1 applicator voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1369/001

## 13. PARTIJNUMMER

Lot

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

## 17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Sachet**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sixmo 74,2 mg implantaat
buprenorfine

## 2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk implantaat bevat buprenorfinehydrochloride, overeenkomend met 74,2 mg buprenorfine.

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook ethyleenvinylacetaat-copolymeer

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 implantaat

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1369/001

## 13. PARTIJNUMMER

Lot

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16. INFORMATIE IN BRAILLE

## 17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

## 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

## WAARSCHUWINGSKAART VOOR DE PATIËNT

Waarschuwingskaart voor de patiënt

- De eigenaar van deze kaart gebruikt een behandeling voor opioïdeafhankelijkheid met alleen buprenorfine, Sixmo genoemd.
- Sixmo implantaten bevinden zich aan de binnenzijde van de bovenarm.
- Houd deze kaart altijd bij u tijdens de behandeling.
- Toon deze kaart aan uw arts, tandarts of chirurg voordat u een medische behandeling of operatie ondergaat.
- Neem contact op met uw arts als u ongewone symptomen heeft, zoals ademhalingsproblemen, hoofdletsel, verhoogde druk in het hoofd.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sixmo 74,2 mg implantaat
buprenorfine

## 2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Contactpersoon van de lokale vertegenwoordiger

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

## 4. PARTIJNUMMER

Lot

## 5. OVERIGE

Behandelend arts (naam/contactgegevens):

Naam patiënt:

INFORMATIE OVER DE PROCEDURE
Datum van inbrenging:
Datum van verwijdering na 6 maanden:
Plaats van implantatie: (bovenarm: links/rechts)

BELANGRIJKE INFORMATIE
Elk implantaat bevat buprenorfinehydrochloride, overeenkomend met 74,2 mg buprenorfine.

# B. BIJSLUITER

**Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Sixmo 74,2 mg implantaat**
buprenorfine

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Sixmo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

## 1. Wat is Sixmo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sixmo bevat de werkzame stof buprenorfine, een type opiaat. Het wordt gebruikt voor de behandeling van opioïdeafhankelijkheid bij volwassenen die ook medische, sociale en psychologische ondersteuning krijgen.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige problemen met ademen.
- U heeft een sterk verminderde leverfunctie.
- U heeft acuut alcoholisme of alcoholonthoudingsdelier veroorzaakt door ontwenning van alcohol.
- U gebruikt naltrexon of nalmefeen om alcohol- of opioïdeafhankelijkheid te behandelen.
- U heeft een voorgeschiedenis van overmatige productie van weefsel tijdens wondgenezing.

Patiënten die niet mogen worden onderzocht met een MRI-scan (magnetische kernspinresonantie), mogen geen Sixmo krijgen.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u het volgende heeft:
- astma of andere problemen met ademen
- lichte of matige problemen met de lever
- verminderde nierfunctie

- hoofdletsel of andere omstandigheden waarbij de druk in het hoofd mogelijk verhoogd is, omdat opiaten kunnen leiden tot een stijging van de druk van het cerebrospinale vocht (vocht rondom de hersenen en het ruggenmerg)
- een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen
- lage bloeddruk
- vergrote prostaat of vernauwde urinebuis
- schildklier met verminderde werking
- bijnieren met verminderde werking, zoals de ziekte van Addison
- abnormale functie van de galwegen
- algemene zwakte en zwakke gezondheid, of u bent een oudere persoon
- een voorgeschiedenis van een bindweefselaandoening, zoals sclerodermie, omdat dit problemen kan geven bij het verwijderen van de implantaten
- een voorgeschiedenis van terugkerende infecties van methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- last hebt van depressie of andere aandoeningen die met antidepressiva worden behandeld. Het gebruik van deze geneesmiddelen samen met Sixmo kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie “Neemt u nog andere geneesmiddelen in”).

**Belangrijke aspecten waarmee rekening moet worden gehouden tijdens behandeling:**
- **Sufheid** kan met name in de eerste week na inbrenging voorkomen. Zie ‘Rijvaardigheid en het gebruik van machines’.
- Uw arts moet de **inbrengplaats** controleren op infecties en wondproblemen:
  - één week na inbrenging van het implantaat en
  - daarna ten minste één keer per maand.
- Er kan een **infectie** optreden **op de plaats van inbrenging of verwijdering** van het implantaat. Overmatig aanraken van de implantaten of de inbrengplaats kort na inbrenging kan leiden tot een grotere kans op infectie. Vertel het uw arts onmiddellijk als u op de plaats van inbrenging of verwijdering verschijnselen van een infectie heeft (zoals roodheid of ontsteking).
- Als een implantaat verkeerd wordt ingebracht of bij een infectie, is het mogelijk dat na inbrenging **een implantaat uit de arm uitpuilt**. Als dit gebeurt, mag u niet proberen het zelf te verwijderen, omdat dit heel gevaarlijk kan zijn. U moet dan onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Als **een implantaat** na inbrenging **naar buiten komt**, moet u de onderstaande stappen nemen:
  - Maak zo snel mogelijk een afspraak met de arts die de implantaten heeft ingebracht.
  - Plaats het implantaat in een glazen pot met deksel. Bewaar het op een veilige plaats uit de buurt van anderen, met name kinderen. Neem het mee naar de arts die de implantaten heeft ingebracht. De arts zal controleren of het volledige implantaat is naar buiten is gekomen.
    Denk eraan: Buprenorfine kan een ernstige, mogelijk fatale, ademhalingsonderdrukking (kortademigheid of stoppen met ademen) veroorzaken bij kinderen die er per ongeluk aan worden blootgesteld.
  - Totdat het implantaat wordt vervangen, zal de arts u controleren om u te beoordelen op ontwenningsverschijnselen.
- Na inbrenging van Sixmo moet u **vermijden dat de implantaten** onder de huid **bewegen** en dat uw gewicht sterk toeneemt. Hierdoor zou het moeilijker kunnen zijn om de plaats van de implantaten vast te stellen.
- **Verkeerd gebruik en misbruik**: in geval van misbruik van buprenorfine, kan dit leiden tot overdosering en overlijden. Dit risico neemt toe wanneer ook alcohol of andere middelen worden gebruikt.
- Dit geneesmiddel kan **afhankelijkheid** veroorzaken, maar in mindere mate dan andere middelen zoals morfine. Als u stopt met de behandeling met Sixmo, zal uw arts u controleren voor **ontwenningsverschijnselen** (zoals zweten, het heet of koud hebben).
- Een aantal gevallen van overlijden als gevolg van een **ademhalingsonderdrukking** zijn gemeld tijdens behandeling met buprenorfine. Dit komt met name voor bij aanvullend gebruik van alcohol, andere opiaten of bepaalde geneesmiddelen die een kalmerend effect hebben, de slaap

opwekken of spieren ontspannen. Buprenorfine kan bij niet-afhankelijke personen of kinderen problemen met ademen veroorzaken die fataal kunnen zijn.
Bij patiënten die astma of andere problemen met ademen hebben, moet Sixmo met voorzichtigheid worden gebruikt.

