

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sixmo 74,2 mg implante

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante contiene hidrocloreuro de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante

Implante en forma de varilla de 26,5 mm de longitud y 2,4 mm de diámetro, de color blanco/blanquecino a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sixmo está indicado para el tratamiento de sustitución para la dependencia a opioides en pacientes adultos clínicamente estables que no requieran más de 8 mg/día de buprenorfina sublingual, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides. La inserción y la extracción de los implantes deben ser realizadas por un médico que esté capacitado para realizar cirugías menores y que haya recibido formación para llevar a cabo el procedimiento de inserción y extracción. Durante el tratamiento se deben tomar medidas de precaución adecuadas, tales como la realización de las visitas de seguimiento del paciente conforme a las necesidades del paciente y al criterio clínico del médico responsable.

Los pacientes tratados anteriormente con buprenorfina sublingual o buprenorfina sublingual + naloxona, deben encontrarse en periodo de dosis fijas entre 2 y 8 mg/día durante al menos 30 días y ser considerados clínicamente estables por el profesional sanitario responsable.

Para determinar la estabilidad clínica y la idoneidad del paciente para el tratamiento con Sixmo se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- periodo sin consumo de opioides
- estabilidad del entorno vital del paciente
- participación en una actividad o trabajo estructurado
- participación regular en la terapia conductual recomendada o programa de apoyo mutuo
- cumplimiento regular de los requisitos de visitas a la clínica
- deseo o necesidad mínima o inexistente de consumir opioides
- período sin episodios de hospitalizaciones (por adicción o problemas de salud mental), sin acudir al servicio de urgencias ni intervenciones en crisis

- sistema de apoyo social

Posología

Sixmo se debe utilizar solamente en pacientes con tolerancia a opioides. Cada dosis consta de cuatro implantes para la inserción subcutánea en la cara interna del brazo.

Los implantes están diseñados para que permanezcan colocados durante 6 meses de tratamiento y proporcionen una liberación sostenida de buprenorfina. Se retiran al final del sexto mes.

Tratamiento

La buprenorfina sublingual debe interrumpirse de 12 a 24 horas antes de la inserción subcutánea de los implantes.

Criterios para el uso de buprenorfina sublingual suplementaria

Es posible que un subgrupo de pacientes necesite apoyo ocasional suplementario con buprenorfina sublingual para conseguir controlar por completo los síntomas de abstinencia a opioides y las ansias, por ejemplo, en momentos de estrés o crisis personal.

La administración de dosis adicionales de buprenorfina sublingual debe ser considerada por el médico responsable:

- si el paciente experimenta síntomas de abstinencia, por ejemplo, sudoración, lagrimeo, bostezos, náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión, piloerección, dilatación de pupilas;
- en caso de que el paciente refiera consumo de heroína, consumo o ansia de otros opioides y/o muestras de orina que den positivo en opioides

Aunque algunos pacientes puedan requerir dosis suplementarias ocasionales de buprenorfina, no se les debe proporcionar a los pacientes recetas de productos sublinguales que contengan buprenorfina para uso discrecional. En lugar de ello, los pacientes que sientan la necesidad de una dosis suplementaria deben ser controlados visualmente y evaluados inmediatamente.

Criterios de suspensión del tratamiento

El médico responsable debe plantearse la extracción del implante si:

- el paciente experimenta reacciones adversas graves o no tolerables (incluida la abstinencia precipitada grave);
- aparecen signos de intoxicación o sobredosis (miosis, cianosis labial, sedación, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria);
- el paciente experimenta una falta de eficacia demostrada por síntomas duraderos de abstinencia que requieren el tratamiento repetido con buprenorfina sublingual

Suspensión

Los pacientes que interrumpan el tratamiento con Sixmo deben volver a su dosis anterior de buprenorfina sublingual en un plazo de 12 a 24 horas después de la extracción de los implantes (es decir, a la dosis desde la que fueron transferidos antes de comenzar el tratamiento con Sixmo). Cabe esperar que la disociación de la buprenorfina de los receptores de opioides μ se prolongue incluso varios días después de interrumpir el tratamiento con Sixmo, lo cual evitará los síntomas de abstinencia inmediatamente después de la extracción de los implantes.

