

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sixmo 74,2 mg implant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque implant contient l'équivalent de 74,2 mg de buprénorphine sous forme de chlorhydrate de buprénorphine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant

Implant en forme de bâtonnet, blanc/blanc cassé à jaune pâle, mesurant 26,5 mm de long et 2,4 mm de diamètre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sixmo est indiqué pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement est réservé aux adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie ne dépasse pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la dépendance/desaddictions aux opioïdes. L'insertion et le retrait des implants doivent être réalisés par un médecin disposant des compétences nécessaires pour pratiquer une intervention chirurgicale mineure et formé à la réalisation des procédures d'insertion et de retrait. Pendant le traitement, il convient de prendre des précautions appropriées, telles que l'organisation de visites de suivi selon les besoins du patient et l'avis clinique du médecin traitant.

Les patients précédemment traités par buprénorphine sublinguale ou par l'association buprénorphine + naloxone sublinguale doivent avoir pris des doses stables comprises entre 2 et 8 mg/jour depuis au moins 30 jours et être considérés comme cliniquement stabilisés par le médecin traitant.

Les facteurs suivants doivent être pris en compte pour déterminer la stabilité clinique du patient et l'adéquation du traitement par Sixmo :

- temps écoulé depuis le dernier abus d'opioïde
- stabilité du cadre de vie
- participation à une activité encadrée/professionnelle
- régularité de la participation à la thérapie comportementale/au programme d'entraide recommandés

- régularité de présentation aux consultations cliniques requises
- désir ou besoin d'abus d'opioïdes minime à nul
- période sans épisode d'hospitalisation (problèmes d'addiction ou de santé mentale), consultations au service des urgences ou interventions de crise
- système de soutien social

Posologie

Sixmo doit être utilisé uniquement chez les patients tolérant les effets des opioïdes. Chaque dose est constituée de quatre implants, à insérer dans le tissu sous-cutané sur la face interne du haut du bras. Les implants sont prévus pour rester en place pendant 6 mois et assurent une libération continue de buprénorphine. Ils seront retirés à la fin du sixième mois.

Traitement

La prise de buprénorphine sublinguale doit être interrompue 12 à 24 heures avant l'insertion sous-cutanée des implants.

Critères justifiant le recours au traitement d'appoint par buprénorphine sublinguale

Il est possible, chez certains patients, qu'un traitement d'appoint occasionnel par buprénorphine sublinguale soit nécessaire pour contrôler totalement les symptômes de sevrage et les envies irrésistibles de consommer des opioïdes, par exemple en période de stress ou de crise.

L'administration de doses supplémentaires de buprénorphine par voie sublinguale devra être envisagée par le médecin traitant si :

- le patient présente des symptômes de sevrage, par exemple : transpiration, larmoiement, bâillements, nausées, vomissements, tachycardie, hypertension, hérissément pileux, pupilles dilatées ;
- le patient déclare lui-même avoir consommé de l'héroïne, a consommé un autre opioïde ou ressent une envie irrésistible d'en consommer et/ou les analyses d'urine révèlent une consommation d'opioïdes.

Bien qu'un traitement d'appoint occasionnel par la buprénorphine puisse être nécessaire chez certains patients, les patients ne devront pas recevoir de prescriptions de médicaments contenant de la buprénorphine sublinguale pour une utilisation au besoin. Les patients ressentant le besoin de doses supplémentaires devront être rapidement reçus en consultation et évalués.

Critères justifiant l'arrêt du traitement

Le médecin traitant devra envisager un retrait des implants si :

- le patient présente des effets indésirables sévères ou intolérables (notamment l'apparition d'un syndrome de sevrage sévère) ;
- des signes d'intoxication ou de surdosage apparaissent (myosis, cyanose labiale, sédation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire) ;
- le patient montre les signes d'un manque d'efficacité, caractérisé par des symptômes de sevrage persistants nécessitant une prise en charge répétée par la buprénorphine sublinguale.

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par Sixmo, les patients doivent reprendre le traitement par la buprénorphine sublinguale dans les 12 à 24 heures suivant le retrait des implants à la dose précédemment utilisée (c.-à-d. à la dose utilisée juste avant le début du traitement par Sixmo). La buprénorphine devrait mettre plusieurs jours à se dissocier des récepteurs opioïdes μ après l'arrêt du traitement par Sixmo, ce qui permettra d'éviter les symptômes de sevrage juste après le retrait des implants.

Renouvellement du traitement

Si une poursuite du traitement est souhaitée à la fin du premier cycle de six mois de traitement, un nouveau lot de 4 implants peut être mis en place après le retrait des anciens implants pour un cycle de traitement supplémentaire de six mois. L'expérience concernant un second cycle de traitement est limitée. Aucune expérience n'est relatée quant à l'utilisation d'un nouveau lot d'implants au-delà de 12 mois. Les implants doivent être insérés dans la face interne du haut du bras opposé, en suivant les étapes d'insertion ci-dessous pour localiser le site d'insertion approprié.

En cas de renouvellement du traitement, les implants doivent être insérés dans le tissu sous-cutané dès que possible après le retrait des précédents implants, de préférence le même jour. Si les nouveaux implants ne sont pas insérés le jour du retrait des précédents implants, les patients devront recevoir une dose fixe de 2 à 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale, selon l'indication clinique, jusqu'au renouvellement du traitement. La prise de buprénorphine sublinguale devra être interrompue 12 à 24 heures avant l'insertion des quatre implants Sixmo.

Après une insertion sous-cutanée dans chaque bras (soit un total de deux cycles de traitement), la plupart des patients devront reprendre la dose de buprénorphine sublinguale utilisée précédemment (c.-à-d. la dose utilisée juste avant le début du traitement par Sixmo) pour la suite du traitement. Aucune donnée prospective n'est disponible concernant l'utilisation de Sixmo au-delà de deux cycles de traitement et on ne dispose d'aucune expérience quant à l'insertion des implants dans d'autres régions du bras, dans des sites autres que le bras, ou leur réinsertion dans les sites précédemment utilisés.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun patient âgé de plus de 65 ans n'a été inclus dans les études cliniques menées avec Sixmo et l'utilisation de ce médicament dans cette population n'est donc pas recommandée. L'efficacité et la sécurité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique

Les taux de buprénorphine ne pouvant pas être ajustés lors du traitement, l'utilisation de Sixmo est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), les signes et symptômes d'une toxicité ou d'un surdosage dus à l'augmentation des taux de buprénorphine (myosis, cyanose labiale, sédation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire) doivent être surveillés. Chez les patients développant une insuffisance hépatique au cours du traitement par Sixmo, les signes et symptômes de toxicité ou de surdosage devront être surveillés. Si des symptômes de toxicité ou de surdosage apparaissent, le retrait des implants et le passage à un médicament permettant un ajustement posologique seront nécessaires.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale joue un rôle relativement modeste (environ 30 %) dans la clairance globale de la buprénorphine et il n'a pas été noté d'augmentation des concentrations plasmatiques de la buprénorphine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de Sixmo chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée en cas d'administration chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Sixmo chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Sixmo ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans car il n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Sixmo chez les enfants depuis la naissance jusqu'à moins de 12 ans dans l'indication du traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes car cette partie de la population pédiatrique n'est pas concernée par cette indication.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Préparation pour la manipulation ou l'administration du médicament

- L'insertion et le retrait des implants doivent être réalisés dans des conditions d'asepsie.
- Le patient doit pouvoir se coucher sur le dos.
- Il est recommandé au professionnel de santé de se tenir en position assise pendant toute la durée de la procédure d'insertion de façon à pouvoir visualiser clairement de profil le site d'insertion et le déplacement de l'aiguille sous la peau. La procédure doit être réalisée uniquement par un professionnel de santé disposant des compétences nécessaires pour pratiquer une intervention chirurgicale mineure et formé à la réalisation de la procédure d'insertion de Sixmo. L'insertion doit être effectuée exclusivement à l'aide de l'applicateur d'implant, avec l'anesthésique local recommandé à disposition.
- Un seul applicateur permet d'insérer la totalité des quatre implants.
- Il est à noter que des équipements d'échographie et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) doivent être disponibles dans l'établissement clinique où l'insertion et le retrait des implants Sixmo est réalisé.
- En cas de contre-indications à l'IRM, les patients ne devront pas recevoir les implants.

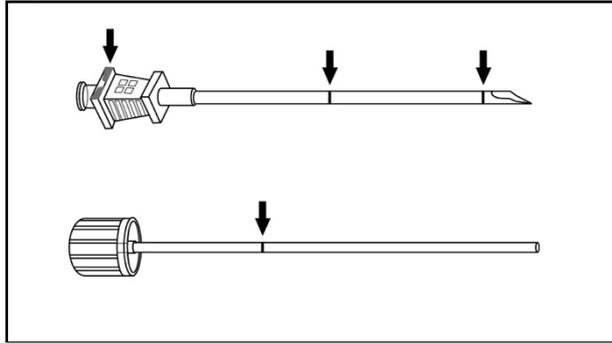
Matériel requis pour l'insertion sous-cutanée de Sixmo

Le matériel suivant sera nécessaire pour réaliser l'insertion des implants dans des conditions d'asepsie :

- table d'examen sur laquelle le patient pourra s'allonger
- support pour instruments recouvert d'un champ stérile
- éclairage adéquat, de type lampe frontale
- champ stérile à fenêtre
- gants stériles en latex, sans talc
- tampon imprégné d'alcool
- feutre chirurgical
- solution antiseptique, de type chlorhexidine
- anesthésique local, de type lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000
- seringue de 5 mL avec aiguille de 0,5 × 38 mm (25G × 1,5 po)
- pince d'Adson à griffe unique
- lame de bistouri n° 15
- bande adhésive fine d'environ 6 mm de large (pansement de rapprochement)
- gaze stérile de 100 × 100 mm
- pansements adhésifs
- bande de compression d'environ 8 cm de large
- adhésif liquide
- 4 implants Sixmo
- 1 applicateur d'implant

L'applicateur d'implant (jetable) et les pièces dont il est composé sont présentés sur la figure 1.

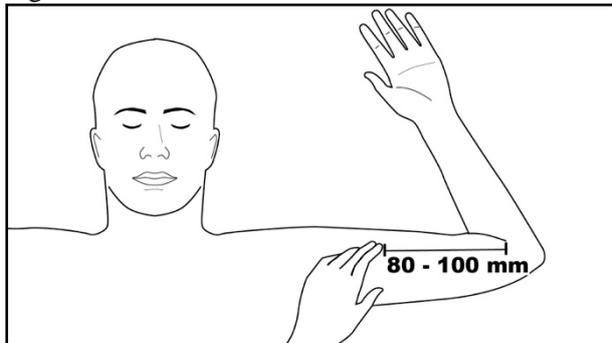
Figure 1



Instructions pour l'insertion sous-cutanée de Sixmo

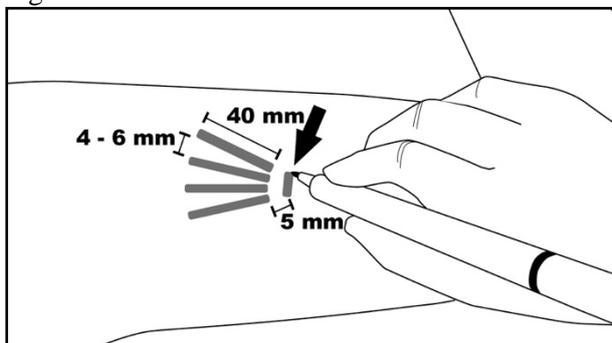
Étape 1 : Le patient doit être allongé sur le dos, le bras fléchi au niveau du coude et en rotation externe, de sorte que la main soit positionnée à proximité de la tête. Repérer le site d'insertion, situé sur la face interne du haut du bras, environ 80 à 100 mm (8 à 10 cm) au-dessus de l'épicondyle médial, dans le sillon entre biceps et triceps. Il peut être plus facile d'identifier le site en demandant au patient de contracter le biceps (figure 2).

Figure 2



Étape 2 : Nettoyer le site d'insertion à l'aide d'un tampon imprégné d'alcool. Marquer le site d'insertion à l'aide du feutre chirurgical. Les implants seront insérés via une petite incision sous-cutanée de 2,5 à 3 mm. Marquer les canaux d'insertion de chaque implant en traçant 4 lignes, d'une longueur de 40 mm chacune. Les implants seront positionnés en éventail resserré, espacés de 4 à 6 mm, avec le côté ouvert de l'éventail en direction de l'épaule (figure 3).

Figure 3

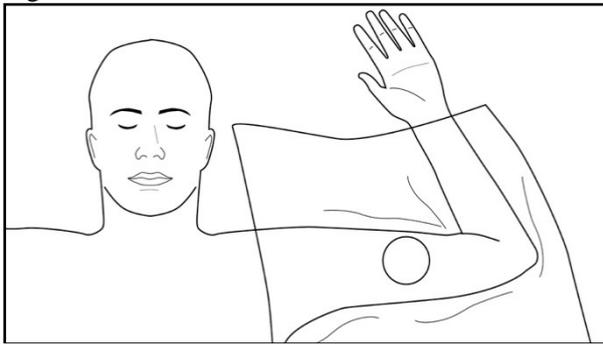


Étape 3 : Enfiler les gants stériles et contrôler le fonctionnement de l'applicateur d'implant en retirant l'obturateur de la canule et le reverrouillant. Nettoyer le site d'insertion à l'aide d'une solution antiseptique de type chlorhexidine. Ne pas frotter ou frictionner.

Poser le champ stérile avec fenêtre sur le bras du patient (figure 4). Anesthésier la région d'insertion au niveau du site d'incision et juste en dessous de la peau, le long des canaux d'insertion prévus, en injectant 5 mL de lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000. Après avoir vérifié que l'anesthésie est adéquate et a fait effet, réaliser une incision superficielle de 2,5 à 3 mm de longueur au niveau du site

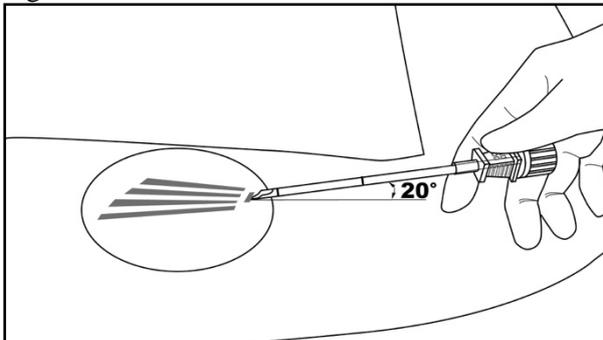
d'incision marqué.

Figure 4



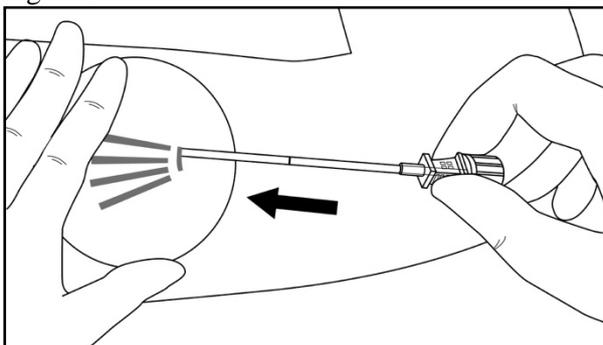
Étape 4 : Soulever le bord du tissu incisé à l'aide de la pince à griffe. Tout en exerçant une contre-traction sur la peau, avec un angle faible (pas plus de 20 degrés), insérer uniquement l'extrémité de l'applicateur dans l'espace sous-cutané (à une profondeur de 3 à 4 mm sous la peau), le repère d'arrêt du biseau sur la canule devant être tourné vers le haut et rester visible et l'obturateur devant être totalement verrouillé dans la canule (figure 5).

Figure 5



Étape 5 : Abaisser l'applicateur pour le mettre à l'horizontale ; soulever la peau avec l'extrémité de l'applicateur, mais maintenir la canule dans le tissu conjonctif sous-cutané (figure 6).

Figure 6



Étape 6 : Tout en soulevant, faire avancer délicatement l'applicateur dans le tissu sous-cutané le long du canal d'insertion marqué sur la peau. Arrêter immédiatement dès que le repère proximal sur la canule a disparu dans l'incision (figures 7 et 8).