- **Schade aan de lever,** waaronder leverfalen, is gemeld bij gebruik van buprenorfine. Dit kan verband houden met een bestaande verminderde werking van de lever en doorlopend drugsgebruik met een injectie. Als problemen met de lever worden vermoed, zal uw arts tests uitvoeren om te bepalen of de behandeling moet worden stopgezet.
- Tijdens gebruik van Sixmo kunnen situaties ontstaan waarbij u **behandeling** voor acute **pijn** of een **verdoving** nodig heeft. Neem in die gevallen contact op met uw arts of apotheker voor advies.
- Middelen zoals buprenorfine kunnen leiden tot **pupillen ter grootte van een speldenknop**, een **verandering in het bewustzijn** of een verandering in de manier waarop u **pijn voelt**.
- Middelen zoals buprenorfine kunnen leiden tot een plotse daling van de **bloeddruk**. Dit kan duizeligheid veroorzaken wanneer u snel rechtop gaat staan.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Sixmo wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 18 jaar.

**Patiënten ouder dan 65 jaar**

Sixmo wordt niet aanbevolen voor patiënten ouder dan 65 jaar.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Sixmo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

**Gebruik dit geneesmiddel niet** en vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die worden gebruikt om een verslaving te behandelen zoals:

- naltrexon
- nalmefeen

Ze kunnen de effecten van buprenorfine blokkeren. Ook kunnen ze een plots optreden van langdurige, hevige ontwenningsverschijnselen veroorzaken (zie ook rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Tijdens behandeling met Sixmo moet u **uw arts informeren** voordat u het volgende gebruikt:

- benzodiazepines (worden gebruikt om een kalmerend effect te hebben, de slaap op te wekken of spieren te ontspannen), zoals diazepam, temazepam of alprazolam. Deze combinatie kan leiden tot overlijden vanwege ademhalingsonderdrukking. Daarom mag u deze geneesmiddelen tijdens behandeling met Sixmo uitsluitend gebruiken op advies van een arts en bij de voorgeschreven dosis.
- gabapentinoïden (worden gebruikt om epilepsie of neuropathische pijn te behandelen): gabapentine of pregabaline. Te veel gabapentinoïde innemen kan dodelijk zijn, omdat beide geneesmiddelen een zeer trage en oppervlakkige ademhaling kunnen veroorzaken (ademhalingsonderdrukking). U moet de dosis gebruiken die uw arts u heeft voorgeschreven.
- andere geneesmiddelen die u slaperig kunnen maken, tot een verminderde alertheid kunnen leiden en het besturen van een voertuig en het gebruiken van machines gevaarlijk kunnen maken:
  - andere opiaten, zoals methadon, bepaalde pijnstillers en middelen die de hoest onderdrukken
  - antidepressiva (worden gebruikt om depressie te behandelen)
  - antihistaminen (worden gebruikt om allergische reacties, slaapstoornissen, verkoudheid te behandelen, of om misselijkheid en braken te voorkomen en te behandelen)

- barbituraten (worden gebruikt om epilepsie te behandelen of om te kalmeren), zoals fenobarbital of secobarbital
- bepaalde anxiolytica, andere dan benzodiazepines (worden gebruikt om angst te behandelen)
- neuroleptica (worden gebruikt om psychische stoornissen of angststoornissen te behandelen en hebben een kalmerend effect)
- clonidine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk en een hoge druk in het oog te behandelen)

- opioïde pijnstillers, zoals morfine. Het is mogelijk dat deze geneesmiddelen niet werken zoals zou moeten wanneer ze tegelijkertijd met Sixmo worden gebruikt. Ze kunnen leiden tot een groter risico op een overdosis.
- geneesmiddelen die de effecten van dit geneesmiddel kunnen versterken:
  - antiretrovirale middelen (worden gebruikt om HIV-infecties te behandelen), zoals ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir
  - bepaalde antischimmelgeneesmiddelen (worden gebruikt om schimmelinfecties zoals spruw te behandelen), zoals ketoconazol, itraconazol, fluconazol
  - antibiotica van het type macroliden (worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen), zoals claritromycine, erytromycine, troleandomycine
  - nefazodon (een geneesmiddel om depressie te behandelen)
  - geneesmiddelen om hoge bloeddruk en hartaandoeningen te behandelen, zoals verapamil, diltiazem, amiodaron
  - aprepitant (een geneesmiddel om misselijkheid en braken te voorkomen)
  - monoamineoxidaseremmers (worden gebruikt om depressie of de ziekte van Parkinson te behandelen), zoals fenelzine, isocarboxazide, iproniazide en tranylcypromine
- geneesmiddelen die de effecten van dit geneesmiddel kunnen verminderen:
  - geneesmiddelen om epilepsie en andere ziekten te behandelen, zoals fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne
  - rifampicine (een geneesmiddel om tuberculose of bepaalde andere infecties te behandelen)
- antidepressiva zoals moclobemide, tranylcypromine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, doxepine en trimipramine. Deze geneesmiddelen kunnen een interactie hebben met Sixmo en er kunnen symptomen optreden als onwillekeurige, ritmische contracties van spieren, waaronder de spieren die de oogbewegingen sturen, agitatie, hallucinaties, coma, overmatig zweten, tremor, overdreven reflexen, verhoogde spierspanning, lichaamstemperatuur hoger dan 38 °C. Neem contact op met uw arts wanneer u dergelijke symptomen heeft.

**Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

- Tijdens behandeling met Sixmo mag u geen alcohol drinken, omdat alcohol het kalmerende effect versterkt (zie ook rubriek 2 ‘Belangrijke aspecten waarmee rekening moet worden gehouden tijdens behandeling’).
- U moet grapefruitsap vermijden om mogelijke bijwerkingen te voorkomen.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **zwangerschap**
  Sixmo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.
  Wanneer Sixmo wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, met name aan het einde van de zwangerschap, kan buprenorfine bij de pasgeboren baby ontwenningsverschijnselen veroorzaken, zoals problemen met ademen. Dit kan tot een aantal dagen na de geboorte optreden.