Repetición del tratamiento

Si se desea continuar el tratamiento al concluir del primer ciclo de tratamiento de seis meses, se puede administrar un nuevo conjunto de 4 implantes después de la extracción de los implantes anteriores para recibir un ciclo de tratamiento adicional de seis meses. La experiencia de un segundo ciclo de tratamiento es limitada. No se dispone de experiencia de reimplantación después de los doce meses. Los implantes se deben insertar en la cara interna del brazo contrario, siguiendo los pasos de inserción que se indican a continuación para localizar el lugar de inserción adecuado.

Los implantes para la repetición del tratamiento se deben colocar por vía subcutánea lo antes posible después de la extracción de los implantes anteriores, preferiblemente el mismo día. Si los implantes para la repetición del tratamiento no se colocan el mismo día de la extracción de los implantes

anteriores, se debe mantener al sujeto con una dosis fija de 2 a 8 mg/día de buprenorfina sublingual, según se indique clínicamente, hasta que se repita el tratamiento. La buprenorfina sublingual debe interrumpirse de 12 a 24 horas antes de la inserción de los cuatro implantes Sixmo.

Después de una inserción subcutánea en cada brazo (dos ciclos de tratamiento en total), la mayoría de los pacientes deberán regresar a su dosis anterior de buprenorfina sublingual (es decir, la dosis desde la que fueron transferidos al tratamiento con Sixmo) para continuar el tratamiento. No se dispone de datos prospectivos con Sixmo más allá de dos ciclos de tratamiento, ni de experiencia en la inserción de los implantes en otras zonas diferentes de la parte superior del brazo, ni con la reinserción en zonas previamente utilizadas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Los estudios clínicos con Sixmo no incluyeron pacientes mayores de 65 años, por lo que no se recomienda el uso del medicamento en esta población. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la buprenorfina en pacientes mayores de más de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

Puesto que durante el tratamiento no se pueden ajustar los niveles de buprenorfina, Sixmo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de toxicidad o sobredosis causados por el aumento de los niveles de buprenorfina (miosis, cianosis labial, sedación, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria). Los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática mientras estén recibiendo tratamiento con Sixmo deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de toxicidad o sobredosis.

En el caso de que se desarrollen síntomas de toxicidad o sobredosis, será preciso extraer los implantes y cambiar a un medicamento que permita ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

La eliminación renal desempeña un papel relativamente modesto (aproximadamente el 30 %) en la eliminación general de la buprenorfina y las concentraciones plasmáticas de buprenorfina no aumentaron en pacientes con insuficiencia renal.

No es necesario modificar la dosis de Sixmo en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sixmo en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Sixmo no se debe utilizar en niños de entre 12 y menos de 18 años de edad porque no representa un beneficio terapéutico importante en comparación con los tratamientos existentes. El uso de Sixmo en niños desde el nacimiento hasta menos de 12 años de edad en la indicación de tratamiento de sustitución para la dependencia de los opioides no es apropiado, ya que no tiene lugar en la población pediátrica especificada.

Forma de administración

Vía subcutánea

Preparativos para la manipulación o la administración del medicamento

- La inserción y extracción de los implantes se debe realizar en condiciones asépticas.
- El paciente debe ser capaz de tumbarse boca arriba.
- Se recomienda que el profesional sanitario permanezca sentado durante todo el procedimiento de inserción para que el lugar de inserción y el movimiento de la aguja por debajo de la piel se puedan ver claramente desde el lateral. Sólo debe realizar el procedimiento un profesional sanitario competente en cirugías menores y que haya sido formado en la inserción de Sixmo,

utilizando únicamente el aplicador del implante y disponiendo de la anestesia local recomendada.

- Se utiliza un aplicador para insertar los cuatro implantes.
- Tenga en cuenta que es necesario que esté disponible un equipo ecográfico y de resonancia magnética (RM) en el centro médico en el que se realiza la inserción y extracción de Sixmo.
- A los pacientes con contraindicaciones para la RM no se les debe permitir recibir el implante.