Figure 7

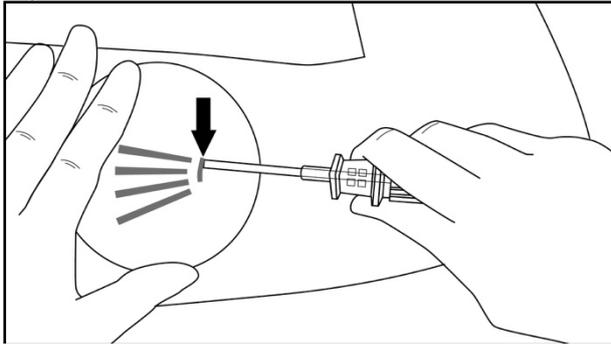
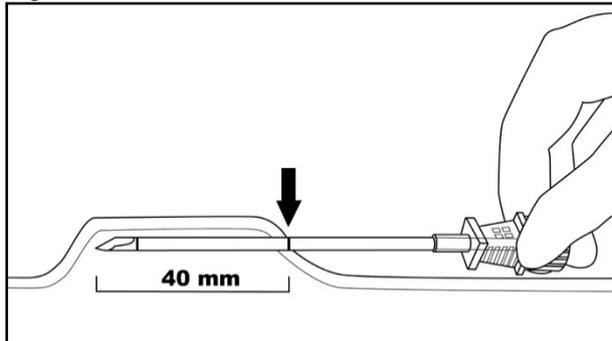


Figure 8



Étape 7 : Tout en maintenant la canule en place, déverrouiller l'obturateur et retirer l'obturateur. Insérer un implant dans la canule (figure 9), réinsérer l'obturateur et pousser délicatement l'obturateur vers l'avant (une légère résistance devrait se faire sentir) jusqu'à ce que la ligne d'arrêt de l'obturateur soit alignée avec le repère d'arrêt du biseau, ce qui indique que l'implant est positionné à l'extrémité de la canule (figure 10). **Ne pas pousser l'implant de force au-delà de l'extrémité de la canule avec l'obturateur.** Une distance d'au moins 5 mm doit séparer l'incision de l'implant lorsque l'implant est correctement positionné.

Figure 9

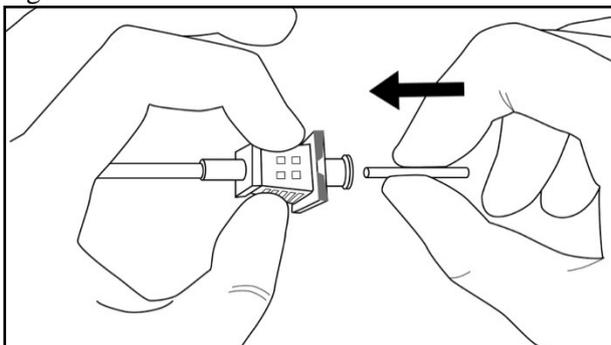
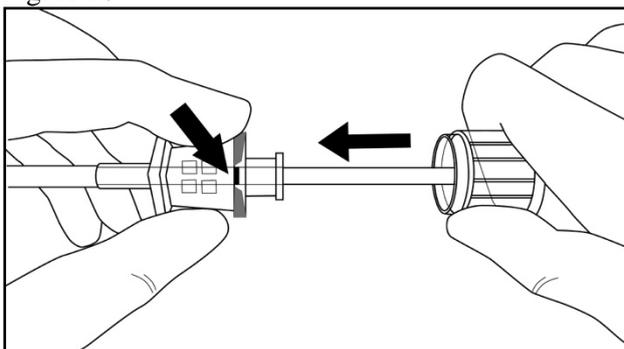


Figure 10



Étape 8 : Tout en maintenant l'obturateur en place sur le bras, rétracter la canule le long de l'obturateur, en laissant l'implant en place (figure 11). **Remarque : ne pas pousser l'obturateur.** Rétracter la canule jusqu'à ce que le raccord soit au même niveau que l'obturateur, puis faire tourner l'obturateur dans le sens des aiguilles d'une montre pour le verrouiller sur la canule (figure 12). Rétracter l'applicateur, biseau vers le haut, jusqu'à ce que le repère distal de la canule soit visible à l'ouverture de l'incision (la pointe aiguisée devant rester dans l'espace sous-cutané).

Figure 11

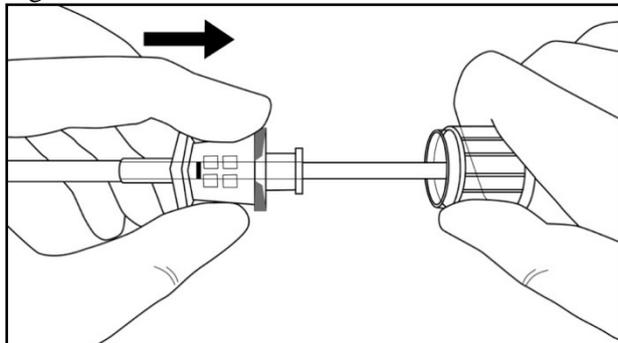
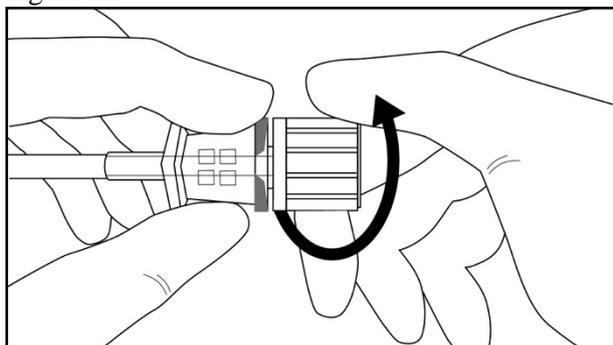
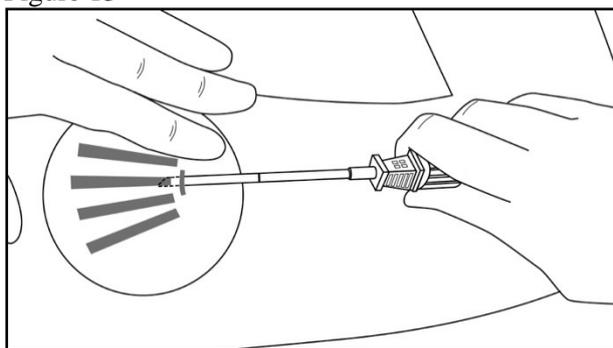


Figure 12



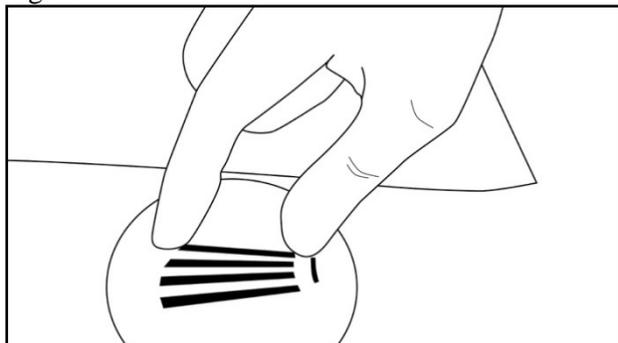
Étape 9 : Réorienter l'applicateur en direction du canal d'insertion marqué suivant, tout en stabilisant l'implant précédemment inséré à l'aide de l'index, à distance de la pointe aiguisée (figure 13). Suivre les étapes 6 à 9 pour insérer les trois implants restants en passant par la même incision.

Figure 13



Étape 10 : Vérifier la présence de chaque implant (longueur de 26,5 mm) en palpant le bras du patient juste après l'insertion, comme montré sur la figure 14. Si vous ne sentez pas chacun des quatre implants, ou en cas de doute sur leur présence, d'autres méthodes devront être utilisées pour en confirmer la présence.

Figure 14



Étape 11 : Exercer une pression sur le site d'incision pendant cinq minutes environ, si nécessaire. Nettoyer le site d'incision. Appliquer l'adhésif liquide sur les marges cutanées et laisser sécher avant de fermer l'incision à l'aide de la bande adhésive fine d'environ 6 mm de large (pansement de rapprochement). Poser un petit pansement adhésif sur le site d'insertion. Appliquer une bande de compression avec de la gaze stérile pour limiter au maximum le risque d'ecchymoses. Indiquer au patient que la bande de compression peut être retirée au bout de 24 heures et le pansement adhésif au bout de trois à cinq jours, et lui conseiller d'appliquer une poche de glace sur le bras pendant 40 minutes toutes les deux heures pendant les premières 24 heures, et selon les besoins par la suite.

Étape 12 : Remplir la Carte d'alerte médicale et la remettre au patient, qui devra la conserver. Par ailleurs, scanner ou saisir la description détaillée de la procédure d'implantation dans les dossiers médicaux du patient. Expliquer au patient les soins appropriés à apporter au site d'insertion.

Instructions pour la localisation des implants avant le retrait

Contrôler la localisation des implants par palpation. **Les implants non détectables par palpation doivent être localisés avant toute tentative de retrait.** Si les implants ne sont pas détectables par palpation, le retrait devra être effectué sous guidage échographique (après localisation). Les méthodes adaptées pour la localisation comprennent l'échographie avec sonde linéaire haute fréquence (10 MHz ou plus) ou, en cas d'échec de l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les implants Sixmo ne sont pas radio-opaques et ne peuvent pas être visualisés par radiographie ou tomodensitométrie. Il est vivement déconseillé d'entreprendre une chirurgie exploratoire sans connaître l'emplacement exact de tous les implants (voir rubrique 4.4).

Matériel requis pour le retrait des implants Sixmo

Les implants doivent être retirés dans des conditions d'asepsie et le matériel suivant sera nécessaire lors de la procédure :

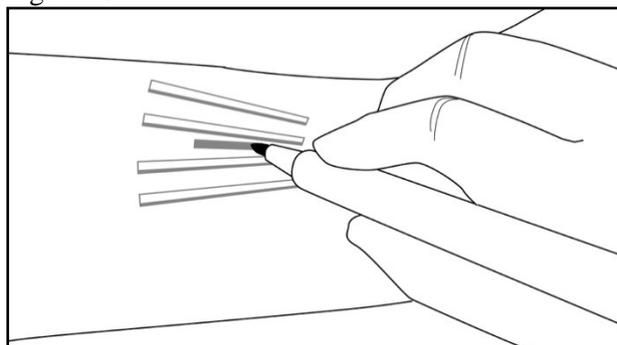
- table d'examen sur laquelle le patient pourra s'allonger
- support pour instruments recouvert d'un champ stérile
- éclairage adéquat, de type lampe frontale
- champs stériles à fenêtre
- gants stériles en latex, sans talc
- tampon imprégné d'alcool
- feutre chirurgical
- solution antiseptique, de type chlorhexidine
- anesthésique local, de type lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000
- seringue de 5 mL avec aiguille de 0,5 × 38 mm (25G × 1,5 po)
- pince d'Adson à griffe unique
- pince Mosquito
- deux pinces X-plant (pinces de fixation pour la vasectomie avec un diamètre d'anneau de 2,5 mm)
- ciseaux à iris
- porte-aiguille
- lame de bistouri n° 15

- règle stérile
- gaze stérile de 100 × 100 mm
- pansement adhésif
- bande de compression d'environ 8 cm de large
- fil de suture de type Prolene™ 4-0 avec aiguille tranchante FS-2 (éventuellement résorbable)

Instructions pour le retrait des implants Sixmo

Étape 13 : Le patient doit être allongé sur le dos, le bras porteur des implants fléchi au niveau du coude et en rotation externe, de sorte que la main soit positionnée à proximité de la tête. Revérifier la localisation des implants par palpation. Nettoyer le site de retrait à l'aide du tampon imprégné d'alcool avant d'effectuer le marquage sur la peau. Marquer la localisation des implants et l'emplacement de l'incision à l'aide du feutre chirurgical. L'incision doit être effectuée parallèlement à l'axe du bras, entre le deuxième et le troisième implant, afin d'accéder à l'espace sous-cutané (figure 15).

Figure 15



Étape 14 : Enfiler les gants stériles. En respectant les règles d'asepsie, placer le matériel stérile sur le champ stérile du support pour instruments. Nettoyer le site de retrait à l'aide d'une solution antiseptique de type chlorhexidine. Ne pas frotter ou frictionner. Poser le champ stérile sur le bras du patient. Anesthésier le site d'incision et l'espace sous-cutané contenant les implants (par exemple, en injectant 5 à 7 mL de lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000).

REMARQUE : veiller à injecter l'anesthésique local en profondeur au niveau du centre des implants ; cela permettra de soulever efficacement les implants en direction de la peau, ce qui en facilitera le retrait. Après avoir vérifié que l'anesthésie est adéquate et a fait effet, réaliser une incision de 7 à 10 mm à l'aide d'un bistouri, parallèlement à l'axe du bras, entre le deuxième et le troisième implant.

Étape 15 : Soulever le bord de la peau à l'aide de la pince d'Adson à griffe unique et séparer les tissus situés au-dessus et en dessous de l'implant visible au moyen des ciseaux à iris ou d'une pince Mosquito courbée (figure 16).

Saisir le centre de l'implant à l'aide de la (des) pince(s) X-plant (figure 17) et exercer une traction délicate. En cas d'encapsulation de l'implant, ou de capitonnage, utiliser le bistouri pour ébarber le tissu adhérent afin de libérer l'implant.

Figure 16

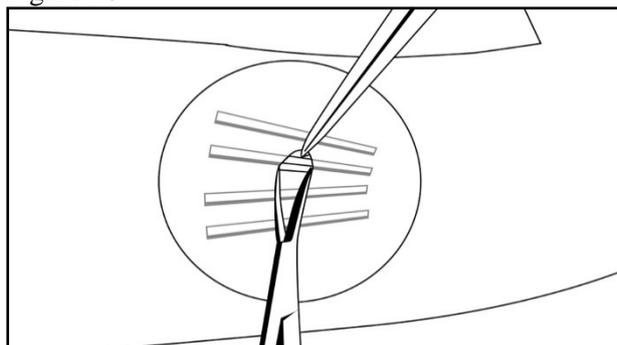
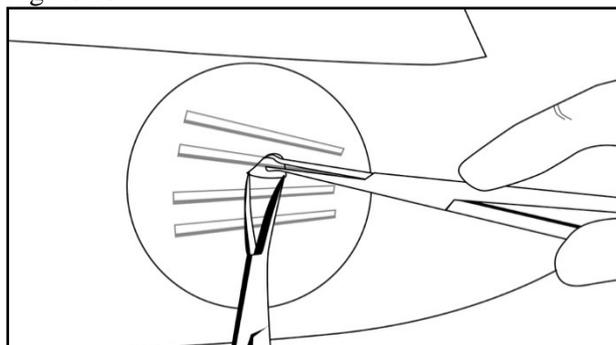


Figure 17



Étape 16 : Après avoir retiré chaque implant, vérifier que l'implant a été retiré sur toute sa longueur de 26,5 mm en le mesurant. Suivre les étapes 15 et 16 pour retirer les implants restants en passant par la même incision. La même technique sera employée pour le retrait des implants saillants ou partiellement expulsés. Il est vivement déconseillé d'entreprendre une chirurgie exploratoire sans connaître l'emplacement exact de tous les implants (voir rubrique 4.4).

Étape 17 : Une fois tous les implants retirés, nettoyer le site d'incision. Fermer l'incision à l'aide de points de suture. Poser un pansement adhésif sur le site d'incision. À l'aide de la gaze stérile, exercer délicatement une pression sur le site d'incision pendant cinq minutes afin d'assurer l'hémostase. Appliquer une bande de compression avec de la gaze stérile pour limiter au maximum le risque d'ecchymoses. Indiquer au patient que la bande de compression peut être retirée au bout de 24 heures et le pansement adhésif au bout de trois à cinq jours. Expliquer au patient les soins appropriés à apporter à la plaie et les règles d'asepsie à respecter. Conseiller au patient d'appliquer une poche de glace sur le bras pendant 40 minutes toutes les deux heures pendant les premières 24 heures, et selon les besoins par la suite. Convenir d'un rendez-vous pour le retrait des points de suture.

Étape 18 : Les implants Sixmo doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur car ils contiennent de la buprénorphine.

Si un ou plusieurs implant(s) ou fragment(s) d'implant n'ont pas pu être retirés lors d'une tentative de retrait, un examen d'imagerie devra être réalisé dès que possible afin de les localiser et la tentative de retrait suivante devra être entreprise le même jour, après la localisation. Si la localisation et la deuxième tentative de retrait ne sont pas effectuées le même jour que la tentative de retrait initiale, la plaie devra être refermée à l'aide de points de suture en attendant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance respiratoire sévère.

Insuffisance hépatique sévère.

Alcoolisme aigu ou delirium tremens (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante d'antagonistes des opioïdes (naltrexone, nalméfène) pour le traitement d'une dépendance à l'alcool ou aux opioïdes (voir rubrique 4.5).

Les patients ayant des antécédents de cicatrices chéloïdes ou hypertrophiques ne doivent pas faire l'objet d'insertions sous-cutanées (voir rubrique 4.4).

En cas de contre-indications à l'IRM.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance thérapeutique

Les patients pourraient présenter des somnolences, en particulier pendant la première semaine suivant l'insertion des implants, et doivent être mis en garde à ce sujet (voir rubrique 4.7).

Le site d'insertion doit être examiné une semaine après l'insertion des implants et régulièrement par la suite afin de surveiller les signes d'infection ou tout autre problème de cicatrisation de la plaie, y compris les signes d'extrusion cutanée de l'implant ainsi que les éventuels mésusages ou usages abusifs. Pour la plupart des patients, la fréquence de consultation recommandée ne devra pas être inférieure à une fois par mois afin d'assurer un accompagnement et un soutien psychosocial continu.