- **borstvoeding**
  U mag geen borstvoeding geven tijdens behandeling met Sixmo, omdat buprenorfine in de moedermelk terechtkomt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Buprenorfine kan leiden tot een verminderde rijvaardigheid en verminderd vermogen om machines te gebruiken, vooral tijdens de eerste 24 - 48 uur tot één week na inbrenging van de implantaten. U kunt zich duizelig of suf voelen en minder alert zijn.
U mag geen voertuig besturen en geen gevaarlijke activiteiten uitvoeren totdat u zeker bent dat Sixmo uw vermogen bij dergelijke activiteiten niet vermindert.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.
Een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die vertrouwd is met de procedure en ervaring heeft met de behandeling van een verslaving aan opiaten, moet de Sixmo-implantaten inbrengen en verwijderen, en moet de patiënten verder volgen.

**Vóór inbrenging van Sixmo-implantaten**

U moet een stabiele dosis buprenorfine van 2 tot 8 mg per dag gebruiken, toegediend onder de tong. U moet deze dosis gedurende ten minste 30 dagen hebben gebruikt. De dosis moet zijn bepaald door uw arts.

Onder de tong toegediend buprenorfine zal 12 tot 24 uur vóór inbrenging van de Sixmo-implantaten worden stopgezet.

**Behandeling met Sixmo-implantaten**

Elke dosis bestaat uit **4 implantaten.**

Vóór inbrenging van Sixmo zal uw arts u een lokaal verdovend middel geven om het gebied te verdoven. Daarna worden de implantaten aan de binnenzijde van de bovenarm onder de huid ingebracht.

Na inbrenging van de implantaten zal de arts een steriel gaas met een drukverband aanbrengen. Dit beperkt blauwe plekken tot een minimum. U mag het drukverband na 24 uur verwijderen en het zelfklevende verband na vijf dagen. Breng gedurende de eerste 24 uur om de twee uur gedurende 40 minuten een ijskompres aan op de arm, daarna volgens noodzaak.

Uw arts zal u ook een Waarschuwingskaart voor de patiënt geven. Daarop staat de volgende informatie:
- de inbrengplaats en de datum van inbrenging;
- de datum waarop het implantaat uiterlijk moet worden verwijderd.

U moet deze kaart op een veilige plaats bewaren, omdat de informatie op de kaart de verwijdering van de implantaten kan vergemakkelijken.

Uw arts zal de inbrengplaats één week na inbrenging van de implantaten onderzoeken en daarna minimaal één keer per maand op tekenen van:
- infectie of enige problemen met wondgenezing;
- aanwijzingen dat het implantaat uit de huid komt.

U moet voor al deze noodzakelijke afspraken terugkomen. Informeer uw arts onmiddellijk als u denkt dat u een infectie heeft op de implantatieplaats of als een implantaat uit de huid begint te komen.

Als u behoefte heeft aan aanvullende doses buprenorfine, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

**Sixmo-implantaten verwijderen**

De bedoeling is dat Sixmo-implantaten gedurende **6 maanden** op hun plaats blijven en dat ze buprenorfine op constante wijze afgeven. Aan het einde van de zesde maand zal de arts ze verwijderen.

Uitsluitend een arts die vertrouwd is met de procedure, mag de implantaten verwijderen. Als de plaats van de implantaten niet kan worden vastgesteld, is het mogelijk dat de arts echografie of een type scan, een zogenaamde MRI-scan (magnetische kernspinresonantie), gebruikt.

Na verwijdering van de implantaten zal de arts een steriel gaas met een drukverband aanbrengen. Dit beperkt blauwe plekken tot een minimum. U mag het drukverband na 24 uur verwijderen en het zelfklevende verband na vijf dagen. Breng gedurende de eerste 24 uur om de twee uur gedurende 40 minuten een ijskompres aan op de arm, daarna volgens noodzaak.

**Herbehandeling met Sixmo-implantaten**

Wanneer de eerste behandelingsperiode van 6 maanden verstreken is, kan na verwijdering van de oude implantaten een nieuwe set Sixmo-implantaten worden gegeven. Dit gebeurt bij voorkeur op dezelfde dag. Nieuwe implantaten worden in de andere arm ingebracht.

Als een nieuwe set implantaten niet op dezelfde dag wordt ingebracht wanneer de vorige set wordt verwijderd:
Een dosis tussen 2 en 8 mg buprenorfine per dag, toegediend onder de tong, wordt aanbevolen tot de behandeling wordt herhaald. Hiermee moet 12 tot 24 uur vóór inbrenging van de volgende set implantaten worden gestopt.

U mag geen afspraken met uw arts overslaan.

U mag de behandeling niet stopzetten zonder de arts die u behandelt, te raadplegen. Wilt u de behandeling met Sixmo stopzetten? Vraag dan aan uw arts hoe u dat moet doen. De behandeling stopzetten, kan ontwenningsverschijnselen tot gevolg hebben.

**Heeft u meer van dit middel dan u nodig heeft?**

In sommige gevallen kan de door de implantaten afgegeven dosis meer zijn dan de dosis die u nodig heeft. Symptomen van overdosering zijn onder meer de volgende:
- pupillen ter grootte van een speldenknop;
- een kalmerend effect;
- lage bloeddruk;
- problemen met ademen, langzaam ademen.

In het ergste geval kan overdosering leiden tot stoppen met ademen, hartfalen en overlijden.

Informeer onmiddellijk uw arts als de bovenstaande symptomen optreden, of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis en neem deze bijsluiter en uw Waarschuwingskaart voor de patiënt mee. U mag niet proberen de implantaten zelf te verwijderen. Dit kan zeer gevaarlijk zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Vertel het uw arts onmiddellijk of roep met spoed medische hulp in** als u bijwerkingen heeft zoals:
- Pijn in de arm die voelt als krampen, zwelling in de arm, een rode of blauwe verkleuring van de huid, zwak gevoel in of geen beweging van de arm. Dit kunnen verschijnselen zijn van een bloedstolsel als gevolg van het verkeerd inbrengen van het implantaat.
- Problemen met ademen of duizeligheid, zwelling van de oogleden, het gezicht, de tong, de lippen, de keel of de handen, huiduitslag of jeuk, met name over het gehele lichaam. Dit kunnen verschijnselen zijn van een levensbedreigende allergische reactie.