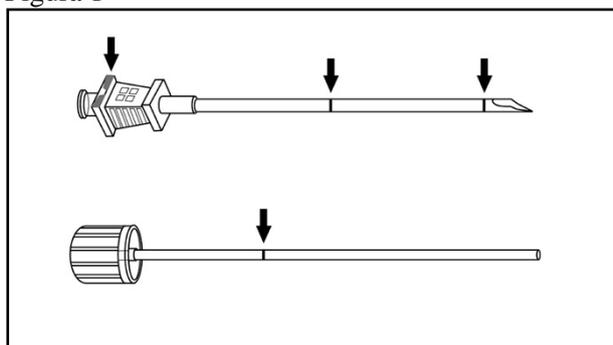
Equipo para la inserción subcutánea de Sixmo

El siguiente equipo es necesario para insertar el implante en condiciones asépticas:

- una mesa de exploración para que el paciente se tumbe sobre ella
- soporte para el instrumental cubierto con un paño estéril
- iluminación adecuada, como una lámpara frontal
- paño estéril fenestrado
- guantes estériles de látex sin talco
- toallita con alcohol
- marcador quirúrgico
- solución antiséptica, como clorhexidina
- anestesia local, como lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000
- jeringa de 5 ml con aguja 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinza Adson para tejidos de un solo diente
- bisturí n.º 15 con hoja
- tira adhesiva fina de unos 6 mm de ancho (tira de mariposa)
- gasa estéril de 100×100 mm
- apósitos adhesivos
- vendaje compresivo de unos 8 cm de ancho
- adhesivo líquido
- 4 implantes Sixmo
- 1 aplicador de implantes

El aplicador de implantes (desechable) y sus partes se muestran en la Figura 1.

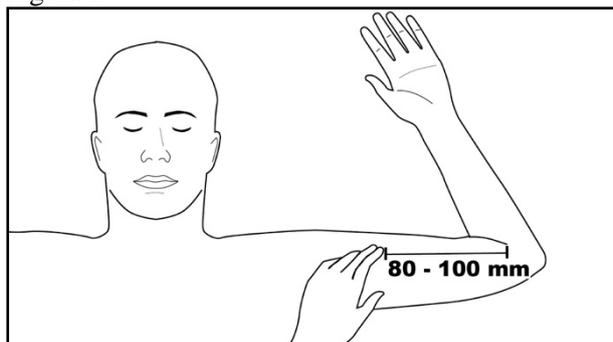
Figura 1



Instrucciones para la inserción subcutánea de Sixmo

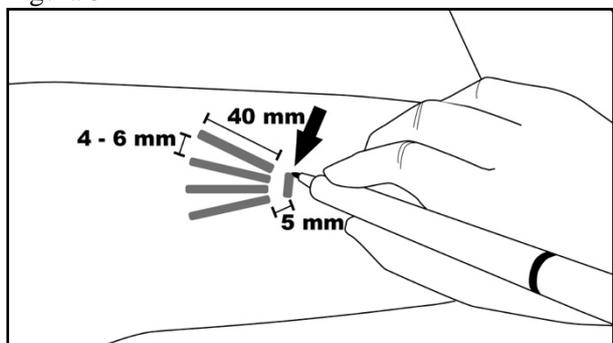
Paso 1: El paciente debe tumbarse boca arriba, con el brazo deseado flexionado por el codo y girado hacia fuera, de modo que la mano se sitúe junto a la cabeza. Identifique el lugar de la inserción, el cual se encuentra en la cara interna del brazo, a unos 80 a 100 mm (8 a 10 cm) por encima del epicóndilo medial, en el surco entre el bíceps y el tríceps. Hacer que el paciente flexione el bíceps puede facilitar la identificación del lugar (Figura 2).