Complications graves liées à l'insertion et au retrait des implants

Des complications rares mais graves, notamment des lésions nerveuses et une migration pouvant aboutir à une embolie et un décès, peuvent survenir en cas d'insertion inappropriée des implants dans le haut du bras (voir rubrique 4.8). Les autres complications éventuelles comprennent la migration locale, la protrusion, l'expulsion et la rupture de l'implant après l'insertion ou au cours du retrait. En cas de migration, une intervention chirurgicale est nécessaire afin de retirer l'implant.

Il est essentiel que l'implant soit inséré dans le tissu sous-cutané afin que sa mise en place correcte puisse être confirmée par palpation. Si les implants sont insérés trop profondément (dans le tissu musculaire ou le fascia), des lésions neurologiques ou vasculaires pourraient se produire lors de l'insertion ou du retrait.

Une infection pourrait survenir au site d'insertion ou de retrait. Une palpation excessive peu après l'insertion des implants pourrait augmenter le risque d'infection. En cas de retrait incorrect, il existe un risque d'infection au site de l'implant et de rupture de l'implant.

Dans de rares cas, il est arrivé que des implants ou des fragments d'implants n'aient pas pu être localisés et n'aient donc pas été retirés (voir rubrique 4.2).

Expulsion de l'implant

En cas d'expulsion spontanée de l'implant après son insertion, les mesures suivantes doivent être prises :

- Un rendez-vous doit être pris dès que possible avec le patient afin qu'il retourne voir le professionnel de santé qui s'est chargé de l'insertion.
- Il doit être demandé au patient de placer l'implant dans un bocal en verre fermé par un couvercle, qu'il conservera hors de portée des autres personnes, en particulier des enfants, et qu'il rapportera au professionnel de santé afin que ce dernier puisse déterminer si l'implant a été expulsé en totalité.
La buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire sévère, potentiellement fatale, chez les enfants en cas d'exposition accidentelle à la substance.
- Si le patient rapporte l'implant expulsé, ce dernier doit être mesuré afin de vérifier s'il a été expulsé en totalité (longueur de 26,5 mm).
- Le site d'incision doit être inspecté à la recherche d'une éventuelle infection. Si une infection est présente, elle devra être traitée de façon appropriée et il conviendra de déterminer si les implants restants doivent être retirés.
- Si l'implant expulsé n'est pas intact, le professionnel de santé devra palper le site d'insertion afin de localiser la partie manquante de l'implant. La partie manquante de l'implant devra être retirée suivant les techniques décrites dans la rubrique 4.2.
- S'il n'est pas possible de localiser le fragment restant par palpation, une échographie ou une IRM devra être effectuée suivant les techniques décrites dans la rubrique 4.2.
- Le professionnel de santé devra surveiller étroitement le patient jusqu'au remplacement de l'implant afin d'évaluer les symptômes de sevrage ou autres signes cliniques pouvant indiquer

- qu'un traitement d'appoint par buprénorphine sublinguale est nécessaire.
- Le ou les implant(s) de remplacement devront être insérés dans le même bras, en position médiale ou latérale par rapport aux implants *in situ*. L'insertion du (des) implant(s) de remplacement peut également être effectuée dans le bras controlatéral.

Mésusage et détournement

La buprénorphine est susceptible de faire l'objet d'un usage abusif et d'un détournement d'usage illicite. La formulation de Sixmo est conçue pour limiter les détournements d'usage et usages abusifs. Il est néanmoins possible d'extraire la buprénorphine de l'implant. Ces risques et la stabilité du patient vis-à-vis de son traitement pour la dépendance aux opioïdes doivent être pris en compte au moment de déterminer si le traitement par Sixmo est adapté pour le patient.

L'usage abusif de la buprénorphine est associé à un risque de surdosage et de décès. Ce risque est majoré en cas d'abus concomitant de buprénorphine et d'alcool ou d'autres substances, en particulier les benzodiazépines.

Chez tous les patients recevant Sixmo, il convient de surveiller les signes indiquant un détournement d'usage ou une évolution de la dépendance aux opioïdes et des comportements addictifs suggérant la nécessité d'une prise en charge plus intensive et structurée de la conduite addictive.

Dépendance

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ (mu) et son administration chronique entraîne une dépendance de type opioïde. Les études effectuées chez l'animal, ainsi que l'expérience clinique, ont montré que la buprénorphine peut entraîner une dépendance, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet, tel que la morphine.

Si les implants ne sont pas immédiatement remplacés après leur retrait, les patients devront être maintenus sous buprénorphine sublinguale (2 à 8 mg/jour), selon l'indication clinique, jusqu'à la reprise du traitement par Sixmo. Chez les patients décidant d'arrêter le traitement par Sixmo, la survenue d'un syndrome de sevrage devra être surveillée et l'utilisation d'une dose décroissante de buprénorphine sublinguale devra être envisagée.

Apparition du syndrome de sevrage aux opioïdes

En raison de ses propriétés d'agoniste opioïde partiel, la buprénorphine peut entraîner des signes et symptômes de sevrage des opioïdes chez les personnes présentant actuellement une dépendance physique aux agonistes opioïdes complets (de type héroïne, morphine ou méthadone) tant que les effets de l'agoniste opioïde complet ne se sont pas résorbés. Vérifier que les patients ont bien suivi une période d'induction appropriée sous buprénorphine ou buprénorphine/naloxone sublinguales, ou qu'ils sont déjà cliniquement stabilisés sous buprénorphine ou buprénorphine/naloxone avant l'insertion des implants (voir rubrique 4.2).

Dépression respiratoire et dépression du système nerveux central (SNC)

Un certain nombre de décès dus à une dépression respiratoire ont été signalés sous buprénorphine, en particulier lorsque la buprénorphine avait été utilisée en association avec des benzodiazépines (voir rubrique 4.5) ou lorsqu'elle n'avait pas été utilisée conformément aux consignes de prescription. Des décès ont également été signalés lors de l'administration concomitante de buprénorphine et d'autres dépresseurs tels que l'alcool, les gabapentinoïdes (tels que la prégabaline et la gabapentine) (voir rubrique 4.5) ou d'autres opioïdes. Si la buprénorphine est administrée à des personnes non dépendantes aux opioïdes et non tolérantes aux effets des opioïdes, une dépression respiratoire potentiellement fatale pourrait survenir.

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'asthme ou d'insuffisance respiratoire (par exemple, bronchopneumopathie chronique obstructive, cœur pulmonaire, capacité respiratoire réduite, hypoxie, hypercapnie, dépression respiratoire préexistante ou cyphoscoliose [déformation de la colonne vertébrale pouvant entraîner un essoufflement]).

La buprénorphine peut provoquer des somnolences, en particulier lorsqu'elle est associée à l'alcool ou à des déprimeurs du SNC (tels que les tranquillisants, les sédatifs ou les hypnotiques) (voir rubrique 4.5).

Avant de débiter un traitement par Sixmo, les antécédents médicaux et thérapeutiques du patient, y compris les substances psychoactives non opioïdes utilisées, doivent être examinés afin de s'assurer que le traitement par Sixmo peut être instauré en toute sécurité.

Hépatite et événements hépatiques

Des cas d'atteintes hépatiques aiguës (fatales dans certains cas) ont été signalés avec la substance active buprénorphine chez des patients dépendants aux opioïdes, au cours des études cliniques et dans le cadre des notifications d'effets indésirables post-commercialisation (voir rubrique 4.8). Les anomalies rapportées s'échelonnent depuis des élévations asymptomatiques transitoires des transaminases hépatiques jusqu'à des cas d'insuffisance hépatique, de nécrose hépatique, de syndrome hépatorénal, d'encéphalopathie hépatique et de décès. Dans de nombreux cas, la présence de troubles hépatiques préexistants (maladie génétique, anomalies des enzymes hépatiques, infection par le virus de l'hépatite B ou C, alcoolisme, anorexie, utilisation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques) et la poursuite d'une consommation de drogues injectables pourraient avoir joué un rôle causal ou contributif. Ces facteurs sous-jacents, notamment le statut sérologique vis-à-vis de l'hépatite virale, doivent être pris en compte avant la prescription de Sixmo et pendant le traitement. En cas d'événement hépatique suspecté, un bilan hépatique doit être effectué et la nécessité d'interrompre le traitement par Sixmo doit être évaluée. Si le traitement est poursuivi, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique

La buprénorphine est très largement métabolisée dans le foie. Au cours d'une étude pharmacocinétique sur la buprénorphine sublinguale, des concentrations plasmatiques de buprénorphine plus élevées et une demi-vie plus longue ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, mais pas chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, les signes et symptômes d'une toxicité ou d'un surdosage dus à l'augmentation des taux de buprénorphine doivent être surveillés (voir rubrique 4.2). Sixmo est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Prise en charge des douleurs aiguës pendant le traitement

Une prise en charge de douleurs aiguës ou une anesthésie peuvent se révéler nécessaires dans certaines situations pendant le traitement par Sixmo. Les patients devront alors être traités par un analgésique non opioïde, dans la mesure du possible. Si un traitement opioïde est nécessaire pour l'analgésie, les patients pourront être traités par un analgésique opioïde complet à forte affinité sous la surveillance d'un professionnel de santé, en portant une attention particulière à la fonction respiratoire. Des doses plus élevées pourront être nécessaires pour obtenir un effet analgésique. Le risque de toxicité est donc plus important en cas d'administration d'un opioïde. Si un traitement opioïde est nécessaire dans le cadre d'une anesthésie, les patients devront faire l'objet d'une surveillance continue dans un environnement équipé pour la gestion de l'anesthésie et par des personnes non impliquées dans la réalisation de la procédure chirurgicale ou diagnostique. Le traitement opioïde doit être assuré par des professionnels de santé formés à l'utilisation des médicaments anesthésiques et à la prise en charge des effets respiratoires des opioïdes puissants, en particulier l'établissement et le maintien de voies respiratoires dégagées et la ventilation assistée.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale peut être prolongée dans la mesure où la dose administrée est éliminée par voie rénale à hauteur de 30 %. Les métabolites de la buprénorphine s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée en cas d'administration chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Inhibiteurs du CYP3A

Les médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 peuvent conduire à une augmentation des concentrations de la buprénorphine. Les signes de toxicité doivent être étroitement surveillés chez les patients recevant Sixmo en cas d'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, les inhibiteurs de protéase tels que le ritonavir, le nelfinavir ou l'indinavir, ou les antifongiques azolés tels que le kétoconazole et l'itraconazole, ou les antibiotiques de la famille des macrolides). Le professionnel de santé doit examiner les antécédents thérapeutiques du patient afin de rechercher une éventuelle utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de déterminer si le traitement est approprié avant d'instaurer le traitement par Sixmo (voir rubrique 4.5).

Précautions générales relatives à l'administration d'opioïdes

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension orthostatique chez les patients mobiles.

Les opioïdes peuvent augmenter la pression du liquide céphalorachidien, ce qui peut provoquer des crises convulsives, et ils doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients présentant une blessure à la tête, des lésions intracrâniennes, d'autres facteurs pouvant augmenter la pression céphalorachidienne ou des antécédents de crises convulsives.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une hypotension, une hypertrophie prostatique ou une sténose urétrale.

Le myosis induit par l'opioïde, les altérations du niveau de conscience ou les altérations de la perception de la douleur en tant que symptôme de la maladie peuvent interférer avec l'évaluation du patient ou compliquer le diagnostic et masquer l'évolution clinique d'une maladie concomitante.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un myxœdème, une hypothyroïdie ou une insuffisance corticosurrénalienne (par exemple, maladie d'Addison).

Il a été montré que les opioïdes augmentent la pression intra-cholédocienne et ils doivent donc être utilisés avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires.

Les opioïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients âgés ou fragiles.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) pourrait entraîner une exagération des effets des opioïdes, d'après l'expérience relative à la morphine (voir rubrique 4.5).

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de Sixmo et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Peau

Sixmo doit également être administré avec précaution chez les patients présentant des antécédents de maladie du tissu conjonctif (par exemple, sclérodermie) ou des antécédents d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. L'utilisation de Sixmo est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents de cicatrices chéloïdes ou hypertrophiques dans la zone prévue pour l'implantation de Sixmo, car des difficultés pourraient être rencontrées lors du retrait des implants (voir rubrique 4.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Sixmo.

La buprénorphine ne doit pas être administrée en concomitance avec :

- Antagonistes des opiacés : la naltrexone et le nalméfène peuvent bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine. Leur administration en concomitance avec le traitement par la buprénorphine est contre-indiquée en raison de l'interaction potentiellement dangereuse pouvant précipiter l'apparition soudaine de symptômes de sevrage aux opioïdes intenses et prolongés (voir rubrique 4.3).
- Boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool, car l'alcool amplifie les effets sédatifs de la buprénorphine. Sixmo est contre-indiqué en cas d'alcoolisme aigu (voir rubrique 4.3).

La buprénorphine doit être utilisée avec précaution en cas d'administration concomitante de :

- Benzodiazépines : Cette association pourrait entraîner un décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Les doses utilisées devront donc être limitées et cette association devra être évitée lorsqu'il existe un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis que l'auto-administration de benzodiazépines non prescrites pendant la prise de ce médicament est extrêmement dangereuse et doivent également être avertis que l'utilisation de benzodiazépines en concomitance avec ce produit doit se faire uniquement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Gabapentinoïdes : Cette association pourrait entraîner un décès par dépression respiratoire. Les doses utilisées devront donc être étroitement contrôlées et cette association devra être évitée lorsqu'il existe un risque de mésusage. Les patients doivent être avertis que l'utilisation de gabapentinoïdes (tels que la prégabaline et la gabapentine) en concomitance avec ce produit doit se faire uniquement selon les indications de leur médecin (voir rubrique 4.4).
- Autres dépresseurs du SNC : La dépression du SNC est amplifiée par l'utilisation concomitante d'autres dérivés opioïdes (méthadone, analgésiques et antitussifs, par exemple), de certains antidépresseurs, d'antihistaminiques H1 sédatifs, de barbituriques, d'anxiolytiques autres que les benzodiazépines, de neuroleptiques, de clonidine et substances apparentées. La diminution du niveau de vigilance peut rendre la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses (voir rubrique 4.7).
- Analgésiques opioïdes : Il peut être difficile d'obtenir une analgésie adéquate lors de l'administration d'un agoniste opioïde complet chez des patients traités par la buprénorphine. Il existe donc un risque de surdosage avec un agoniste complet, en particulier lorsqu'il est tenté de dépasser les effets d'agoniste partiel de la buprénorphine, ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine déclinent (voir rubrique 4.4).
- Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 : La métabolisation de la buprénorphine en norbuprénorphine se fait principalement via le CYP3A4 ; par conséquent, des interactions sont susceptibles de se produire lorsque la buprénorphine est utilisée en concomitance avec des médicaments influant sur l'activité du CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent inhiber le métabolisme de la buprénorphine, entraînant une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la buprénorphine et de la norbuprénorphine. Chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP (par exemple, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem, amiodarone, amprénavir, fosampménavir, aprépitant, fluconazole, érythromycine et jus de pamplemousse), les signes et symptômes de toxicité ou de surdosage (myosis, cyanose labiale, sédation, bradycardie, hypotension,

dépression respiratoire) doivent être surveillés. Si des symptômes de toxicité ou de surdosage sont observés, le retrait des implants et le passage à un médicament permettant un ajustement posologique seront nécessaires.

- De même, les inducteurs du CYP3A4 (par exemple, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) sont susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques de la buprénorphine en raison l'amplification de la métabolisation de la buprénorphine en norbuprénorphine.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : possible exacerbation des effets des opioïdes, d'après l'expérience relative à la morphine.
- Des médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la buprénorphine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Vers la fin de la grossesse, l'utilisation de buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même après une administration de courte durée. L'administration prolongée de buprénorphine pendant les trois derniers mois de la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (par exemple, hypertonie, tremblement néonatal, agitation néonatale, myoclonies ou convulsions). Le syndrome peut être de plus faible intensité et plus durable qu'avec les agonistes opioïdes μ complets à courte durée d'action. Le syndrome n'apparaît généralement que plusieurs heures ou plusieurs jours après la naissance. La nature du syndrome peut être variable selon les antécédents de toxicomanie de la mère.

En raison de la demi-vie prolongée de la buprénorphine, une surveillance néonatale doit être envisagée pendant plusieurs jours en fin de grossesse, afin de prévenir les risques de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Étant donné que les augmentations de dose sont impossibles et que la dose requise pendant la grossesse est plus importante, Sixmo n'est pas considéré comme une option thérapeutique optimale pour les femmes enceintes. Par conséquent, le traitement par Sixmo ne devra pas être débuté chez une femme enceinte. Sixmo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une grossesse survient pendant le traitement par Sixmo, les bénéfices pour la patiente devront être évalués en regard des risques pour le fœtus. En règle générale, d'autres traitements/formulations de buprénorphine sont considérés comme plus appropriés dans cette situation.