Andere bijwerkingen kunnen met de volgende frequentie optreden:

**Vaak,** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
- verstopping, misselijkheid, braken, diarree
- andere maag- en darmstoornissen, tandaandoening
- pijn, zoals buikpijn, botpijn, spierpijn, pijn op de borst, hoofdpijn
- duizeligheid, sufheid
- slapeloosheid, angst, vijandigheid, zenuwachtigheid
- psychische stoornis, die gekenmerkt wordt door waanvoorstellingen en onredelijkheid
- hoge bloeddruk, de hartslag voelen
- flauwvallen
- verwijde pupillen
- opvlieger, blauwe plek, verwijding van de bloedvaten
- syndroom van ontwenningsverschijnselen, zoals zweten, het heet en koud hebben
- vermoeidheid, koude rillingen, zwakte, verhoogde spierspanning
- infectie, zoals een virale infectie (bijvoorbeeld griep)
- hoest, buiten adem zijn
- ontsteking van de luchtwegen in de longen, keel of binnenste bekledende laag van de neus
- meer zweten, zich onwel voelen
- verminderde eetlust
- verhoogde waarde van een leverenzym, alanineaminotransferase, bij bloedonderzoek
- reacties op de implantatieplaats
  - pijn, jeuk
  - reactie op de plaats van de ingreep, zoals pijn tijdens de inbrengprocedure
  - blauwe plek, rode huid, litteken
  - bloeding

**Soms,** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
- droge mond, winderigheid, spijsverteringsklachten, bloed bij de ontlasting
- migraine, beven
- overmatige slaperigheid
- abnormaal gevoel, zoals prikkeling, ‘spelden- en naaldprikken’, tinteling en jeuk
- verminderd bewustzijn
- slaapstoornis, ongeïnteresseerd zijn
- depressie, overdreven opgewektheid (euforie)
- verminderd seksueel verlangen, verminderd gevoel van een orgasme
- rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, abnormale gedachten
- afhankelijkheid van middelen
- verminderd gevoel van aanraking of gewaarwording
- koorts, het koud hebben, ongemak
- zwelling, waaronder zwelling van het weefsel in de armen, benen of het gezicht, veroorzaakt door overmatig vocht

- spierspasmen, ongemak in de ledematen
- pijn in spieren en skelet, hals, ledematen, gewrichten
- pijn en niet werken van de kauwspieren en -gewrichten, temporomandibulair gewrichtssyndroom genoemd
- ademhalingsonderdrukking, geeuwen
- cellulitis, huidinfectie, steenpuist
- complicaties van de keelamandelen
- uitslag, huiduitslag met puisten (pustuleuze uitslag), huidletsel
- koud zweet, droge huid
- kleine bloedingen onder de huid
- wijzigingen in bloedwaarden
  - toegenomen enzymwaarden: aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase, lactaatdehydrogenase in het bloed, lipase, amylase
  - verminderde enzymwaarden: alkalische fosfatase
  - toegenomen bicarbonaatwaarde
  - toegenomen bilirubinewaarde, een gele afbraakstof van de kleurstof van het bloed
  - toegenomen glucosewaarde
  - verminderde cholesterolwaarde
  - minder hematocriet - percentage bloedcellen ten opzichte van het bloedvolume
  - minder hemoglobine - de kleurstof van rode bloedcellen, toegenomen gemiddeld hemoglobine van cellen
  - toegenomen aantal van bepaalde witte bloedcellen: monocyten, neutrofielen
  - minder aantal bloedcellen: bloedplaatjes, rode bloedcellen, lymfocyten
- abnormaal gemiddeld celvolume
- toegenomen of verlaagd gewicht, waaronder abnormale gewichtstoename
- uitdroging, toegenomen eetlust
- pijnlijke menstruatie, geen erectie kunnen krijgen
- afscheiding uit het oog, wazig zien, traanstoornis
- langzame hartslag, abnormaal hartritme dat in de boezems van het hart start
- moeten persen om de urinestraal op gang te brengen, drang om te plassen, vaker plassen met weinig urineproductie
- infectie van de urinewegen
- schimmelinfectie van de vulva/vagina
- lymfeklieraandoening
- tekort aan een type witte bloedcellen, neutrofielen genoemd
- complicatie na de ingreep
- verschuiving, breuk of uitstoting van een of meerdere implantaten
- een gesloten wond die opnieuw open gaat
- reacties op de implantatieplaats
  - infectie, waaronder infectie van de wond
  - uitslag, littekenvorming
  - tragere genezing
  - gezwollen gebied dat etter bevat

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Komt een implantaat na inbrenging naar buiten? Plaats het implantaat dan in een glazen pot met deksel en houd het uit de buurt van anderen (zie ook rubriek 2).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is buprenorfine.
  Elk implantaat bevat buprenorfinehydrochloride, overeenkomend met 74,2 mg buprenorfine.
- De andere stof in dit middel is ethyleenvinylacetaat-copolymeer.

**Hoe ziet Sixmo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Sixmo is een wit/gebroken wit tot lichtgeel, staafvormig implantaat, met een lengte van 26,5 mm en een diameter van 2,4 mm.

Sixmo wordt geleverd in een doos. Het bestaat uit vier implantaten die afzonderlijk zijn verpakt in sachets van gelamineerd folie, en één afzonderlijk verpakte, steriele, wegwerpapplicator.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

**Danmark**
Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

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

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

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

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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Inbrenging en verwijdering van Sixmo moeten plaatsvinden in een omgeving die inbrenging onder aseptische condities toelaat, waarbij de patiënt op de rug kan liggen. Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gedurende de gehele inbrengprocedure zit, zodat de inbrengplaats en de beweging van de naald vlak onder de huid duidelijk zichtbaar zijn vanaf de zijkant.

Alleen een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die opgeleid is in het inbrengen van Sixmo mag de procedure uitvoeren, waarbij uitsluitend de implantatieapplicator mag worden gebruikt en het aanbevolen lokale anestheticum beschikbaar is. Er wordt één applicator gebruikt om alle vier implantaten in te brengen. Implantaten die dieper dan subcutaan worden ingebracht (diepe inbrenging), zijn mogelijk niet voelbaar met palpatie en de lokalisatie en/of verwijdering ervan kunnen moeilijk zijn. Als de implantaten diep worden ingebracht, is het mogelijk dat een neurovasculair letsel optreedt. Voor patiënten die terugkomen voor een volgende behandeling met Sixmo, moeten voorbereidingen worden getroffen om tijdens hetzelfde bezoek Sixmo zowel te verwijderen als in te brengen. Het verwijderde implantaat bevat een significante hoeveelheid resterend buprenorfine. Het moet met de nodige veiligheid en controleerbaarheid worden gehanteerd om het op de juiste wijze af te voeren overeenkomstig lokale voorschriften.

**Belangrijke instructie voor correcte inbrenging**

De basis voor een succesvol gebruik en daaropvolgende verwijdering van Sixmo is een correct en zorgvuldig uitgevoerde subcutane inbrenging van de implantaten, in overeenstemming met de instructies. Correct geplaatste implantaten zijn implantaten die, met de implantatieapplicator, vlak onder de huid zijn geplaatst op ongeveer 80 tot 100 mm (8 tot 10 cm) boven de mediale epicondylus, in de sulcus tussen de m. biceps brachii en m. triceps brachii aan de binnenzijde van de bovenarm. De implantaten moeten in een waaiervormige spreiding worden gepositioneerd op een afstand van ten minste 5 mm van de incisie en voelbaar na plaatsing. Hoe dichter de implantaten tegen elkaar liggen op het moment van inbrenging, hoe gemakkelijker ze kunnen worden verwijderd.