Figura 2



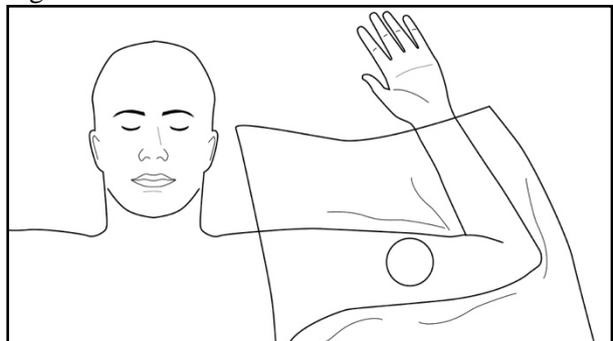
Paso 2: Limpie el lugar de la inserción con una toallita con alcohol. Marque el lugar de inserción con el marcador quirúrgico. Los implantes se insertarán a través de una pequeña incisión subcutánea de 2,5 a 3 mm. Marque las trayectorias de los canales donde se insertará cada implante dibujando 4 líneas. Cada línea tendrá 40 mm de longitud. Los implantes se colocarán en una distribución en forma de abanico parcialmente abierto, separados entre sí de 4 a 6 mm, y con la abertura del abanico mirando hacia el hombro (Figura 3).

Figura 3



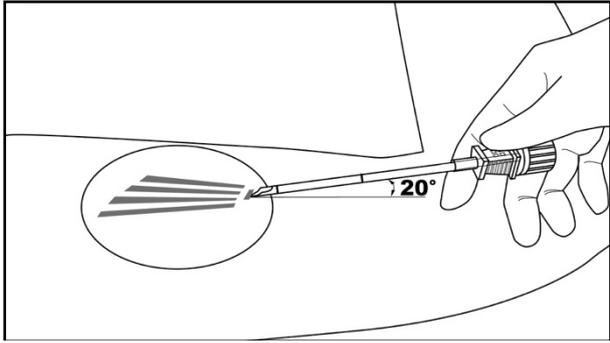
Paso 3: Póngase unos guantes estériles y compruebe el funcionamiento del aplicador de implantes sacando el obturador de la cánula y volviéndolo a encajar. Limpie el lugar de inserción con una solución antiséptica como la clorhexidina. No la seque ni la limpie. Aplique el paño fenestrado estéril sobre el brazo del paciente (Figura 4). Administre la anestesia en la zona de inserción en el lugar de la incisión y justo debajo de la piel, y a lo largo de los canales de inserción planeados, inyectando 5 ml de lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000. Tras comprobar que la anestesia es suficiente y eficaz, realice una incisión poco profunda de 2,5 a 3 mm de longitud en el lugar marcado de la incisión.

Figura 4



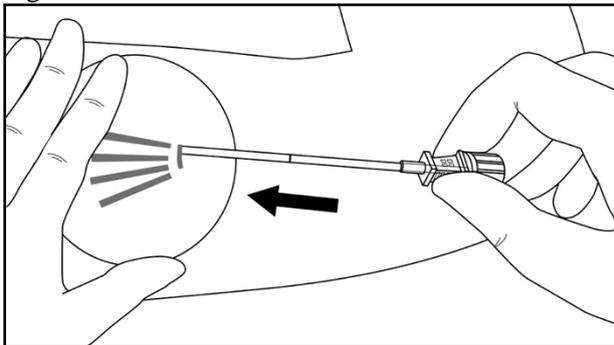
Paso 4: Eleve el borde de la abertura de la incisión con las pinzas dentadas. Mientras aplica una tracción inversa a la piel, inserte en el espacio subcutáneo con un ángulo pequeño (no mayor de 20 grados) la punta del aplicador solamente (a una profundidad de 3 a 4 mm debajo de la piel), con la marca del tope biselado de la cánula mirando hacia arriba y quedando visible, con el obturador completamente encajado en la cánula (Figura 5).

Figura 5



Paso 5: Baje el aplicador hasta una posición horizontal; levante la piel con la punta del aplicador, pero mantenga la cánula en el tejido conectivo subcutáneo (Figura 6).

Figura 6



Paso 6: A la vez que lo levanta, haga avanzar suavemente el aplicador subcutáneamente a lo largo de la marca del canal sobre la piel. Deténgase inmediatamente cuando la marca proximal de la cánula haya desaparecido por la incisión (Figuras 7 y 8).