Allaitement

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel et de surcroît des effets chez les nouveau-nés/nourrissons sont probables. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Sixmo.

Fertilité

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées concernant les effets de la buprénorphine sur la fertilité humaine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La buprénorphine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines et peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Ce médicament peut provoquer des sensations vertigineuses, des somnolences ou une sédation, en particulier au début du traitement.

Après l'insertion de Sixmo, les concentrations plasmatiques de buprénorphine sont à leur niveau maximal pendant les premières 24 à 48 heures. Les patients peuvent, en particulier, ressentir des somnolences pendant une durée allant jusqu'à une semaine après l'insertion sous-cutanée ; ils doivent donc être mis en garde concernant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dangereuses plus particulièrement pendant cette période. Avant d'entreprendre de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines dangereuses, les patients doivent être raisonnablement certains que Sixmo n'a pas d'effet délétère sur leur aptitude à mener ces activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables ont été répartis en deux catégories : les effets indésirables liés à l'implant et ceux non liés à l'implant.

Les effets indésirables non liés à l'implant qui ont été les plus fréquents au cours des études cliniques menées avec Sixmo ont été les céphalées (5,8 %), la constipation (5,5 %) et les insomnies (3,9 %). Ces effets indésirables sont fréquents avec la buprénorphine.

Des effets indésirables fréquents liés au site d'implantation, tels qu'une douleur, un prurit, un hématome, une hémorragie, un érythème et une cicatrice au site d'implantation, ont été signalés respectivement chez 25,9 % et 14,1 % des patients dans les études en double aveugle et dans les études d'extension.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été signalés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation avec la buprénorphine, y compris Sixmo, sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Ces effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA, suivant la terminologie privilégiée, et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables par classe de système d'organes

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	fréquent	infection virale, bronchite**, infection**, grippe**, pharyngite**, rhinite**
	peu fréquent	cellulite, infection cutanée, abcès péri-amygdalien, éruption pustuleuse, infection des voies urinaires, mycose vulvovaginale, infection au site d'implantation*, abcès au site d'implantation*
Affections hématologiques et du système lymphatique	peu fréquent	lymphadénopathie, neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquent	diminution de l'appétit
	peu fréquent	prise de poids anormale, déshydratation, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	fréquent	insomnies, anxiété, hostilité**, nervosité**, paranoïa**
	peu fréquent	dépression, diminution de la libido, troubles du sommeil, apathie, euphorie, diminution des sensations orgasmiques, impatiences, irritabilité, dépendance au médicament***, agitation***, pensées anormales***
Affections du système nerveux	fréquent	céphalées, sensations vertigineuses, sommolences, hypertonie**, syncope**
	peu fréquent	hypoesthésie, migraine, baisse du niveau de conscience, hypersomnie, paresthésie, tremblement
Affections oculaires	fréquent	mydriase**
	peu fréquent	écoulement oculaire, trouble lacrymal, vision floue
Affections cardiaques	fréquent	palpitations**
	peu fréquent	flutter auriculaire, bradycardie

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections vasculaires	fréquent	bouffées de chaleur, vasodilatation**, hypertension**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	fréquent	toux**, dyspnée**
	peu fréquent	dépression respiratoire, bâillements
Affections gastro-intestinales	fréquent	constipation, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles gastro-intestinaux**, troubles dentaires**
	peu fréquent	bouche sèche, dyspepsie, flatulences, hématochézie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	hyperhidrose
	peu fréquent	sueurs froides, peau sèche, éruption cutanée, lésion cutanée, ecchymose*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	fréquent	douleurs osseuses**, myalgie**
	peu fréquent	spasmes musculaires, sensation d'inconfort dans les membres, douleurs musculo-squelettiques, douleurs dans la nuque, douleurs dans les extrémités, syndrome de l'articulation temporomandibulaire, arthralgie***
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	miction hésitante, urgenturie, pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquent	dysménorrhée, dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	fatigue, frissons, asthénie, douleurs, hématome au site d'implantation*, douleur au site d'implantation*, prurit au site d'implantation*, hémorragie au site d'implantation*, érythème au site d'implantation*, cicatrice au site d'implantation*, douleur thoracique**, malaise***, syndrome de sevrage***

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	peu fréquent	œdème périphérique, sensation d'inconfort, œdème facial, sensation de froid, pyrexie, gonflement, œdème au site d'implantation*, réaction au site d'implantation*, expulsion de l'implant*, troubles de la cicatrisation*, paresthésie au site d'implantation*, éruption cutanée au site d'implantation*, formation de cicatrice*
Investigations	fréquent	élévation de l'alanine aminotransférase
	peu fréquent	élévation de l'aspartate aminotransférase, perte de poids, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine, élévation des gamma-glutamyl-transférases, prise de poids, diminution de la phosphatase alcaline sanguine, élévation de l'amylase, élévation du bicarbonate sanguin, élévation de la bilirubine sanguine, diminution du cholestérol sanguin, augmentation de la glycémie, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, élévation de la lipase, diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, volume globulaire moyen anormal, augmentation de la numération des monocytes, augmentation de la numération des neutrophiles, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la numération érythrocytaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	fréquent	douleurs liées à la procédure*, réaction au site de la procédure*
	peu fréquent	complication consécutive à la procédure (*), contusion (*), déhiscence de la plaie*, migration de l'implant***, rupture de l'implant***

* Effet indésirable lié au site d'implantation

(*) Observé en tant qu'effet indésirable lié à l'implant et non lié à l'implant

** Signalé avec un autre médicament approuvé à base de buprénorphine uniquement

*** Données de pharmacovigilance post-commercialisation uniquement

Description de certains effets indésirables particuliers

Risque de complications graves liées à l'insertion et au retrait des implants

Des complications rares mais graves, notamment des lésions nerveuses et une migration pouvant aboutir à une embolie et un décès, peuvent survenir en cas d'insertion inappropriée des implants (voir rubrique 4.4). En phase post-commercialisation, 2 cas de migration locale des implants depuis le site d'insertion ont été signalés. Chez 3 patients traités au cours des études cliniques et chez 1 patient traité en phase post-commercialisation, des implants ou fragments n'ont pas pu être localisés et n'ont donc pas été retirés à la fin du traitement. Au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, 7 cas de rupture d'implant cliniquement pertinente (c.-à-d. une rupture associée à un effet indésirable) ont été observés.

Risque d'expulsion

Les insertions incorrectes ou les infections peuvent conduire à une saillie ou une expulsion de l'implant. Les cas de saillie ou d'expulsion d'implants signalés au cours des études cliniques menées avec Sixmo ont été peu nombreux et imputés le plus souvent à une technique d'insertion inappropriée (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les manifestations associées au surdosage aigu de la buprénorphine comprennent les myosis, la sédation, l'hypotension, la dépression respiratoire et le décès.

Traitement

La priorité doit être donnée au rétablissement du patient et à la protection des voies respiratoires avec mise en place d'une ventilation assistée, si nécessaire. Des mesures de soutien (oxygène, vasopresseurs, notamment) doivent être mises en œuvre pour la prise en charge du choc circulatoire et de l'œdème pulmonaire, selon les indications. Des techniques avancées de maintien des fonctions vitales seront nécessaires en cas d'arrêt cardiaque ou d'arythmies.

La naloxone, antagoniste opioïde, est un antidote spécifique à la dépression respiratoire résultant du surdosage d'opioïde. La naloxone peut être utile pour la prise en charge du surdosage de la buprénorphine. Des doses plus élevées que la normale et des administrations répétées pourront être nécessaires.

Les professionnels de santé devront tenir compte du rôle et de la contribution potentiels de la buprénorphine en cas d'administration en concomitance avec d'autres dépresseurs du SNC, des inhibiteurs du CYP3A4, d'autres opioïdes et en cas d'insuffisance hépatique au moment de décider si les implants doivent être retirés (voir rubriques 4.4 et 4.5).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments du système nerveux, médicaments utilisés dans la dépendance opioïde, code ATC : N07BC01

Mécanisme d'action

La buprénorphine est agoniste/antagoniste opioïde partiel qui se lie aux récepteurs μ (mu) et κ (kappa) du cerveau. Son activité dans le cadre du traitement de substitution des opioïdes est attribuée à ses propriétés lentement réversibles au niveau des récepteurs μ , permettant, sur une durée prolongée, de réduire au maximum le besoin d'utiliser d'autres opioïdes.

Au cours des études de pharmacologie clinique chez des patients dépendants aux opioïdes, un effet plafond a été mis en évidence avec la buprénorphine pour un certain nombre de paramètres pharmacodynamiques et de sécurité. Le médicament présente une marge thérapeutique relativement large du fait de ses propriétés agonistes/antagonistes partielles, atténuant le risque de suppression de la fonction cardiovasculaire et respiratoire.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité des implants de buprénorphine ont été évaluées dans le cadre de 3 études cliniques de phase 3 en double aveugle au cours desquelles 309 patients au total ont été traités par Sixmo sur une durée allant jusqu'à 6 mois (1 cycle de traitement par les implants). Parmi ces 309 patients, 107 patients ont été traités pendant 6 mois supplémentaires dans le cadre des études d'extension (2 cycles de traitement au total).

La démonstration de l'efficacité repose principalement sur l'étude PRO-814, une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez des patients adultes qui remplissaient les critères du DSM-IV-TR définissant la dépendance aux opioïdes et qui étaient cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale. Dans cette étude, les opioïdes sur prescription constituaient la source principale de l'abus d'opioïde déclarée par 75 % des patients environ et chez 21 % des patients, l'héroïne en était la source principale. La durée d'implantation était de 24 semaines. Durant cette étude, 84 patients ont été inclus dans le groupe Sixmo et 89 patients dans le groupe buprénorphine sublinguale ; l'âge médian (intervalle) était respectivement de 36 (21 à 63) ans et de 37 (22 à 64) ans dans les groupes Sixmo et buprénorphine sublinguale. Dans cette étude en double aveugle avec double placebo, les patients stabilisés sous buprénorphine sublinguale à des doses de 8 mg/jour ou moins ont été traités par 4 implants Sixmo (et traitement quotidien par placebo sublingual) ou par la buprénorphine sublinguale à 8 mg/jour ou moins (et 4 implants placebo). Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients répondant au traitement, la réponse étant définie sur la base d'un usage illicite d'opioïde ne dépassant pas 2 mois sur 6 tel qu'établi d'après le dépistage urinaire combiné aux auto-déclarations. Ce critère d'évaluation était considéré comme cliniquement pertinent dans l'indication visée. La non-infériorité de Sixmo par rapport à la buprénorphine sublinguale a été démontrée, la proportion de patients répondant au traitement ayant été de 87,6 % dans le groupe buprénorphine sublinguale et de 96,4 % dans le groupe Sixmo. En outre, une fois la non-infériorité démontrée, la supériorité de Sixmo par rapport à la buprénorphine sublinguale a été évaluée et établie ($p = 0,034$). Le taux de rétention thérapeutique a été élevé, 96,4 % des patients traités par Sixmo et 94,4 % des patients traités par la buprénorphine sublinguale ayant terminé l'étude. Deux autres études de phase 3 randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont apporté des données supplémentaires sur l'efficacité et la pharmacocinétique (PK) (études PRO-805 et PRO-806). Dans les deux études, des patients adultes dépendants aux opioïdes qui n'avaient pas reçu précédemment de traitement par la buprénorphine ont été traités sur 24 semaines avec 4 implants Sixmo ou 4 implants placebo. Les patients chez lesquels la dose de 4 implants n'a pas permis un traitement adéquat pouvaient recevoir un cinquième implant. L'étude PRO-806 comprenait un groupe comparateur en ouvert traité par la buprénorphine sublinguale (12 à 16 mg/jour). Dans tous les groupes, les patients étaient autorisés à utiliser un traitement d'appoint par buprénorphine sublinguale pour contrôler les éventuels symptômes de sevrage/envies irrépressibles selon des critères prédéfinis. Les caractéristiques des patients inclus dans ces études sont présentées ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus dans les études PRO-805 et PRO-806

	Étude PRO-805		Étude PRO-806		
	Sixmo N = 108	Placebo N = 55	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Buprénorphine sublinguale N = 119
Âge médian (intervalle), années	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
Source principale d'abus d'opioïde, n (%)					
Héroïne	69 (63,9 %)	34 (61,8 %)	76 (66,7 %)	28 (51,9 %)	75 (63,0 %)
Opioides sur prescription	39 (36,1 %)	21 (38,2 %)	38 (33,3 %)	26 (48,1 %)	43 (36,1 %)*

* Chez 1 patient (0,8 %), la source principale de l'abus d'opioïde était « autre ».

Le critère d'efficacité principal des deux études était la fonction de répartition (CDF, pour *cumulative distribution function*) du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes illicites (évalué sur la base de tests de toxicologie urinaire trois fois par semaine et de la consommation d'opioïde auto-déclarée par les patients).

Dans l'étude PRO-805, le critère principal était la CDF du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes illicites sur les semaines 1 à 16, tandis que la CDF sur les semaines 17 à 24 a été évaluée en tant que critère secondaire.

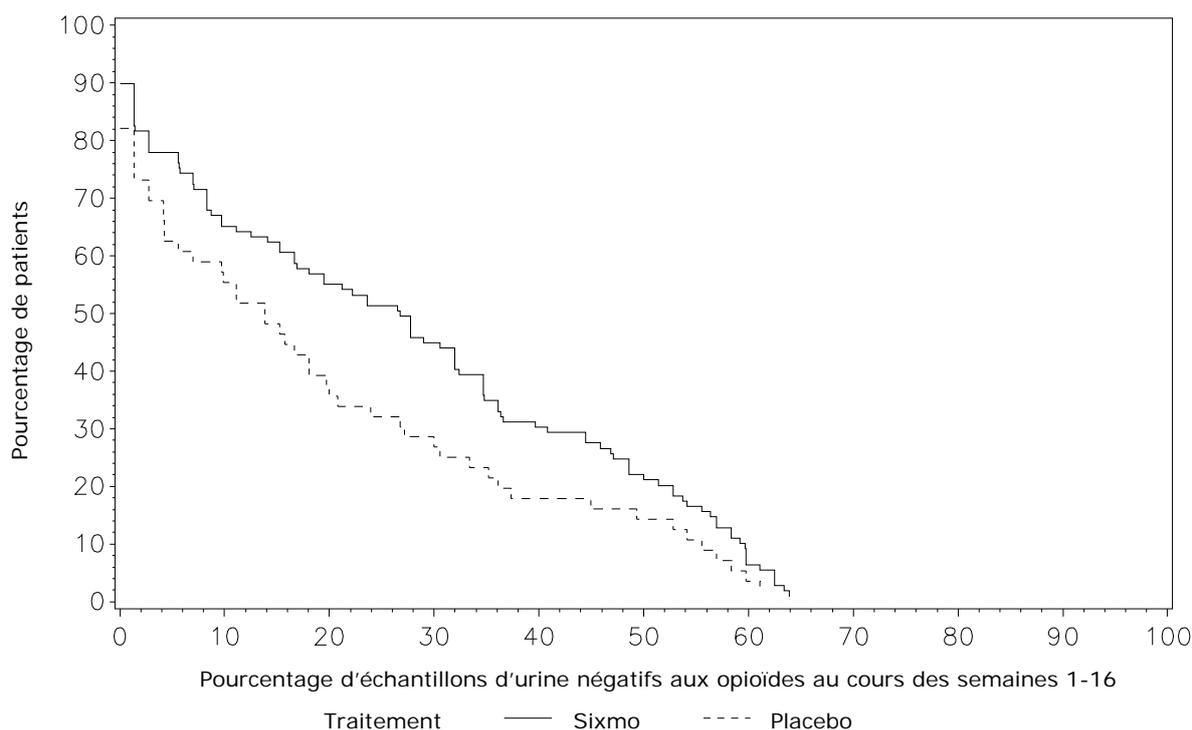
Tableau 3 : Pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes au cours des semaines 1 à 16 et des semaines 17 à 24, dans l'étude PRO-805 (ITT)

Pourcentage de résultats négatifs	Sixmo N = 108	Placebo N = 55
Semaines 1 à 16		
Moyenne (ET)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
IC de la moyenne	34,18 ; 46,68	20,33 ; 36,26
Médiane (intervalle)	40,7 (0 ; 98)	20,8 (0 ; 92)
Semaines 17 à 24		
Moyenne (ET)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
IC de la moyenne	22,41 ; 35,66	4,33 ; 17,12
Médiane (intervalle)	4,4 (0 ; 100)	0,0 (0 ; 92)

ET = erreur type, IC = intervalle de confiance, ITT = intention de traiter, N = nombre de sujets

Lors de l'analyse de la CDF (semaines 1 à 16), une différence statistiquement significative a été observée entre les traitements ($p = 0,0361$), en faveur de Sixmo.