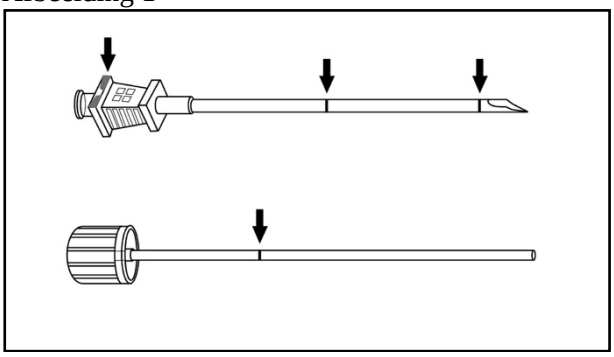
**Apparatuur voor subcutane inbrenging van Sixmo**

De volgende apparatuur is vereist voor inbrenging van het implantaat onder aseptische condities:

- een onderzoekstafel waarop de patiënten kan liggen
- instrumentenrek afgedekt met steriele doek
- geschikte belichting, zoals een voorhoofdlamp
- steriele gatdoek
- talkvrije, steriele handschoenen van latex
- alcoholdoekje
- chirurgische markeerstift
- antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine
- lokaal anestheticum, zoals 1% lidocaïne met adrenaline 1:100.000
- spuit van 5 ml met naald van 25 G × 1,5 inch (0,5 × 38 mm)
- Adson-weefselpincet met één tand
- scalpelmes nr. 15
- dunne, zelfklevende strip met een breedte van ongeveer 6 mm (vlindervormige strip)
- steriel gaas van 100 × 100 mm
- zelfklevende verbanden
- drukverband met een breedte van ongeveer 8 cm
- vloeibaar kleefmiddel
- 4 Sixmo-implantaten
- 1 implantatieapplicator

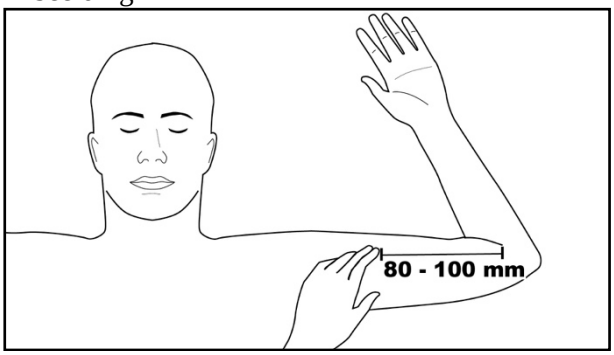
De implantatieapplicator (wegwerpbaar) en de onderdelen ervan worden weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 1



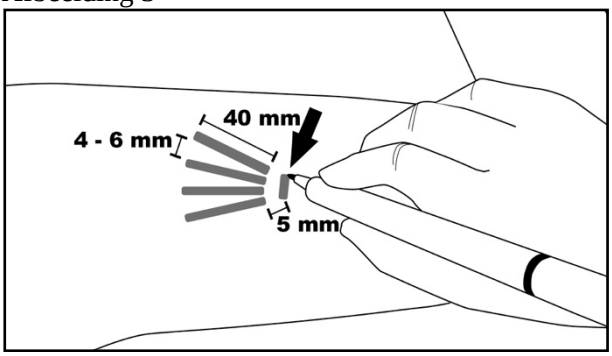
**Instructies voor subcutane inbrenging van Sixmo**
**Stap 1:** De patiënt moet op de rug liggen, met de te behandelen arm gebogen ter hoogte van de elleboog en naar buiten gedraaid, zodat de hand zich naast het hoofd bevindt. Lokaliseer de inbrengplaats, namelijk aan de binnenzijde van de bovenarm, ongeveer 80 tot 100 mm (8 tot 10 cm) boven de mediale epicondylus, in de sulcus tussen de m. biceps brachii en m. triceps brachii. Door de patiënt de m. biceps brachii te laten buigen, kan de plaats beter worden gelokaliseerd (afbeelding 2).

Afbeelding 2




**Stap 2:** Reinig de inbrengplaats met een alcoholdoekje. Markeer de inbrengplaats met een chirurgische markeerstift. De implantaten worden ingebracht via een kleine subcutane incisie van 2,5 tot 3 mm. Markeer de kanaaltracés waar elk implantaat zal worden ingebracht door 4 lijnen te tekenen, waarbij elke lijn 40 mm lang is. De implantaten worden geplaatst in een nauwe waaiervorm met een tussenafstand van 4 tot 6 mm, waarbij de opening van de waaier naar de schouder is gericht (afbeelding 3).

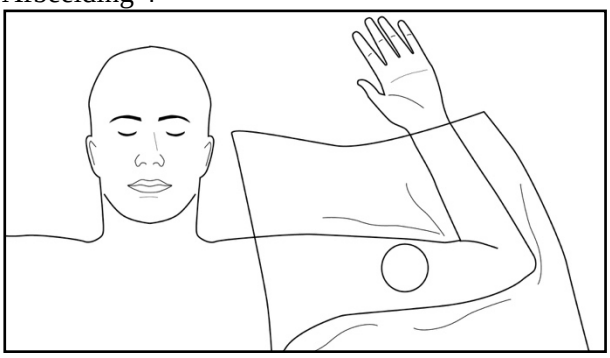
Afbeelding 3




**Stap 3:** Doe steriele handschoenen aan en controleer de werking van de implantatieapplicator door de obturator van de canule te verwijderen en opnieuw te vergrendelen. Reinig de inbrengplaats met een antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine. Niet droog deppen of afvegen.
Breng de steriele gatdoek aan op de arm van de patiënt (afbeelding 4). Verdoof het gebied van inbrenging op de incisieplaats en vlak onder de huid, alsook langs de geplande inbrengkanalen, door injectie van 5 ml lidocaïne 1% met adrenaline 1:100.000. Wanneer is vastgesteld dat anesthesie

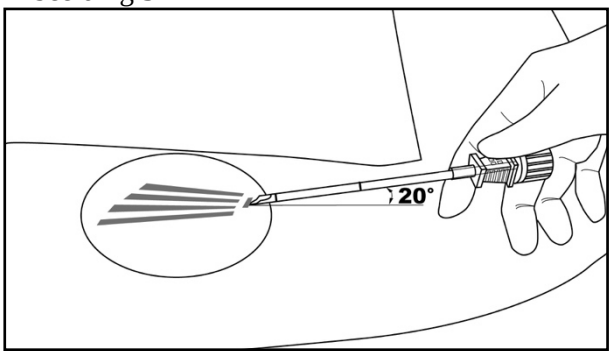
toereikend en effectief is, moet op de gemarkeerde incisieplaats een oppervlakkige incisie van 2,5 tot 3 mm lang worden gemaakt.