Figura 7

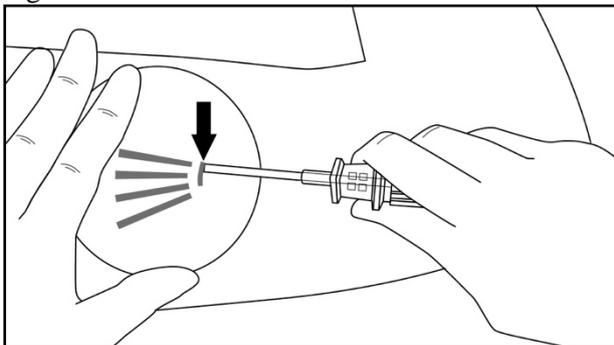
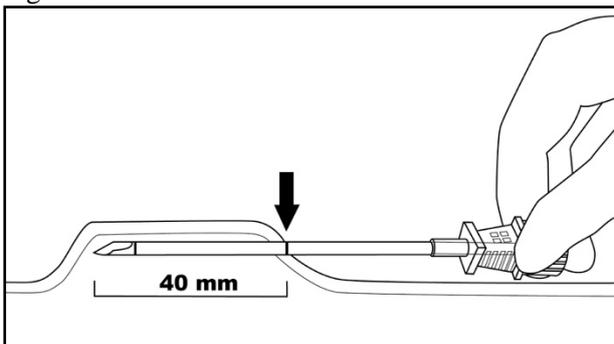


Figura 8



Paso 7: Manteniendo la cánula colocada, desacople el obturador y retírelo. Inserte un implante en la cánula (Figura 9), vuelva a insertar el obturador y empújelo suavemente hacia adelante (se debe sentir una ligera resistencia) hasta que la línea de tope del obturador se encuentre alineada con la marca del tope biselado, lo que indica que el implante está colocado en la punta de la cánula (Figura 10). **No fuerce el implante más allá del extremo de la cánula con el obturador.** Debe quedar una distancia de al menos 5 mm entre la incisión y el implante cuando el implante está bien colocado.

Figura 9

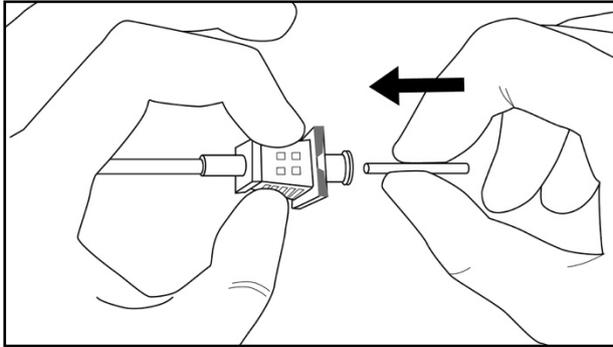
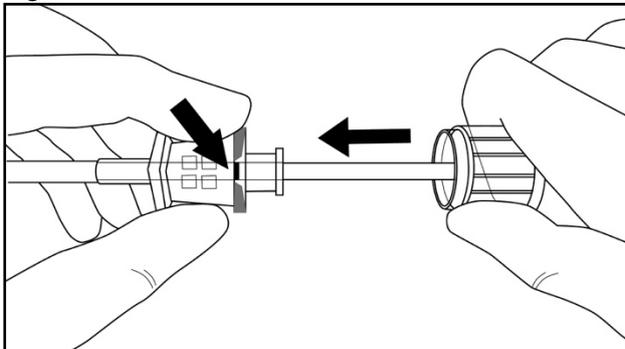


Figura 10



Paso 8: Retraiga la cánula deslizándola por el obturador, mientras mantiene el obturador colocado en el brazo, dejando así el implante colocado (Figura 11). **Nota: No empuje el obturador.** Retire la cánula hasta que su eje quede al nivel del obturador, luego gire el obturador en el sentido de las agujas del reloj para fijarlo a la cánula (Figura 12). Retraiga el aplicador, con el bisel hacia arriba, hasta que la marca distal de la cánula sea visible en la abertura de la incisión (la punta afilada permanecerá en el espacio subcutáneo).