Figure 1 : Fonction de répartition du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes au cours des semaines 1-16, dans l'étude PRO-805 (ITT)



ITT = intention de traiter

La buprénorphine n'a pas été incluse dans les substances recherchées lors des tests de toxicologie urinaire.

L'étude PRO-806 comportait deux critères principaux conjoints, le premier étant la CDF du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes illicites entre les semaines 1 et 24 dans les groupes Sixmo et placebo (co-critère principal 1) et le second étant la CDF du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes illicites entre les semaines 1 et 24 dans les groupes Sixmo et placebo, avec imputation sur la base de la consommation de drogue illicite auto-déclarée (co-critère principal 2).

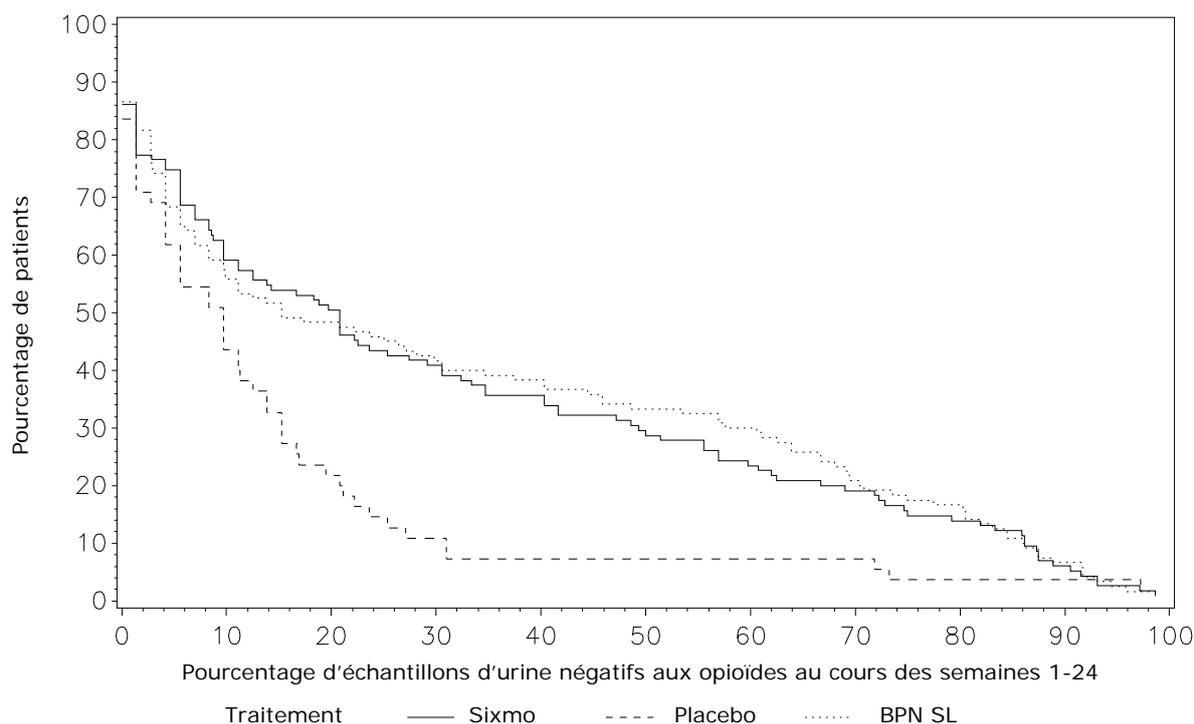
Tableau 4 : Pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes au cours des semaines 1 à 24, dans l'étude PRO-806 (ITT)

Pourcentage de résultats négatifs	Sixmo N = 114	Placebo N = 54	Buprénorphine sublinguale N = 119
Moyenne (ET)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
IC de la moyenne	25,33 ; 37,09	8,27 ; 18,55	27,33 ; 39,62
Médiane (intervalle)	20,28 (0,0 ; 98,6)	9,03 (0,0 ; 97,3)	16,33 (0,0 ; 98,6)

ET = erreur type, IC = intervalle de confiance, ITT = intention de traiter, N = nombre de sujets

Lors de l'analyse de la CDF (co-critère principal 1), une différence statistiquement significative a été observée entre les traitements ($p < 0,0001$), en faveur de Sixmo.

Figure 2 : Fonction de répartition du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes au cours des semaines 1 à 24 (co-critère principal 1), dans l'étude PRO-806 (population en ITT)



BPN SL = buprénorphine sublinguale, ITT = intention de traiter

La buprénorphine n'a pas été incluse dans les substances recherchées lors des tests de toxicologie urinaire.

Les résultats de l'analyse de la CDF pour le co-critère principal 2 ont été fondamentalement similaires à ceux obtenus pour le critère 1 ($p < 0,0001$).

L'un des principaux critères secondaires de l'étude PRO-806 était la différence au niveau des proportions d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes sur 24 semaines entre Sixmo et la buprénorphine sublinguale. En dépit de l'utilisation d'un groupe comparateur en ouvert, ce critère est considéré comme solide dans la mesure où il s'appuie sur la toxicologie urinaire. Lors de cette analyse, le pourcentage d'échantillons d'urine négatifs aux opioïdes dans le groupe sous buprénorphine sublinguale a été très similaire à celui observé dans le groupe Sixmo (33 % contre 31 %), et la non-infériorité de Sixmo par rapport à la buprénorphine sublinguale a été démontrée. Au cours des études PRO-805 et PRO-806, un traitement d'appoint par buprénorphine SL a été nécessaire chez 62,0 % et 39,5 % des patients traités par Sixmo. Les doses hebdomadaires moyennes, chez les patients traités par Sixmo dans les études PRO-805 et PRO-806, ont été de 5,16 mg et 3,16 mg, avec un nombre moyen de jours d'utilisation par semaine relativement faible, à savoir 0,45 et 0,31, respectivement. Dans chacune des deux études, la proportion de patients ayant eu besoin d'un traitement d'appoint par BPN SL a été significativement plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe Sixmo (90,9 % et 66,7 % des patients, avec un nombre moyen de jours d'utilisation par semaine de 2,17 et 1,27 respectivement dans les études PRO-805 et PRO-806).

Le taux de rétention thérapeutique a été élevé dans les groupes Sixmo, 65,7 % et 64,0 % des patients ayant terminé les études PRO-805 et PRO-806, respectivement.

Un traitement adéquat a été obtenu chez la majorité des patients (80 % environ) dans les deux études avec 4 implants ; une augmentation de la dose, avec pose d'un cinquième implant, a été nécessaire chez 20 % des patients environ.

Chez un sous-ensemble de patients, une rupture des implants Sixmo s'est produite lors du retrait des implants. Les taux de rupture ont été réduits dans les études qui ont utilisé la technique et la formation actuelles. En règle générale, la rupture n'a pas été perçue par l'investigateur comme posant un problème de sécurité pour le patient.

Tableau 5 : Ruptures d'implant au cours des études de phase 3, en double aveugle, menée avec Sixmo

	Technique et formation actuelles		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N = 99	Sixmo N = 78	Sixmo N = 82
Nombre (%) d'implants rompus	71 (17,0 %)	81 (25,0 %)	35 (10,7 %)
Nombre (%) de patients ayant connu une rupture d'implant(s)	42 (42,4 %)	38 (48,7 %)	22 (26,8 %)

N = nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles.

Populations non caucasiennes

L'expérience clinique concernant l'utilisation de Sixmo chez les patients non caucasiens est limitée à ce jour.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sixmo dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes (voir rubrique 4.2).

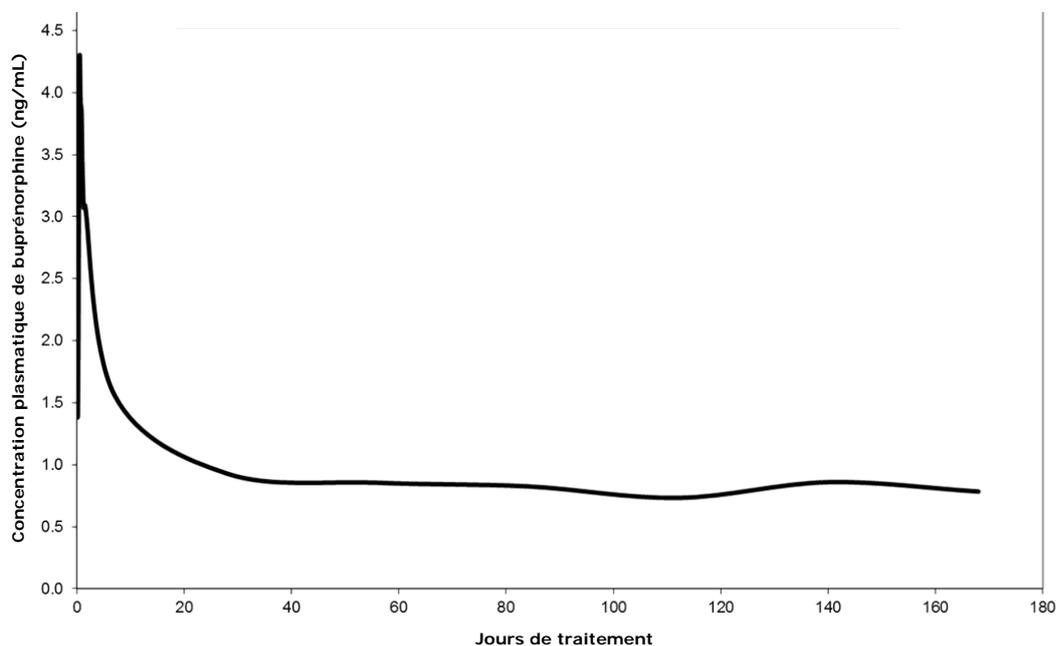
5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La PK de Sixmo a été évaluée chez des patients dépendants aux opioïdes traités par Sixmo dans les études TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 et PRO-811. Avant leur entrée dans les études d'exposition aiguë PRO-805, PRO-806, PRO-810 et TTP-400-02-01, les patients étaient des adultes vierges de traitement, présentant une dépendance modérée à sévère aux opioïdes. Chez la majorité des patients, l'héroïne était le principal opioïde consommé. Après l'insertion des implants Sixmo, un pic de concentration initial de la buprénorphine a été observé et le T_{max} médian a été atteint 12 heures après insertion. Après le pic de concentration initial de la buprénorphine, les concentrations plasmatiques de la buprénorphine ont lentement diminué et ont atteint l'état d'équilibre aux environs de la semaine 4. Les concentrations plasmatiques moyennes de la buprénorphine à l'état d'équilibre ont été cohérentes dans toutes les études cliniques, à savoir environ 0,5 à 1 ng/mL (à la dose de 4 implants), et elles se sont maintenues pendant approximativement 20 semaines (de la semaine 4 à la semaine 24) sur une période de traitement de 24 semaines. À l'état d'équilibre, une légère diminution des concentrations de la buprénorphine a également été enregistrée entre la semaine 4 et la semaine 24. De façon générale, les concentrations étaient comparables à la concentration minimale de buprénorphine observée avec la buprénorphine sublinguale à 8 mg par jour.

Les concentrations plasmatiques de la buprénorphine après implantation de Sixmo sont présentées sur la figure 3. Les concentrations plasmatiques moyennes de la buprénorphine jusqu'au jour 28 sont basées sur les données de l'étude de biodisponibilité relative PRO-810 (au cours de laquelle des prélèvements PK intensifs ont été réalisés), tandis que les concentrations après le jour 28 sont basées sur les données groupées des études PRO-805, PRO-806, PRO-807 et PRO-811.

Figure 3 : Concentrations plasmatiques de la buprénorphine après insertion de Sixmo (les concentrations jusqu'au jour 28 sont basées sur l'étude PRO-810, tandis que les concentrations après le jour 28 sont basées sur les études PRO-805, PRO-806, PRO-807 et PRO-811)



Distribution

La buprénorphine se lie aux protéines à hauteur d'environ 96 %, principalement à l'alpha-globuline et la bêta-globuline.

Biotransformation

La buprénorphine est soumise à une N-désalkylation conduisant à la formation de son principal métabolite pharmacologiquement actif, la norbuprénorphine, et fait ensuite l'objet d'une glucuroconjugaison. La formation de la norbuprénorphine a initialement été attribuée au CYP3A4 ; les études ultérieures ont également montré une implication du CYP2C8. La buprénorphine et la norbuprénorphine peuvent toutes deux être ensuite soumises à une glucuroconjugaison par les UDP-glucuronosyltransférases.

Élimination

Une étude de bilan massique de la buprénorphine a montré une récupération complète de la substance radiomarquée dans les urines (30 %) et les selles (69 %) recueillies jusqu'à 11 jours après administration. La dose a été retrouvée pratiquement en totalité sous forme de buprénorphine, de norbuprénorphine et de deux métabolites non identifiés de la buprénorphine. Dans les urines, la majeure partie de la buprénorphine et de la norbuprénorphine était conjuguée (buprénorphine : 1 % libre et 9,4 % conjuguée ; norbuprénorphine : 2,7 % libre et 11 % conjuguée). Dans les selles, la quasi-totalité de la buprénorphine et de la norbuprénorphine était sous forme libre (buprénorphine : 33 % libre et 5 % conjuguée ; norbuprénorphine : 21 % libre et 2 % conjuguée).

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la buprénorphine est comprise entre 24 et 48 heures.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de Sixmo n'ont pas été étudiés. La buprénorphine est très largement métabolisée dans le foie et une augmentation des concentrations plasmatiques a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère. Sixmo est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale joue un rôle relativement modeste (environ 30 %) dans la clairance globale de la buprénorphine et il n'a pas été noté d'augmentation des concentrations plasmatiques de la buprénorphine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la dose de Sixmo n'est donc jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Personnes âgées

Aucun patient âgé de plus de 65 ans n'a été inclus dans les études cliniques menées avec Sixmo ; l'utilisation de ce médicament dans cette population n'est donc pas recommandée. L'efficacité et la sécurité de la buprénorphine chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des extraits d'implants Sixmo et d'implants placebo constitués d'éthylène-acétate de vinyle (EVA) ont été soumis à une batterie de tests de génotoxicité standard et les résultats ont été négatifs. Les données de la littérature n'ont révélé aucune propriété génotoxique de la buprénorphine.

Aucun potentiel cancérigène n'est suspecté sur la base de l'utilisation clinique de la buprénorphine.

Aucune information publiée n'est disponible concernant un effet potentiel de la buprénorphine sur la fertilité masculine et féminine. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

Lorsque des rates gravides ont été exposées à la buprénorphine à l'aide de mini-pompes osmotiques à partir du jour 7 de la gestation, une diminution de la consommation de nourriture et d'eau par la mère a été observée entre les jours 7 et 20 de la gestation. L'indice de mortalité a été significativement accru dans les groupes traités par la buprénorphine. La fréquence des résorptions fœtales a été plus importante et le nombre de mort-nés a augmenté. En jour 1 après la naissance, le poids des petits avait tendance à être plus faible que chez les sujets témoins. Les petits exposés à la buprénorphine uniquement pendant la période prénatale présentaient une masse corporelle similaire par comparaison avec les sujets témoins au cours des 3 premières semaines suivant la naissance. Par contre, des réductions significatives de la masse corporelle ont été constatées chez les petits exposés aux opioïdes en période postnatale. L'exposition de la mère à la buprénorphine a entraîné une augmentation de la mortalité périnatale et un retard de certaines étapes clés du développement chez les nouveau-nés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque implant est conditionné individuellement dans un sachet constitué d'un feuillet laminé pelable en PET/PEBD/alu/PEBD.

Kit d'implantation : 4 implants avec 1 applicateur

6.6 Précautions particulières d'élimination

Après retrait, l'implant contient une quantité résiduelle significative de buprénorphine.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1369/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juin 2019

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de Sixmo dans chaque État membre (EM), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit donner son accord sur le contenu et le format des supports pédagogiques, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité compétente nationale (ACN).

Le titulaire de l'AMM s'assurera que, dans chaque EM où Sixmo est commercialisé, tous les médecins susceptibles de poser/de retirer un implant sous-cutané (SC) Sixmo aient accès au programme pédagogique visant à prévenir et à réduire l'important risque identifié de protrusion/d'expulsion (spontanée) de l'implant, les importants risques potentiels de lésion aux nerfs ou aux vaisseaux sanguins durant la procédure d'insertion/de retrait, la migration/la disparition (partielle) de l'implant.

Le programme pédagogique destiné aux médecins, proposé conjointement au Résumé des caractéristiques du produit (RCP), doit inclure une présentation de diapositives et une description en

personne et étape par étape ainsi qu'une démonstration en direct de la procédure chirurgicale d'insertion et de retrait de Sixmo. Les médecins doivent également être informés des risques et des complications que comporte cette procédure (c.-à-d. migration de l'implant, protrusion, expulsion et lésions nerveuses).