Afbeelding 4



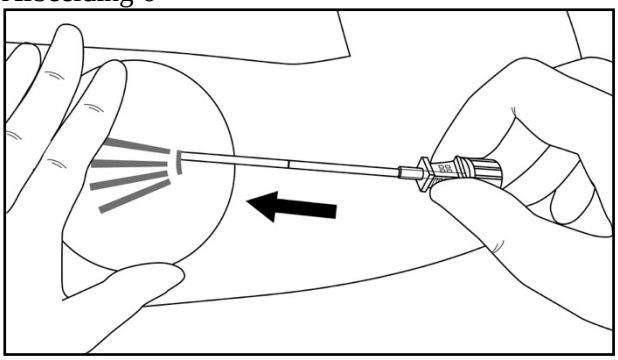
**Stap 4:** Til de rand van de opening van de incisie op met het getande pincet. Terwijl in tegengestelde richting aan de huid wordt getrokken, moet in een kleine hoek (niet groter dan 20 graden) alleen de tip van de applicator worden ingebracht in de subcutane holte (op een diepte van 3 tot 4 mm onder de huid), waarbij de schuine stopmarkering op de canule omhoog gericht moet zijn en zichtbaar met de obturator volledig vergrendeld in de canule (afbeelding 5).

Afbeelding 5



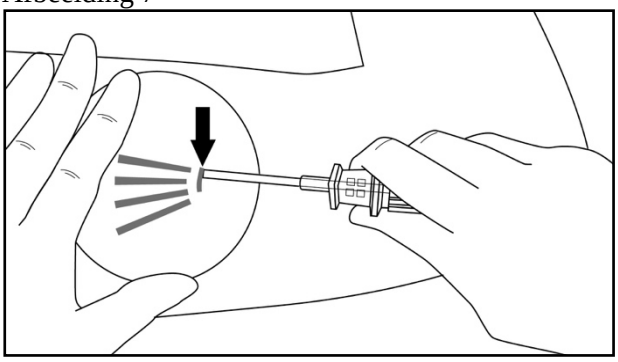

**Stap 5:** Laat de applicator zakken tot een horizontale positie; til de huid op met de tip van de applicator, maar laat de canule in het subcutane bindweefsel zitten (afbeelding 6).

Afbeelding 6

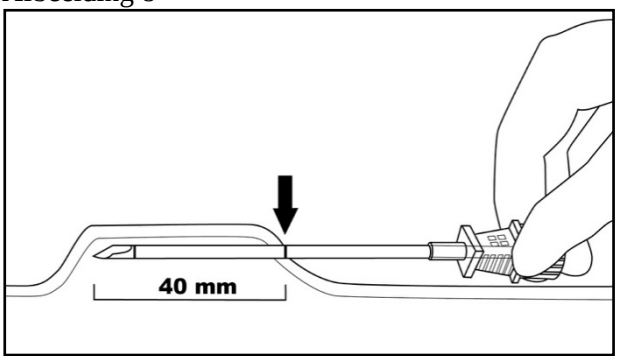


**Stap 6:** Terwijl de huid wordt opgetild moet de applicator voorzichtig subcutaan worden opgevoerd langs de kanaalmarkering op de huid. Stop onmiddellijk wanneer de proximale markering op de canule in de incisie is verdwenen (afbeelding 7 en 8).

Afbeelding 7

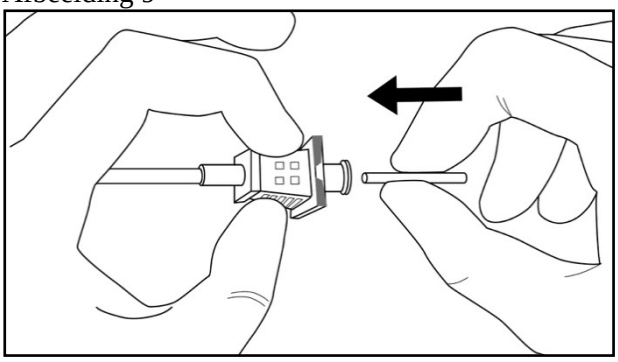


Afbeelding 8

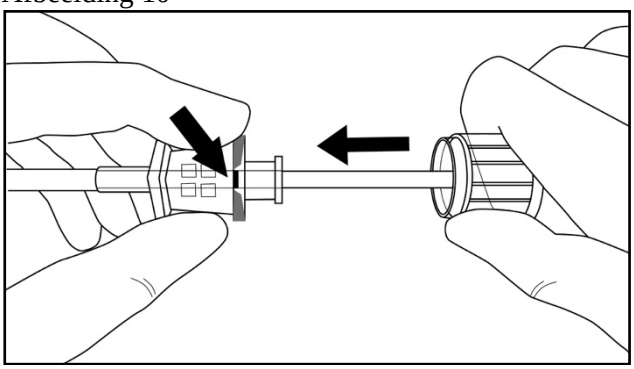



**Stap 7:** Terwijl de canule op zijn plaats wordt gehouden, moet de obturator worden ontgrendeld en verwijderd. Breng één implantaat in de canule in (afbeelding 9), breng de obturator opnieuw in en duw de obturator voorzichtig naar voren (enige weerstand moet worden gevoeld) totdat de stoplijn van de obturator is uitgelijnd met de omhoog gerichte schuine stopmarkering, wat weergeeft dat het implantaat zich ter hoogte van de tip van de canule bevindt (afbeelding 10). **Forceer het implantaat niet voorbij het uiteinde van de canule met de obturator.** Er moet een afstand van ten minste 5 mm zijn tussen de incisie en het implantaat wanneer het implantaat correct is gepositioneerd.