Figura 11

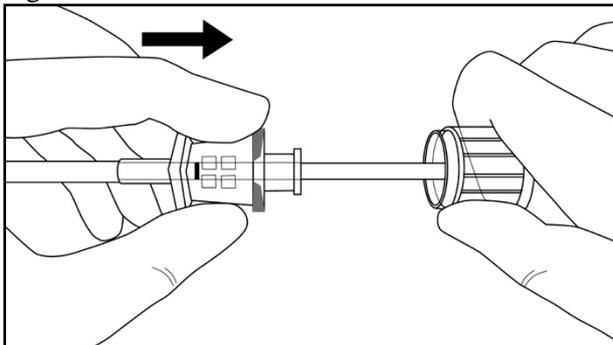
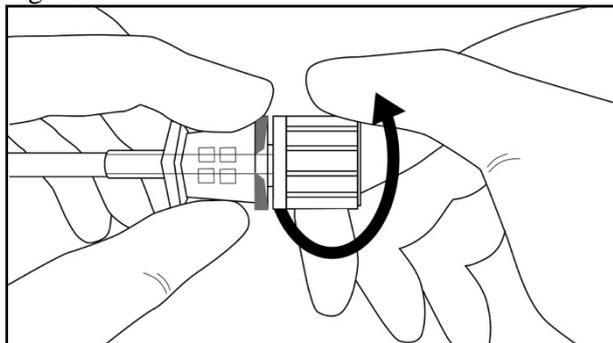
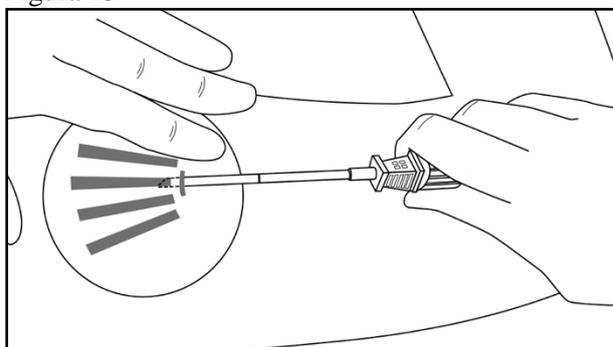


Figura 12



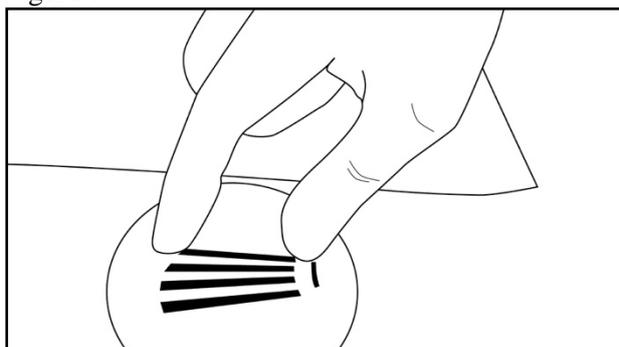
Paso 9: Redirija el aplicador a la siguiente marca de canal, mientras estabiliza el implante previamente insertado con el dedo índice, alejándolo de la punta afilada (Figura 13). Siga los pasos 6 a 9 para insertar a través de la misma incisión de los tres implantes restantes.

Figura 13



Paso 10: Verifique que los implantes (de 26,5 mm de longitud) están colocados palpando el brazo del paciente inmediatamente después de la inserción, como se muestra en la Figura 14. Si no siente los cuatro implantes, o duda de su presencia, utilice otros métodos para confirmar la presencia del implante.

Figura 14



Paso 11: Aplique presión en el lugar de la incisión durante unos cinco minutos si es necesario. Limpie el lugar de la incisión. Aplique adhesivo líquido a los márgenes de la piel y deje secar antes de cerrar la incisión con la tira adhesiva fina de unos 6 mm de ancho (tira de mariposa). Coloque un pequeño apósito adhesivo sobre el lugar de inserción. Aplique un vendaje compresivo con gasa estéril para minimizar los moretones. Informe al paciente de que el vendaje compresivo se puede retirar después de 24 horas y el apósito adhesivo en tres a cinco días, y de que debe aplicar una bolsa de hielo en el brazo durante 40 minutos cada dos horas durante las primeras 24 horas, y luego según sea necesario.