Le titulaire de l'AMM s'assurera également que, dans chaque EM où Sixmo est commercialisé, chaque patient auquel l'implant SC est prescrit reçoive du médecin traitant la Notice (N) et une carte d'alerte du patient (carte à glisser dans le portefeuille) qu'il devra toujours avoir sur lui pendant le traitement par Sixmo et présenter à tout autre professionnels de la santé (PS) avant tout traitement/intervention médical(e). La carte d'alerte du patient doit signaler :

- que le titulaire de la carte d'alerte utilise Sixmo (un traitement SC à base de buprénorphine uniquement pour la dépendance aux opioïdes via un implant SC situé sur la face interne du haut du bras)
 - la (les) date(s) d'insertion de l'implant et de retrait à six mois
 - le nom et les coordonnées du médecin traitant
 - les problèmes de sécurité associés au traitement par Sixmo (c.-à-d. les interactions potentiellement mortelles avec d'autres traitements concomitants)
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
MOLTeNI-2019-01 - Étude rétrospective et prospective de cohorte, de sécurité post-autorisation, observationnelle (non interventionnelle), visant à évaluer l'incidence des ruptures et des complications liées à l'insertion/le retrait des implants de buprénorphine (Sixmo) dans les soins cliniques de routine.	Q4 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte d'emballage extérieur (kit)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Sixmo 74,2 mg implant
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque implant contient l'équivalent de 74,2 mg de buprénorphine sous forme de chlorhydrate de buprénorphine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également un copolymère d'éthylène-acétate de vinyle

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**Implant**

4 implants
1 applicateur à usage unique

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1369/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sachet

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sixmo 74,2 mg implant
buprénorphine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque implant contient l'équivalent de 74,2 mg de buprénorphine sous forme de chlorhydrate de buprénorphine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également un copolymère d'éthylène-acétate de vinyle

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 implant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1369/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

CARTE D'ALERTE MÉDICALE

Carte d'alerte médicale

- Le titulaire de cette carte utilise un traitement sous-cutané à base de buprénorphine uniquement pour la dépendance aux opioïdes appelé Sixmo.
- Les implants se trouvent sous la peau, sur la face interne du haut du bras.
- Conservez cette carte sur vous en permanence pendant la durée de votre traitement.
- Présentez cette carte aux médecins, dentistes ou chirurgiens avant tout traitement médical ou toute opération chirurgicale.
- Contactez votre médecin si vous ressentez le moindre symptôme inhabituel, tel que des difficultés à respirer, une blessure à la tête, une augmentation de la pression dans la tête.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sixmo 74,2 mg implant
buprénorphine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Représentant local à contacter

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Médecin traitant (nom / coordonnées) :

Nom du patient :

INFORMATIONS CONCERNANT LA PROCÉDURE

Date d'insertion :

Date de retrait au bout de 6 mois :

Emplacement des implants : (haut du bras : gauche / droit)

INFORMATIONS IMPORTANTES

Chaque implant contient du chlorhydrate de buprénorphine équivalant à 74,2 mg de buprénorphine.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Sixmo 74,2 mg implant buprénorphine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sixmo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Sixmo
3. Comment utiliser Sixmo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sixmo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sixmo et dans quels cas est-il utilisé

Sixmo contient une substance active appelée buprénorphine, qui est un médicament opioïde. Il est utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes chez les adultes bénéficiant également d'un accompagnement médical, social et psychologique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Sixmo

N'utilisez jamais Sixmo si :

- vous êtes allergique à la buprénorphine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- vous avez des problèmes respiratoires sévères ;
- le fonctionnement de votre foie est sévèrement altéré ;
- vous souffrez d'alcoolisme aigu ou d'un delirium tremens provoqué par le sevrage alcoolique ;
- vous utilisez de la naltrexone ou du nalméfène pour traiter une dépendance à l'alcool ou aux opioïdes ;
- vous avez des antécédents de production excessive de tissu lors de la cicatrisation d'une plaie.

Les patients qui ne peuvent pas passer d'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne doivent pas être autorisés à recevoir Sixmo.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Sixmo si vous présentez :

- un asthme ou d'autres problèmes respiratoires ;
- des problèmes de foie légers ou modérés ;
- une fonction rénale altérée ;

- une blessure à la tête ou d'autres facteurs pouvant entraîner une augmentation de la pression dans le crâne, car les opioïdes peuvent provoquer une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien (le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière) ;
- des antécédents de crises d'épilepsie ;
- une tension artérielle basse ;
- une augmentation du volume de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre ;
- une thyroïde insuffisamment active ;
- une altération du fonctionnement de la glande surrénale, telle que la maladie d'Addison ;
- un fonctionnement anormal des canaux biliaires ;
- un affaiblissement général et un mauvais état de santé, ou un âge avancé ;
- des antécédents de maladie du tissu conjonctif telle qu'une sclérodermie, car cela pourrait engendrer des difficultés lors du retrait des implants ;
- des antécédents d'infections récurrentes par le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ;
- d'une dépression ou d'une autre maladie traitée par des antidépresseurs.
L'utilisation concomitante de ces médicaments avec Sixmo peut provoquer un syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle (voir « Autres médicaments et Sixmo »).

Points importants à prendre en compte au cours du traitement :

- Des **somnolences** peuvent se produire, en particulier pendant la première semaine suivant l'insertion des implants. Voir « Conduite de véhicules et utilisation de machines ».
- Votre médecin devra examiner le **site d'insertion** afin de surveiller les infections et les problèmes au niveau de la plaie :
 - une semaine après l'insertion des implants et
 - au moins une fois par mois par la suite.
- Une **infection** pourrait survenir **au site d'insertion ou de retrait** des implants. Une palpation excessive des implants ou du site d'insertion peu après l'insertion des implants pourrait augmenter le risque d'infection. Si vous remarquez des signes d'infection (tels qu'une rougeur ou une inflammation) au niveau du site d'insertion ou de retrait des implants, informez-en immédiatement votre médecin.
- En cas d'insertion incorrecte ou à la suite d'une infection, **l'implant pourrait dépasser légèrement** du bras après son insertion. Si tel est le cas, n'essayez pas de le retirer vous-même car cela pourrait être très dangereux. Contactez immédiatement votre médecin.
- Si **un implant ressort** après son insertion, prenez les mesures suivantes :
 - Prenez rendez-vous avec le médecin qui a inséré les implants dès que possible.
 - Placez l'implant dans un bocal en verre fermé par un couvercle. Conservez-le hors de portée des autres personnes, en particulier des enfants. Apportez-le au médecin qui a inséré les implants afin qu'il vérifie si l'implant a été expulsé en totalité.
Attention : la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire (essoufflement ou arrêt de la respiration) sévère, potentiellement fatale, chez les enfants en cas d'exposition accidentelle à la substance.
 - Le médecin vous suivra attentivement pour surveiller les symptômes de sevrage jusqu'au remplacement de l'implant.
- **Évitez de faire bouger les implants** sous la peau ou de prendre beaucoup de poids après l'insertion de Sixmo car il pourrait alors être difficile de localiser les implants.
- **Mésusage et usage abusif** : En cas d'usage abusif, la buprénorphine peut provoquer un surdosage et un décès. Ce risque augmente si vous consommez également de l'alcool ou d'autres substances.
- Ce médicament peut provoquer une **dépendance**, mais celle-ci est plus faible qu'avec d'autres substances telles que la morphine. Si vous arrêtez le traitement par Sixmo, votre médecin surveillera les **symptômes de sevrage** (tels que la transpiration et les sensations de chaud et de froid).
- Un certain nombre de décès dus à une **dépression respiratoire** ont été signalés sous traitement par buprénorphine. Cela est plus particulièrement susceptible de se produire en cas de consommation simultanée d'alcool, d'autres opioïdes ou de certains médicaments utilisés pour

calmer, aider à dormir ou détendre les muscles. La buprénorphine peut provoquer des problèmes respiratoires fatals chez les personnes non dépendantes ou les enfants.

Sixmo doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires.

- Des **atteintes hépatiques**, y compris des cas d'insuffisance hépatique, ont été signalés lors de l'utilisation de buprénorphine. Ces problèmes peuvent être liés à une altération préexistante du fonctionnement du foie et à la poursuite de la consommation de drogues injectables. Si des problèmes de foie sont suspectés, votre médecin fera réaliser des examens pour déterminer si le traitement doit être arrêté.
- Dans certaines situations, vous pourriez avoir besoin d'un **traitement contre la douleur** aiguë ou d'une **anesthésie** pendant l'utilisation de Sixmo. Dans ce cas, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Les substances comme la buprénorphine peuvent entraîner des **micro-pupilles (myosis)**, des **modifications de la conscience** ou des modifications de la **perception de la douleur**.
- Les substances comme la buprénorphine peuvent provoquer une chute soudaine de la **tension artérielle**, entraînant des sensations vertigineuses lorsque vous vous relevez rapidement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Sixmo n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Patients de plus de 65 ans

L'utilisation de Sixmo n'est pas recommandée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Autres médicaments et Sixmo

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas ce médicament et informez votre médecin si vous utilisez des médicaments pour traiter l'addiction, tels que :

- la naltrexone
- le nalméfène

Ils pourraient bloquer les effets de la buprénorphine et provoquer l'apparition soudaine de symptômes de sevrage intenses et prolongés (voir également dans la rubrique 2, « N'utilisez jamais Sixmo si »).

Informez votre médecin pendant le traitement par Sixmo avant d'utiliser :

- des benzodiazépines (utilisées pour calmer, aider à dormir ou détendre les muscles), telles que le diazépam, le témazépam ou l'alprazolam. Cette association pourrait entraîner un décès par dépression respiratoire. Par conséquent, ces médicaments devront être utilisés pendant le traitement par Sixmo uniquement sur instruction du médecin et en respectant la dose prescrite.
- des gabapentinoïdes (utilisés pour traiter l'épilepsie ou les douleurs neuropathiques) : gabapentine ou prégabaline. La prise de gabapentinoïdes en trop grande quantité pourrait entraîner un décès car les deux médicaments peuvent entraîner une dépression respiratoire (respiration très lente et superficielle). Vous devez respecter la dose prescrite par votre médecin.
- d'autres médicaments qui donnent envie de dormir, diminuent la vigilance et rendent la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses :
 - autres opioïdes tels que la méthadone, certains anti-douleurs et médicaments contre la toux
 - antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression)
 - antihistaminiques (utilisés pour traiter les réactions allergiques, les troubles du sommeil, le rhume ou pour prévenir et traiter les nausées et vomissements)
 - barbituriques (utilisés pour traiter l'épilepsie ou comme sédatifs), tels que le phénobarbital ou le sécobarbital
 - certains anxiolytiques autres que les benzodiazépines (utilisés pour traiter l'anxiété)

- neuroleptiques (utilisés pour traiter les troubles mentaux ou anxieux, et ayant des effets sédatifs)
- clonidine (un médicament utilisé pour traiter la tension artérielle élevée et la pression élevée dans l'œil)
- des anti-douleurs opioïdes, tels que la morphine. Ces médicaments pourraient ne pas agir correctement lorsqu'ils sont pris en même temps que Sixmo et ils pourraient augmenter le risque de surdosage.
- des médicaments qui pourraient amplifier les effets de ce médicament :
 - antirétroviraux (utilisés pour traiter l'infection par le VIH), tels que le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir, le fosamprénavir
 - certains médicaments antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques, telles que le muguet), tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole
 - antibiotiques de type macrolide (utilisés pour traiter des infections bactériennes), tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la troléandomycine
 - néfazodone (un médicament utilisé pour traiter la dépression)
 - médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée et des troubles cardiaques, tels que le vérapamil, le diltiazem, l'amiodarone
 - aprépitant (un médicament utilisé pour prévenir les nausées et vomissements)
 - inhibiteurs de la monoamine oxydase (utilisés pour traiter la dépression ou la maladie de Parkinson), tels que la phénelzine, l'isocarboxazide, l'iproniazide et la tranlycypromine
- des médicaments qui pourraient réduire les effets de ce médicament :
 - médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et d'autres maladies, tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne
 - rifampicine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections)
- des antidépresseurs tels que le moclobémide, la tranlycypromine, le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, la duloxétine, la venlafaxine, l'amitriptyline, la doxépine, ou la trimipramine. Ces médicaments peuvent interagir avec Sixmo et vous pouvez présenter des symptômes tels que des contractions rythmiques involontaires des muscles, y compris des muscles qui contrôlent les mouvements de l'œil, une agitation, des hallucinations, un coma, une transpiration excessive, des tremblements, une exagération des réflexes, une augmentation de la tension musculaire, une température corporelle supérieure à 38 °C. Contactez votre médecin si vous ressentez ces symptômes.

Sixmo avec des aliments, boissons et de l'alcool

- Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par Sixmo car cela amplifierait l'effet sédatif (voir également dans la rubrique 2, « Points importants à prendre en compte au cours du traitement »).
- Évitez le jus de pamplemousse afin de prévenir de potentiels effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

- **grossesse**
Sixmo n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
En cas d'utilisation pendant la grossesse, en particulier vers la fin de la grossesse, la buprénorphine peut provoquer des symptômes de sevrage, y compris des problèmes respiratoires, chez le nouveau-né. Ces symptômes peuvent apparaître plusieurs jours après la naissance.
- **allaitement**
N'allaites pas pendant le traitement par Sixmo car la buprénorphine passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La buprénorphine peut réduire l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en particulier dans les premières 24 à 48 heures et jusqu'à une semaine après l'insertion des implants. Vous pourriez ressentir des sensations vertigineuses, des somnolences et une baisse de vigilance. Abstenez-vous de conduire ou d'effectuer des tâches dangereuses tant que vous n'êtes pas certain(e) que Sixmo ne réduit pas votre aptitude à mener ces activités.

3. Comment utiliser Sixmo

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

L'insertion et le retrait des implants Sixmo ainsi que la surveillance des patients devront être effectués par un professionnel de santé qui connaît bien la procédure et qui est expérimenté dans la prise en charge des addictions aux opioïdes.

Avant l'administration des implants Sixmo

Vous avez du être traité(e) par buprénorphine sublinguale (sous la langue) à une dose stable comprise entre 2 et 8 mg par jour. La durée de ce traitement doit être d'au moins 30 jours, selon ce qu'aura décidé votre médecin.

La prise de buprénorphine sublinguale sera arrêtée 12 à 24 heures avant l'insertion des implants Sixmo.

Traitement par les implants Sixmo

Chaque dose est constituée de **4 implants**.

Avant d'insérer les implants Sixmo, votre médecin vous administrera un anesthésique local pour insensibiliser la zone. Les implants seront ensuite insérés sous la peau, sur la face interne du haut du bras.

Une fois les implants insérés, le médecin appliquera une compresse de gaze stérile avec une bande de compression afin de limiter le risque d'ecchymose (bleu). Vous pourrez retirer la bande de compression au bout de 24 heures et le pansement adhésif au bout de cinq jours. Vous devrez appliquer une poche de glace sur le bras pendant 40 minutes toutes les deux heures pendant les premières 24 heures, et selon les besoins par la suite.

Votre médecin vous remettra également une Carte d'alerte médicale indiquant :

- le site et la date d'insertion ;
- la date limite pour le retrait des implants.

Conservez cette carte en lieu sûr car les informations qu'elle contient pourront faciliter le retrait des implants.

Votre médecin examinera le site d'insertion des implants une semaine après leur mise en place et au moins une fois par mois par la suite afin de surveiller :

- les signes d'infection ou autres problèmes de cicatrisation de la plaie ;
- les signes pouvant indiquer que l'implant est ressorti de la peau.

Veillez à vous présenter à tous les rendez-vous nécessaires. Si vous pensez avoir une infection au site d'implantation ou si l'implant commence à ressortir, informez-en immédiatement votre médecin.

Si vous ressentez le besoin de doses supplémentaires de buprénorphine, contactez votre médecin sans attendre.

Retrait des implants Sixmo

Les implants Sixmo sont prévus pour rester en place pendant **6 mois** et assurent une libération continue de buprénorphine. Ils seront retirés par le médecin à la fin du sixième mois.

Les implants doivent être retirés uniquement par un médecin qui connaît bien la procédure. Si le médecin ne parvient pas à localiser les implants, il pourra utiliser l'échographie ou un examen d'imagerie appelé imagerie par résonance magnétique (IRM).

Une fois les implants retirés, le médecin appliquera une compresse de gaze stérile avec une bande de compression afin de limiter le risque d'ecchymose (bleu). Vous pourrez retirer la bande de compression au bout de 24 heures et le pansement adhésif au bout de cinq jours. Vous devrez appliquer une poche de glace sur le bras pendant 40 minutes toutes les deux heures pendant les premières 24 heures, et selon les besoins par la suite.

Renouvellement du traitement par les implants Sixmo

Une fois la première période de traitement de 6 mois terminée, un nouveau lot d'implants Sixmo pourra être mis en place après le retrait des anciens implants, de préférence le même jour. Les nouveaux implants seront insérés dans l'autre bras.