Afbeelding 9

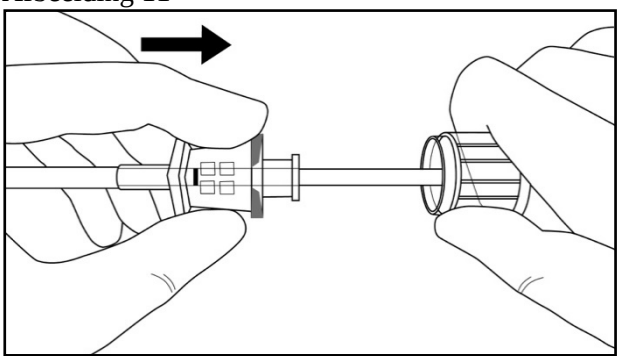


Afbeelding 10

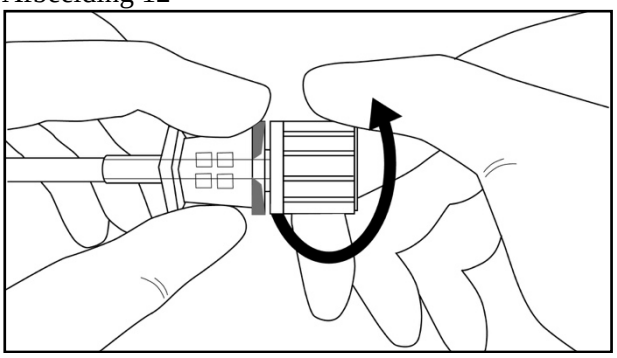


**Stap 8:** Terwijl de obturator op zijn plaats wordt gehouden op de arm, moet de canule langs de obturator worden teruggetrokken, waarbij het implantaat op zijn plaats moet blijven (afbeelding 11). **NB: Niet tegen de obturator duwen.** Trek de canule terug tot het aanzetstuk gelijk ligt met de obturator. Draai de obturator vervolgens rechtsom om hem te vergrendelen op de canule (afbeelding 12). Trek de applicator terug, met de schuine rand omhoog gericht, totdat de distale markering van de canule zichtbaar is bij de opening van de incisie (de scherpe tip moet in de subcutane holte blijven).

Afbeelding 11

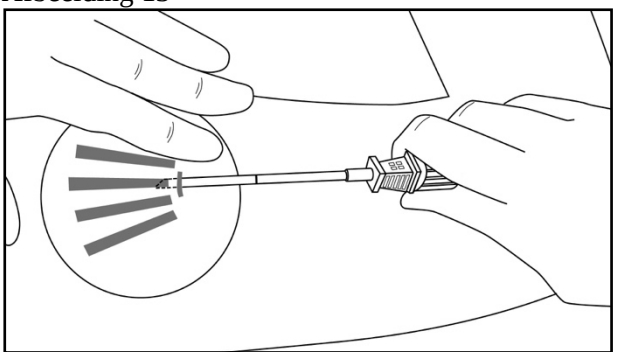


Afbeelding 12



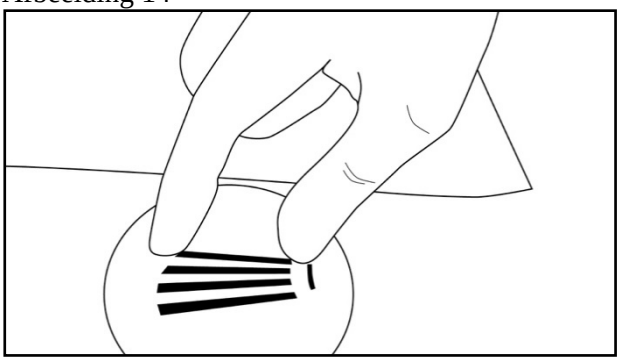
**Stap 9:** Richt de applicator naar de volgende kanaalmarkering, terwijl het eerder ingebrachte implantaat met de wijsvinger wordt gestabiliseerd, van de scherpe tip vandaan (afbeelding 13). Volg de stappen 6 - 9 voor het inbrengen van de drie overige implantaten via dezelfde incisie.

Afbeelding 13



**Stap 10:** Controleer onmiddellijk na inbrenging de aanwezigheid van elk implantaat (over een lengte van 26,5 mm) door palpatie van de arm van de patiënt, zoals weergegeven op afbeelding 14. Als u niet elk van de vier implantaten kunt voelen, of twijfelt of ze aanwezig zijn, gebruik dan andere methodes om de aanwezigheid van het implantaat te bevestigen.

Afbeelding 14



**Stap 11:** Oefen zo nodig gedurende ongeveer vijf minuten druk uit op de incisieplaats. Reinig de incisieplaats. Breng vloeibaar kleefmiddel aan op de randen van de huid en laat drogen voordat de incisie wordt gesloten met de dunne zelfklevende strip met een breedte van ongeveer 6 mm (vlindervormige strip). Breng een klein zelfklevend verband aan over de inbrengplaats. Breng een drukverband met steriel gaas aan om blauwe plekken tot een minimum te beperken. Instrueer de patiënt dat het drukverband na 24 uur en het zelfklevende verband na drie tot vijf dagen kunnen worden verwijderd, en om zo nodig een ijskompres gedurende de eerste 24 uur om de twee uur gedurende 40 minuten op de arm aan te brengen.

**Stap 12:** Vul de Waarschuwingskaart voor de patiënt in en geef die aan de patiënt om bij zich te houden. Scan of noteer de gegevens over de implantatieprocedure ook in het medisch dossier van de patiënt. Geef de patiënt advies over de aangewezen zorg voor de inbrengplaats.

**Instructie voor lokaliseren van implantaten voorafgaand aan verwijdering ervan**

Controleer de locatie van de implantaten met palpatie. **Niet-palpeerbare implantaten moeten worden gelokaliseerd alvorens ze trachten te verwijderen.** In het geval van niet-palpeerbare implantaten moet verwijdering plaatsvinden op echografische geleide (nadat ze zijn gelokaliseerd). Geschikte methodes voor lokaliseren bestaan uit echografie met een lineaire array transducer met hoge frequentie (10 MHz of hoger) of, ingeval echografie niet lukt, magnetische kernspinresonantie (MRI). Sixmo-implantaten zijn niet radiopaak en zijn niet zichtbaar met röntgenstralen of een CT-scan. Exploratieve chirurgie zonder kennis van de exacte locatie van alle implantaten wordt ten stelligste afgeraden.

**Apparatuur voor verwijdering van Sixmo**

Implantaten moeten worden verwijderd onder aseptische condities, waarbij de volgende apparatuur benodigd is:

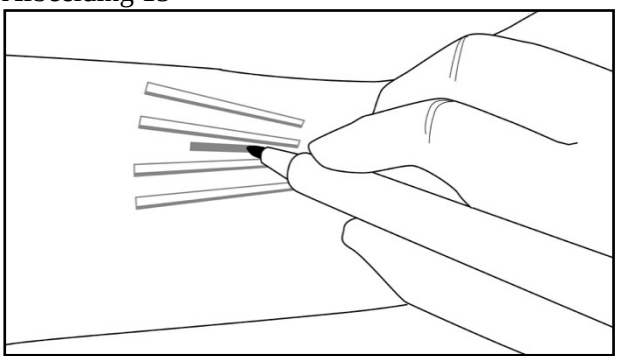
- een onderzoekstafel waarop de patiënten kan liggen
- instrumentenrek afgedekt met steriele doek
- geschikte belichting, zoals een voorhoofdlamp
- steriele gatdoeken
- talkvrije, steriele handschoenen van latex
- alcoholdoekje
- chirurgische markeerstift
- antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine
- lokaal anestheticum, zoals 1% lidocaïne met adrenaline 1:100.000
- spuit van 5 ml met naald van 25 G × 1,5 inch (0,5 × 38 mm)
- Adson-weefselpincet met één tand
- mosquito tang
- twee X-plant-klemmen (fixatieklemmen voor vasectomie, met een ringvormige diameter van 2,5 mm)
- irisschaar