Paso 12: Rellene la Tarjeta de Alerta para el Paciente y entréguela al paciente para que la conserve. Además, escanee o introduzca los detalles del procedimiento de implantación en la historia clínica del paciente. Aconseje al paciente sobre los cuidados adecuados del lugar de inserción.

Instrucciones para la localización de los implantes antes de la extracción

Verifique la ubicación de los implantes mediante palpación. **Los implantes no palpables deben localizarse antes de intentar extraerlos.** En el caso de que los implantes no sean palpables, la extracción debe realizarse bajo guía ecográfica (después de su localización). Los métodos adecuados para la localización incluyen el ecógrafo con transductor de matriz lineal de alta frecuencia (10 MHz o más) o, en caso de que el ecógrafo no tenga éxito, la resonancia magnética (RM). Los implantes Sixmo no son radiopacos y no se pueden ver con rayos X o tomografía computarizada. Se desaconseja la cirugía exploratoria sin conocer la ubicación exacta de todos los implantes (ver sección 4.4).

Equipo para la extracción de Sixmo

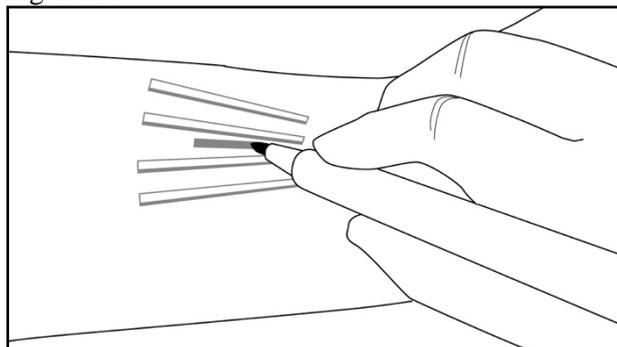
Los implantes deben retirarse en condiciones asépticas, para lo cual se necesita el siguiente equipo:

- una mesa de exploración para que el paciente se tumbe sobre ella
- soporte para el instrumental cubierto con un paño estéril
- iluminación adecuada, como una lámpara frontal
- paños estériles fenestrados
- guantes estériles de látex sin talco
- toallita con alcohol
- marcador quirúrgico
- solución antiséptica, como clorhexidina
- anestesia local, como lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000
- jeringa de 5 ml con aguja 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinza Adson para tejidos de un solo diente
- pinzas mosquito
- dos pinzas X-plant (pinza de agarre para vasectomía con diámetro de anillo de 2,5 mm)
- tijeras Iris
- portaagujas
- bisturí n.º 15 con hoja
- regla estéril
- gasa estéril de 100×100 mm
- apósito adhesivo
- vendaje compresivo de unos 8 cm de ancho
- suturas, como Prolene™ 4-0 con una aguja cortante FS-2 (puede ser reabsorbible)

Instrucciones para la extracción de Sixmo

Paso 13: El paciente debe tumbarse boca arriba, con el brazo que tiene los implantes flexionado por el codo y girado hacia fuera, de modo que la mano se sitúe junto a la cabeza. Vuelva a confirmar la ubicación de los implantes mediante palpación. Limpie el lugar de la extracción con una toallita con alcohol antes de marcar la piel. Marque la ubicación de los implantes y de la incisión con el marcador quirúrgico. La incisión se debe realizar paralelamente al eje del brazo, entre el segundo y el tercer implante, para acceder al espacio subcutáneo (Figura 15).

Figura 15



Paso 14: Póngase unos guantes estériles. Utilizando una técnica aséptica, coloque el equipo estéril en el campo estéril del soporte para el instrumental. Limpie el lugar de la extracción con una solución antiséptica como clorhexidina. No la seque ni la limpie. Aplique el paño estéril sobre el brazo del paciente. Administre la anestesia en el lugar de la incisión y el espacio subcutáneo que contiene los implantes (por ejemplo, inyectando de 5 a 7 ml de lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000).

NOTA: Asegúrese de inyectar la anestesia local profundamente en el centro de los implantes; esto levantará eficazmente los implantes hacia la piel, facilitando la extracción de los implantes. Tras comprobar que la anestesia es suficiente y efectiva, realice una incisión de 7 a 10 mm con un bisturí, paralela al eje del brazo, entre el segundo y el tercer implante.