Si un nouveau lot d'implants n'est pas inséré le jour du retrait de l'ancien lot :

La prise d'une dose de 2 à 8 mg par jour de buprénorphine sublinguale est recommandée jusqu'au renouvellement du traitement. Cette prise devra être arrêtée 12 à 24 heures avant l'insertion du lot d'implants suivant.

Ne manquez aucun de vos rendez-vous avec votre médecin.

N'arrêtez pas le traitement sans l'avis du médecin qui s'occupe de votre traitement. Si vous souhaitez arrêter le traitement par Sixmo, parlez-en avec votre médecin pour savoir comment procéder. L'arrêt du traitement pourrait entraîner des symptômes de sevrage.

Si vous avez reçu plus de Sixmo que vous n'auriez dû

Dans certains cas, la dose délivrée par les implants peut être supérieure à celle dont vous avez besoin. Les symptômes d'un surdosage comprennent :

- micro-pupilles (miosis)
- sédation
- tension artérielle basse
- difficultés à respirer, respiration lente

Dans les cas les plus graves, cela peut aboutir à un arrêt respiratoire, une insuffisance cardiaque et un décès.

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des symptômes ci-dessus survient ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche et emportez cette notice ainsi que votre Carte d'alerte médicale. Ne tentez pas de retirer vous-même les implants car cela pourrait être très dangereux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou consultez en urgence si vous présentez des effets indésirables tels que :

- Douleur dans le bras ressemblant à une crampe, gonflement du bras, coloration rouge ou bleue de la peau, faiblesse ou perte de mobilité du bras. Il pourrait s'agir des signes d'un caillot sanguin dû à une insertion incorrecte de l'implant.
- Difficultés à respirer ou sensations vertigineuses, gonflement des paupières, du visage, de la langue, des lèvres, de la gorge ou des mains, éruption cutanée ou démangeaisons, en particulier si elles touchent le corps entier. Il pourrait s'agir des signes d'une réaction allergique menaçant le pronostic vital.

Les autres effets indésirables suivants peuvent se produire à la fréquence indiquée ci-dessous :

Fréquent, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- constipation, nausées, vomissements, diarrhée
- autres troubles gastriques et intestinaux, troubles dentaires
- douleurs, telles que douleurs abdominales, douleurs osseuses, douleurs musculaires, douleurs thoraciques, maux de tête
- sensations vertigineuses, somnolences
- insomnies, anxiété, hostilité, nervosité
- trouble mental caractérisé par des pensées délirantes et une irrationalité
- tension artérielle élevée, perception des battements de cœur
- évanouissement
- pupilles dilatées
- bouffées de chaleur, ecchymoses (bleus), dilatation des vaisseaux sanguins
- syndrome de sevrage, avec des symptômes de type transpiration, sensation de chaleur et de froid
- fatigue, frissons, faiblesse, augmentation du tonus musculaire
- infection, telle qu'une infection virale (grippe, par exemple)
- toux, essoufflement
- inflammation des voies respiratoires au niveau des poumons, de la gorge ou de la muqueuse du nez
- augmentation de la transpiration, sensation de malaise
- diminution de l'appétit
- augmentation du taux d'une enzyme du foie, l'alanine aminotransférase, lors des analyses de sang
- réactions au site d'implantation
 - douleur, démangeaison
 - réactions au site de la procédure, telles qu'une douleur pendant la procédure d'insertion
 - ecchymose (bleu), rougeur sur la peau, cicatrice
 - saignement

Peu fréquent, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- bouche sèche, flatulences, indigestion, selles sanglantes
- migraine, tremblement
- envie de dormir excessive
- sensation anormale telle que des picotements, fourmillements, chatouillements et démangeaisons
- réduction du niveau de conscience
- troubles du sommeil, désintérêt
- dépression, euphorie
- diminution du désir sexuel, diminution des sensations orgasmiques
- impatiences, excitation, agitation, pensées anormales
- dépendance
- diminution de la sensibilité du toucher ou des sensations
- fièvre, sensation de froid, sensation d'inconfort

- gonflement, notamment gonflement du tissu au niveau des bras, des jambes ou du visage dû à un excès de liquide
- spasmes musculaires, sensation d'inconfort dans les membres
- douleurs au niveau des muscles et du squelette, de la nuque, des membres, des articulations
- douleur et dysfonctionnement au niveau des muscles et articulations impliqués dans la mastication, appelé syndrome de l'articulation temporomandibulaire
- dépression respiratoire, bâillements
- cellulite, infection de la peau, furoncle
- complications touchant les amygdales
- éruption cutanée, éruption pustuleuse, lésions de la peau
- sueurs froides, peau sèche
- petits saignements sous la peau
- modifications des taux de certaines substances dans le sang :
 - augmentation des taux des enzymes : aspartate aminotransférase, gamma-glutamyl-transférase, lactate déshydrogénase sanguine, lipase, amylase
 - diminution du taux d'enzyme : phosphatase alcaline
 - augmentation du taux de bicarbonate
 - augmentation du taux de bilirubine, une substance jaune issue de la dégradation du pigment sanguin
 - augmentation du taux de glucose
 - diminution du taux de cholestérol
 - diminution de l'hématocrite, le pourcentage de cellules sanguines rapporté au volume sanguin
 - diminution du taux d'hémoglobine (le pigment des globules rouges), augmentation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
 - augmentation du nombre de certains globules blancs : monocytes, neutrophiles
 - diminution du nombre de cellules : plaquettes, globules rouges, lymphocytes
- volume globulaire moyen anormal
- augmentation ou diminution du poids, y compris prise de poids anormale
- déshydratation, augmentation de l'appétit
- règles douloureuses, dysfonction érectile
- écoulement oculaire, vision floue, trouble lacrymal
- battements cardiaques lents, anomalie du rythme cardiaque débutant dans l'oreillette du cœur
- miction hésitante, besoin urgent d'uriner, besoin d'uriner plus fréquent avec un faible jet d'urine
- infection urinaire
- infection fongique vulvovaginale
- maladie des ganglions lymphatiques
- manque d'un type de globules blancs appelés neutrophiles
- complication après la procédure
- migration, rupture ou expulsion d'un ou plusieurs implant(s)
- réouverture d'une plaie fermée
- réactions au site d'implantation :
 - infection, y compris infection de la plaie
 - éruption cutanée, formation de cicatrice
 - mauvaise cicatrisation
 - zone enflée contenant du pus

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sixmo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Si un implant ressort après son insertion, placez-le dans un bocal en verre muni d'un couvercle et conservez-le séparément des autres (voir également la rubrique 2).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sixmo

- La substance active est la buprénorphine.
Chaque implant contient l'équivalent de 74,2 mg de buprénorphine sous forme de chlorhydrate de buprénorphine.
- L'autre composant est le copolymère d'éthylène-acétate de vinyle.

Comment se présente Sixmo et contenu de l'emballage extérieur

Sixmo est un implant en forme de bâtonnet, blanc/blanc cassé à jaune pâle, mesurant 26,5 mm de long et 2,4 mm de diamètre.

Sixmo est fourni dans une boîte en carton. Elle contient quatre implants conditionnés individuellement dans des sachets constitués d'un feuillet laminé et un applicateur stérile jetable sous emballage individuel.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Accord Healthcare AB
Sími: + 46 8 624 00 25

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Malta

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

Nederland

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

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

L'insertion et le retrait des implants Sixmo doivent être effectués dans un environnement permettant de réaliser les procédures dans des conditions d'asepsie et permettant au patient de s'allonger sur le dos. Il est recommandé au professionnel de santé de se tenir en position assise pendant toute la durée de la procédure d'insertion de façon à pouvoir visualiser clairement le site d'insertion et le déplacement de l'aiguille juste en dessous de la peau de profil.

La procédure doit être réalisée uniquement par un professionnel de santé formé à la réalisation de la procédure d'insertion de Sixmo. L'insertion doit être effectuée exclusivement à l'aide de l'applicateur d'implant, avec l'anesthésique local recommandé à disposition. Un seul applicateur permet d'insérer la totalité des quatre implants. Les implants insérés au-delà du tissu sous-cutané (insertion profonde) peuvent être indétectables à la palpation et leur localisation et/ou leur retrait peut être difficile. En cas d'insertion profonde des implants, des lésions neurovasculaires pourraient se produire. Lorsque les patients se présentent pour un renouvellement du traitement par Sixmo, le nécessaire doit être fait pour préparer la réalisation du retrait et de la nouvelle insertion de Sixmo au cours de la même consultation. Après retrait, l'implant contient une quantité résiduelle significative de buprénorphine. Il doit être manipulé en prenant des mesures de sécurité adéquates et des dispositions doivent être prises pour une élimination appropriée du dispositif conformément à la réglementation locale en vigueur.

Instructions importantes pour une insertion appropriée

Pour que les implants Sixmo puissent être utilisés et ensuite retirés avec succès, il est essentiel que l'insertion sous-cutanée des implants soit réalisée de façon correcte et avec soin, conformément aux instructions. Pour un positionnement approprié, les implants doivent être placés juste en dessous de la peau, à l'aide de l'applicateur d'implant, environ 80 à 100 mm (8 à 10 cm) au-dessus de l'épicondyle médial, dans le sillon entre biceps et triceps, sur la face interne du haut du bras. Les implants doivent être disposés en éventail, à 5 mm minimum de l'incision, et doivent être détectables par palpation après leur mise en place. Plus les implants sont proches les uns des autres au moment de l'insertion, plus il sera facile de les retirer.

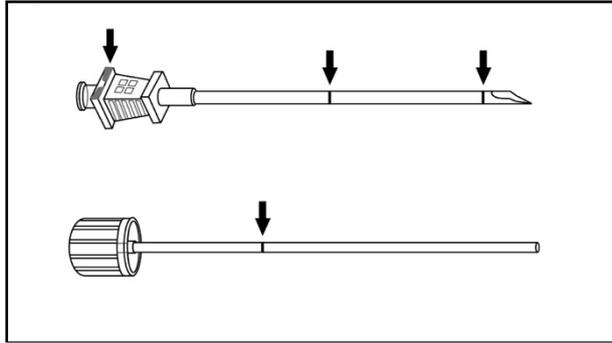
Matériel requis pour l'insertion sous-cutanée de Sixmo

Le matériel suivant sera nécessaire pour réaliser l'insertion des implants dans des conditions d'asepsie :

- table d'examen sur laquelle le patient pourra s'allonger
- support pour instruments recouvert d'un champ stérile
- éclairage adéquat, de type lampe frontale
- champ stérile à fenêtre
- gants stériles en latex, sans talc
- tampon imprégné d'alcool
- feutre chirurgical
- solution antiseptique, de type chlorhexidine
- anesthésique local, de type lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000
- seringue de 5 mL avec aiguille de 0,5 × 38 mm (25G × 1,5 po)
- pince d'Adson à griffe unique
- lame de bistouri n° 15
- bande adhésive fine d'environ 6 mm de large (pansement de rapprochement)
- gaze stérile de 100 × 100 mm
- pansements adhésifs
- bande de compression d'environ 8 cm de large
- adhésif liquide
- 4 implants Sixmo
- 1 applicateur d'implant

L'applicateur d'implant (jetable) et les pièces dont il est composé sont présentés sur la figure 1.

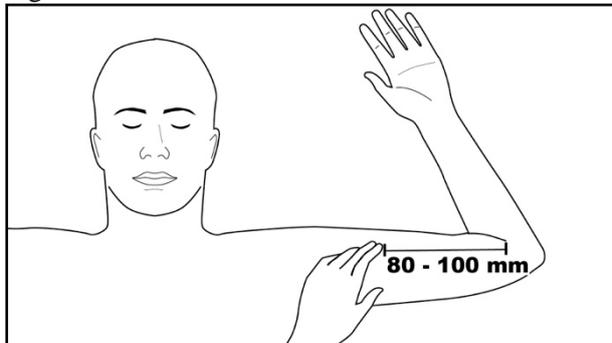
Figure 1



Instructions pour l'insertion sous-cutanée de Sixmo

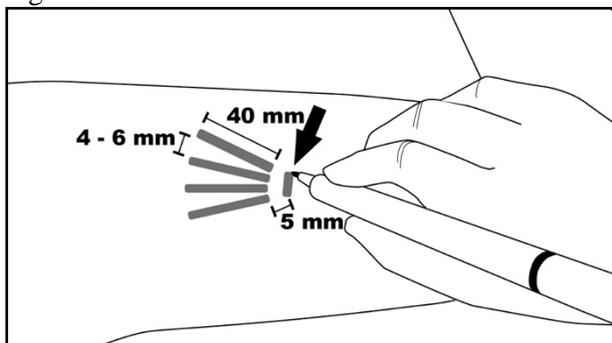
Étape 1 : Le patient doit être allongé sur le dos, le bras fléchi au niveau du coude et en rotation externe, de sorte que la main soit positionnée à proximité de la tête. Repérer le site d'insertion, situé sur la face interne du haut du bras, environ 80 à 100 mm (8 à 10 cm) au-dessus de l'épicondyle médial, dans le sillon entre biceps et triceps. Il peut être plus facile d'identifier le site en demandant au patient de contracter le biceps (figure 2).

Figure 2



Étape 2 : Nettoyer le site d'insertion à l'aide d'un tampon imprégné d'alcool. Marquer le site d'insertion à l'aide du feutre chirurgical. Les implants seront insérés via une petite incision sous-cutanée de 2,5 à 3 mm. Marquer les canaux d'insertion de chaque implant en traçant 4 lignes, d'une longueur de 40 mm chacune. Les implants seront positionnés en éventail resserré, espacés de 4 à 6 mm, avec le côté ouvert de l'éventail en direction de l'épaule (figure 3).

Figure 3

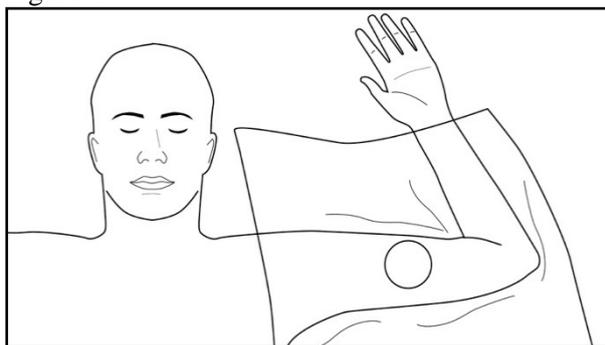


Étape 3 : Enfiler les gants stériles et contrôler le fonctionnement de l'applicateur d'implant en retirant l'obturateur de la canule et le reverrouillant. Nettoyer le site d'insertion à l'aide d'une solution antiseptique de type chlorhexidine. Ne pas frotter ou frictionner.

Poser le champ stérile avec fenêtre sur le bras du patient (figure 4). Anesthésier la région d'insertion au niveau du site d'incision et juste en dessous de la peau, le long des canaux d'insertion prévus, en injectant 5 mL de lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000. Après avoir vérifié que l'anesthésie est adéquate et a fait effet, réaliser une incision superficielle de 2,5 à 3 mm de longueur au niveau du site

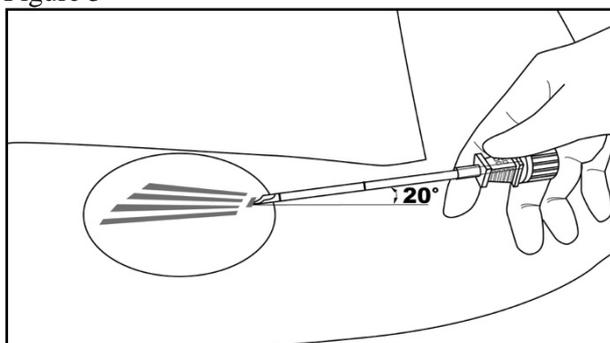
d'incision marqué.

Figure 4



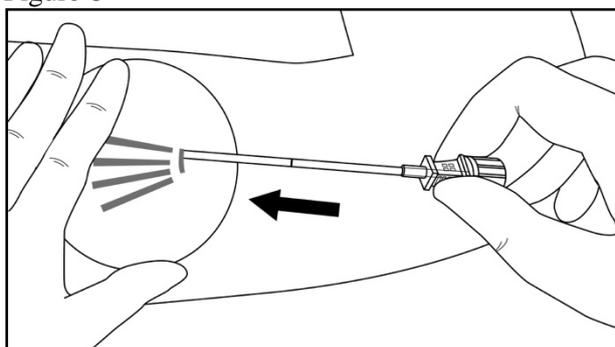
Étape 4 : Soulever le bord du tissu incisé à l'aide de la pince à griffe. Tout en exerçant une contre-traction sur la peau, avec un angle faible (pas plus de 20 degrés), insérer uniquement l'extrémité de l'applicateur dans l'espace sous-cutané (à une profondeur de 3 à 4 mm sous la peau), le repère d'arrêt du biseau sur la canule devant être tourné vers le haut et rester visible et l'obturateur devant être totalement verrouillé dans la canule (figure 5).

Figure 5



Étape 5 : Abaisser l'applicateur pour le mettre à l'horizontale ; soulever la peau avec l'extrémité de l'applicateur, mais maintenir la canule dans le tissu conjonctif sous-cutané (figure 6).