- naaldaandrijver
- scalpelmes nr. 15
- steriele meetlat
- steriel gaas van 100 × 100 mm
- zelfklevend verband
- drukverband met een breedte van ongeveer 8 cm
- hechtdraden, zoals 4-0 Prolene™ met een FS-2 snijnaald (mogen resorbeerbaar zijn)

**Instructies voor verwijdering van Sixmo**

**Stap 13:** De patiënt moet op de rug liggen, waarbij de geïmplanteerde arm gebogen is ter hoogte van de elleboog en naar buiten is gedraaid, zodat de hand zich naast het hoofd bevindt. Controleer opnieuw de locatie van de implantaten met palpatie. Reinig de plaats van verwijdering met een alcoholdoekje alvorens een markering aan te brengen op de huid. Markeer met de chirurgische markeerstift de locatie van de implantaten en de locatie van de incisie. De incisie moet parallel met de as van de arm worden gemaakt, tussen het tweede en het derde implantaat, om toegang te verschaffen tot de subcutane holte (afbeelding 15).

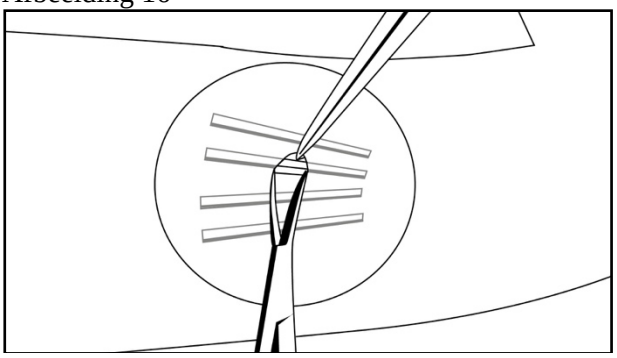
Afbeelding 15



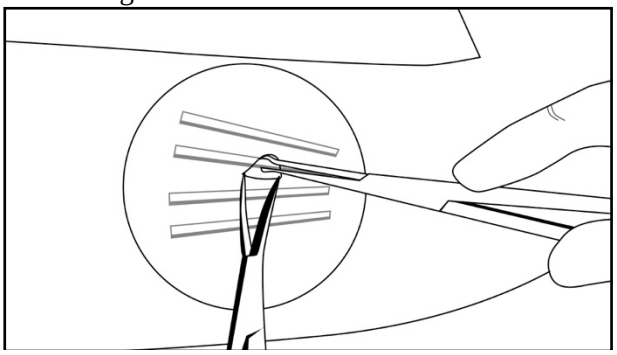
**Stap 14:** Doe steriele handschoenen aan. Plaats met een aseptische techniek de steriele apparatuur in het steriele veld van het instrumentenrek. Reinig de plaats van verwijderen met een antiseptische oplossing, zoals chloorhexidine. Niet droog deppen of afvegen. Breng de steriele doek aan op de arm van de patiënt. Verdoof de incisieplaats en de subcutane holte met daarin de implantaten (bijvoorbeeld door injectie van 5 tot 7 ml lidocaïne 1% met adrenaline 1:100.000).
NB: Zorg ervoor dat het lokale anestheticum diep in het midden van de implantaten wordt geïnjecteerd; hierdoor worden de implantaten effectief naar de huid toe opgetild waardoor het verwijderen van de implantaten gemakkelijker verloopt. Wanneer is vastgesteld dat de anesthesie toereikend en effectief is, moet met een scalpel een incisie van 7 tot 10 mm worden gemaakt, parallel met de as van de arm, tussen het tweede en het derde implantaat.

**Stap 15:** Til de rand van de huid op met de Adson-weefselpincet met één tand en scheid met een irisschaar of gekromde mosquito tang de weefsels boven en onder het zichtbare implantaat (afbeelding 16).
Grijp het midden van het implantaat vast met de X-plant-klem(men) (afbeelding 17) en trek er voorzichtig aan. Als het implantaat ingekapseld is, of als u een rimpeling ziet, gebruik dan het scalpel om het verkleefde weefsel los te maken van het implantaat.

Afbeelding 16



Afbeelding 17



**Stap 16:** Nadat elk implantaat is verwijderd, moet worden bevestigd dat het 26,5 mm lange implantaat in zijn geheel is verwijderd door de lengte ervan te meten. Volg de stappen 15 en 16 voor verwijdering van de overige implantaten via dezelfde incisie. Dezelfde techniek wordt gehanteerd voor verwijdering van (gedeeltelijk) uitgestoten implantaten. Exploratieve chirurgie zonder kennis van de exacte locatie van alle implantaten wordt ten stelligste afgeraden.

**Stap 17:** Nadat alle implantaten zijn verwijderd, moet de incisieplaats worden gereinigd. Sluit de incisie met hechtdraden. Breng een zelfklevend verband aan over de incisie. Gebruik het steriele gaas en oefen, gedurende vijf minuten, zachte druk uit op de incisieplaats om hemostase te garanderen. Breng een drukverband met steriel gaas aan om blauwe plekken tot een minimum te beperken. Instrueer de patiënt dat het drukverband na 24 uur en het zelfklevende verband na drie tot vijf dagen kunnen worden verwijderd. Geef de patiënt advies over de aangewezen aseptische wondzorg. Instrueer de patiënt om, zo nodig, gedurende de eerste 24 uur om de twee uur gedurende 40 minuten een ijskompres aan te brengen op de arm. Maak een afspraak voor verwijdering van de hechtdraden.

**Stap 18:** De Sixmo-implantaten moeten worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften, omdat ze buprenorfine bevatten.

Als bij een poging tot verwijdering een of meerdere implantaten of fragmenten van implantaten niet worden verwijderd, moet de patiënt zo snel als mogelijk beeldvorming ondergaan voor lokalisering ervan en moet de daaropvolgende poging tot verwijdering op dezelfde dag als van de lokalisering plaatsvinden. Als lokalisering en een tweede poging tot verwijdering niet op dezelfde dag plaatsvinden als de aanvankelijke poging tot verwijdering, moet de wond voorlopig worden gesloten met hechtingen.