Figure 6



Étape 6 : Tout en soulevant, faire avancer délicatement l'applicateur dans le tissu sous-cutané le long du canal d'insertion marqué sur la peau. Arrêter immédiatement dès que le repère proximal sur la canule a disparu dans l'incision (figures 7 et 8).

Figure 7

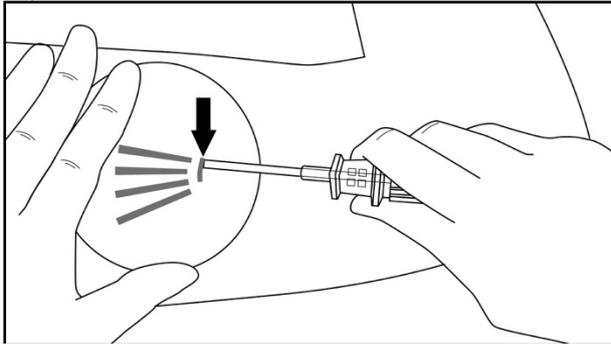
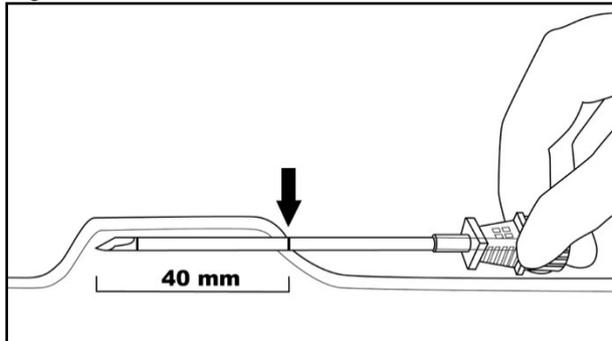


Figure 8



Étape 7 : Tout en maintenant la canule en place, déverrouiller l'obturateur et retirer l'obturateur. Insérer un implant dans la canule (figure 9), réinsérer l'obturateur et pousser délicatement l'obturateur vers l'avant (une légère résistance devrait se faire sentir) jusqu'à ce que la ligne d'arrêt de l'obturateur soit alignée avec le repère d'arrêt du biseau, ce qui indique que l'implant est positionné à l'extrémité de la canule (figure 10). **Ne pas pousser l'implant de force au-delà de l'extrémité de la canule avec l'obturateur.** Une distance d'au moins 5 mm doit séparer l'incision de l'implant lorsque l'implant est correctement positionné.

Figure 9

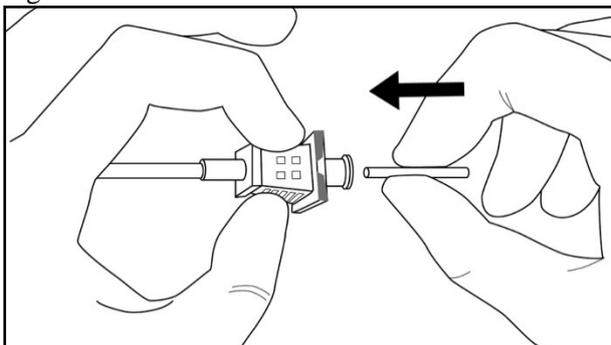
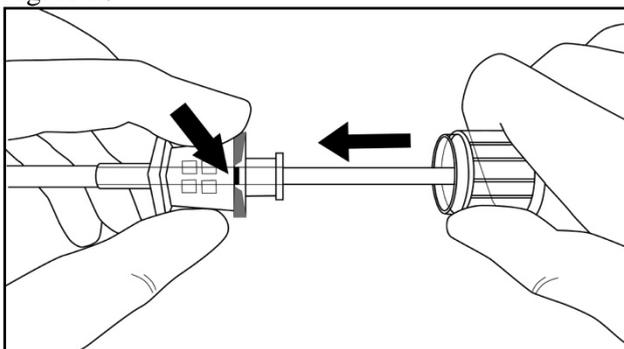


Figure 10



Étape 8 : Tout en maintenant l'obturateur en place sur le bras, rétracter la canule le long de l'obturateur, en laissant l'implant en place (figure 11). **Remarque : ne pas pousser l'obturateur.** Rétracter la canule jusqu'à ce que le raccord soit au même niveau que l'obturateur, puis faire tourner l'obturateur dans le sens des aiguilles d'une montre pour le verrouiller sur la canule (figure 12). Rétracter l'applicateur, biseau vers le haut, jusqu'à ce que le repère distal de la canule soit visible à l'ouverture de l'incision (la pointe aiguisée devant rester dans l'espace sous-cutané).

Figure 11

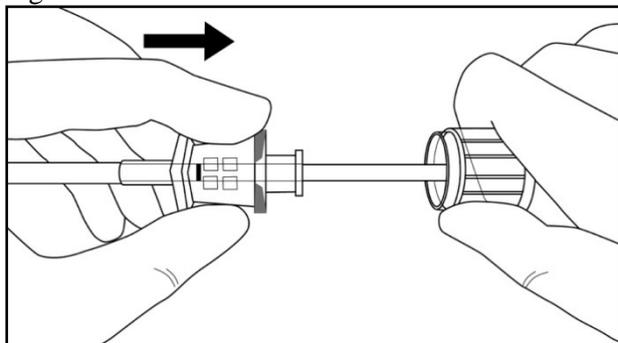
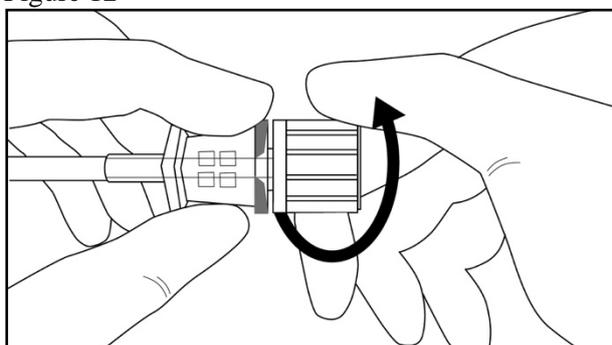
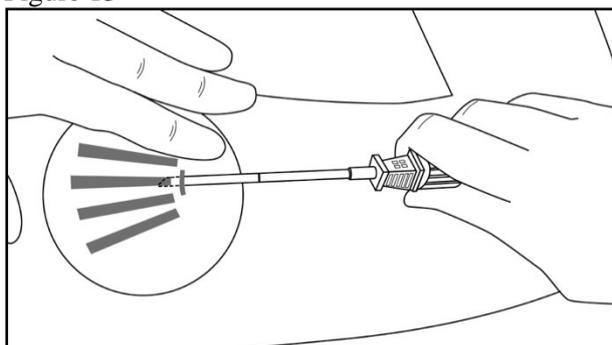


Figure 12



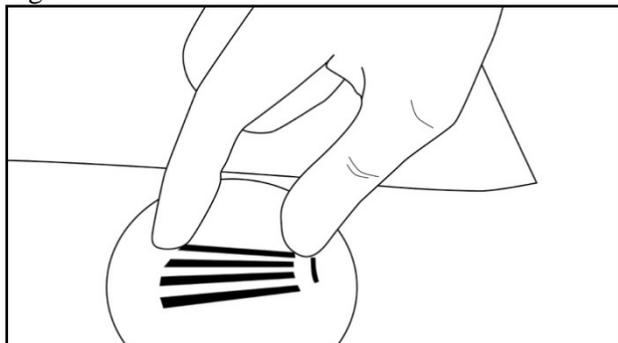
Étape 9 : Réorienter l'applicateur en direction du canal d'insertion marqué suivant, tout en stabilisant l'implant précédemment inséré à l'aide de l'index, à distance de la pointe aiguisée (figure 13). Suivre les étapes 6 à 9 pour insérer les trois implants restants en passant par la même incision.

Figure 13



Étape 10 : Vérifier la présence de chaque implant (longueur de 26,5 mm) en palpant le bras du patient juste après l'insertion, comme montré sur la figure 14. Si vous ne sentez pas chacun des quatre implants, ou en cas de doute sur leur présence, d'autres méthodes devront être utilisées pour en confirmer la présence.

Figure 14



Étape 11 : Exercer une pression sur le site d'incision pendant cinq minutes environ, si nécessaire. Nettoyer le site d'incision. Appliquer l'adhésif liquide sur les marges cutanées et laisser sécher avant de fermer l'incision à l'aide de la bande adhésive fine d'environ 6 mm de large (pansement de rapprochement).

Poser un petit pansement adhésif sur le site d'insertion. Appliquer une bande de compression avec de la gaze stérile pour limiter au maximum le risque d'ecchymoses. Indiquer au patient que la bande de compression peut être retirée au bout de 24 heures et le pansement adhésif au bout de trois à cinq jours, et lui conseiller d'appliquer une poche de glace sur le bras pendant 40 minutes toutes les deux heures pendant les premières 24 heures, et selon les besoins par la suite.

Étape 12 : Remplir la Carte d'alerte médicale et la remettre au patient, qui devra la conserver. Par ailleurs, scanner ou saisir la description détaillée de la procédure d'implantation dans les dossiers médicaux du patient. Expliquer au patient les soins appropriés à apporter au site d'insertion.

Instructions pour la localisation des implants avant le retrait

Contrôler la localisation des implants par palpation. **Les implants non détectables par palpation doivent être localisés avant toute tentative de retrait.** Si les implants ne sont pas détectables par palpation, le retrait devra être effectué sous guidage échographique (après localisation). Les méthodes adaptées pour la localisation comprennent l'échographie avec sonde linéaire haute fréquence (10 MHz ou plus) ou, en cas d'échec de l'échographie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les implants Sixmo ne sont pas radio-opaques et ne peuvent pas être visualisés par radiographie ou tomodensitométrie. Il est vivement déconseillé d'entreprendre une chirurgie exploratoire sans connaître l'emplacement exact de tous les implants.

Matériel requis pour le retrait des implants Sixmo

Les implants doivent être retirés dans des conditions d'asepsie et le matériel suivant sera nécessaire lors de la procédure :

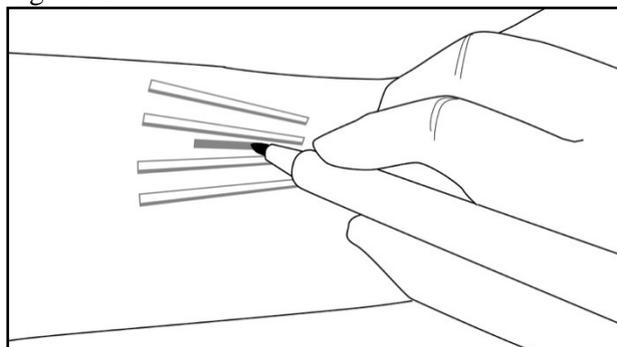
- table d'examen sur laquelle le patient pourra s'allonger
- support pour instruments recouvert d'un champ stérile
- éclairage adéquat, de type lampe frontale
- champs stériles à fenêtre
- gants stériles en latex, sans talc
- tampon imprégné d'alcool
- feutre chirurgical
- solution antiseptique, de type chlorhexidine
- anesthésique local, de type lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000
- seringue de 5 mL avec aiguille de 0,5 × 38 mm (25G × 1,5 po)
- pince d'Adson à griffe unique
- pince Mosquito
- deux pinces X-plant (pinces de fixation pour la vasectomie avec un diamètre d'anneau de 2,5 mm)
- ciseaux à iris

- porte-aiguille
- lame de bistouri n° 15
- règle stérile
- gaze stérile de 100 × 100 mm
- pansement adhésif
- bande de compression d'environ 8 cm de large
- fil de suture de type Prolene™ 4-0 avec aiguille tranchante FS-2 (éventuellement résorbable)

Instructions pour le retrait des implants Sixmo

Étape 13 : Le patient doit être allongé sur le dos, le bras porteur des implants fléchi au niveau du coude et en rotation externe, de sorte que la main soit positionnée à proximité de la tête. Revérifier la localisation des implants par palpation. Nettoyer le site de retrait à l'aide du tampon imprégné d'alcool avant d'effectuer le marquage sur la peau. Marquer la localisation des implants et l'emplacement de l'incision à l'aide du feutre chirurgical. L'incision doit être effectuée parallèlement à l'axe du bras, entre le deuxième et le troisième implant, afin d'accéder à l'espace sous-cutané (figure 15).

Figure 15



Étape 14 : Enfiler les gants stériles. En respectant les règles d'asepsie, placer le matériel stérile sur le champ stérile du support pour instruments. Nettoyer le site de retrait à l'aide d'une solution antiseptique de type chlorhexidine. Ne pas frotter ou frictionner. Poser le champ stérile sur le bras du patient. Anesthésier le site d'incision et l'espace sous-cutané contenant les implants (par exemple, en injectant 5 à 7 mL de lidocaïne à 1 % avec adrénaline à 1/100 000).

REMARQUE : veiller à injecter l'anesthésique local en profondeur au niveau du centre des implants ; cela permettra de soulever efficacement les implants en direction de la peau, ce qui en facilitera le retrait. Après avoir vérifié que l'anesthésie est adéquate et a fait effet, réaliser une incision de 7 à 10 mm à l'aide d'un bistouri, parallèlement à l'axe du bras, entre le deuxième et le troisième implant.

Étape 15 : Soulever le bord de la peau à l'aide de la pince d'Adson à griffe unique et séparer les tissus situés au-dessus et en dessous de l'implant visible au moyen des ciseaux à iris ou d'une pince Mosquito courbée (figure 16).

Saisir le centre de l'implant à l'aide de la (des) pince(s) X-plant (figure 17) et exercer une traction délicate. En cas d'encapsulation de l'implant, ou de capitonnage, utiliser le bistouri pour ébarber le tissu adhérent afin de libérer l'implant.

Figure 16

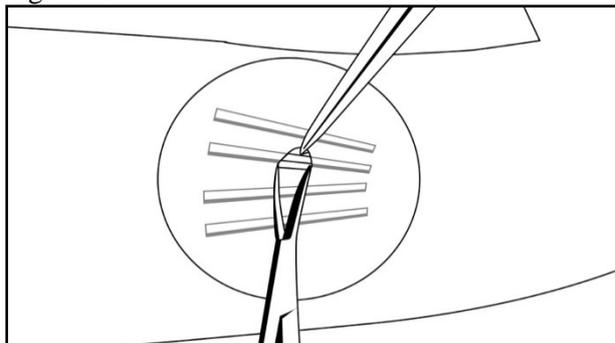
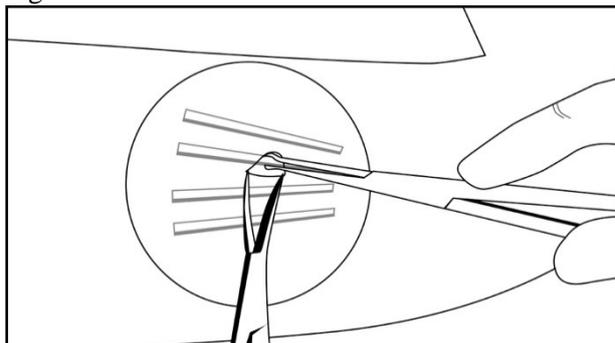


Figure 17



Étape 16 : Après avoir retiré chaque implant, vérifier que l'implant a été retiré sur toute sa longueur de 26,5 mm en le mesurant. Suivre les étapes 15 et 16 pour retirer les implants restants en passant par la même incision. La même technique sera employée pour le retrait des implants saillants ou partiellement expulsés. Il est vivement déconseillé d'entreprendre une chirurgie exploratoire sans connaître l'emplacement exact de tous les implants.

Étape 17 : Une fois tous les implants retirés, nettoyer le site d'incision. Fermer l'incision à l'aide de points de suture. Poser un pansement adhésif sur le site d'incision. À l'aide de la gaze stérile, exercer délicatement une pression sur le site d'incision pendant cinq minutes afin d'assurer l'hémostase. Appliquer une bande de compression avec de la gaze stérile pour limiter au maximum le risque d'ecchymoses. Indiquer au patient que la bande de compression peut être retirée au bout de 24 heures et le pansement adhésif au bout de trois à cinq jours. Expliquer au patient les soins appropriés à apporter à la plaie et les règles d'asepsie à respecter. Conseiller au patient d'appliquer une poche de glace sur le bras pendant 40 minutes toutes les deux heures pendant les premières 24 heures, et selon les besoins par la suite. Convenir d'un rendez-vous pour le retrait des points de suture.

Étape 18 : Les implants Sixmo doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur car ils contiennent de la buprénorphine.

Si un ou plusieurs implant(s) ou fragment(s) d'implant n'ont pas pu être retirés lors d'une tentative de retrait, un examen d'imagerie devra être réalisé dès que possible afin de les localiser et la tentative de retrait suivante devra être entreprise le même jour, après la localisation. Si la localisation et la deuxième tentative de retrait ne sont pas effectuées le même jour que la tentative de retrait initiale, la plaie devra être refermée à l'aide de points de suture en attendant.