Paso 15: Tome el borde de la piel con la pinza Adson y separe los tejidos por encima y por debajo del implante visible, utilizando una tijera Iris o una pinza mosquito curva (Figura 16).

Agarre el centro del implante con la(s) pinza(s) X-plant (Figura 17) y tire suavemente. Si el implante está encapsulado, o si ve umbilicación, utilice el bisturí para recortar el tejido adherido y liberar el implante.

Figura 16

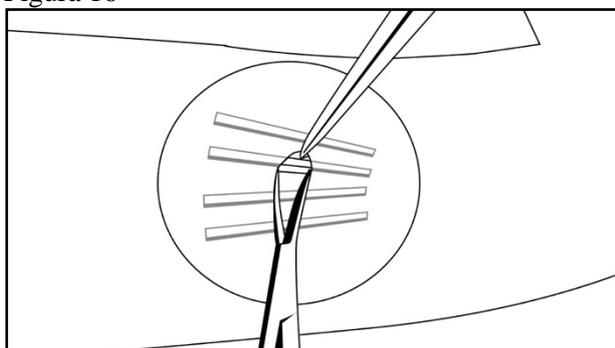
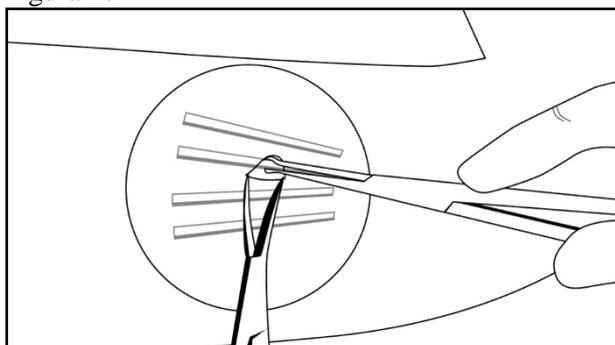


Figura 17



Paso 16: Después de extraer el implante, confirme que se ha extraído el implante completo de 26,5 mm de longitud midiendo su longitud. Siga los pasos 15 y 16 para la extracción de los implantes restantes a través de la misma incisión. Para la extracción de implantes que sobresalen o que han sido parcialmente expulsados se emplea la misma técnica. Se desaconseja la cirugía exploratoria sin conocer la ubicación exacta de todos los implantes (ver sección 4.4).

Paso 17: Después de extraer todos los implantes, limpie el lugar de la incisión. Cierre la incisión con suturas y coloque un apósito adhesivo sobre la incisión. Con la gasa estéril aplique una ligera presión en el lugar de la incisión durante cinco minutos para asegurar la hemostasia. Aplique un vendaje compresivo con gasa estéril para minimizar los moretones. Informe al paciente de que el vendaje compresivo se puede retirar después de 24 horas y el apósito adhesivo en tres a cinco días. Asesore al paciente sobre el cuidado aséptico oportuno de la herida. Informe al paciente de que se debe aplicar una bolsa de hielo en el brazo durante 40 minutos cada dos horas durante las primeras 24 horas, y luego según sea necesario. Dele una cita para que le retiren las suturas.

Paso 18: La eliminación de los implantes Sixmo se realizará de acuerdo con la normativa local, ya que contienen buprenorfina.

Si uno o varios implantes o fragmentos de los mismo no se retiran durante un intento de extracción, el paciente debe someterse a un diagnóstico por imagen para su localización tan pronto como sea posible, realizándose el subsiguiente intento de extracción el mismo día de la localización. Si la localización y un segundo intento de extracción no se realizan el mismo día que el primer intento de extracción, la herida debe quedar mientras tanto cerrada con suturas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia respiratoria grave.

Insuficiencia hepática grave.

Alcoholismo agudo o delirium tremens (ver sección 4.5).

Administración concomitante de antagonistas opiáceos (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de los opioides (ver sección 4.5).

Los pacientes con antecedentes de formación de cicatrices queloides o hipertróficas no deben someterse a la inserción subcutánea (ver sección 4.4).

Pacientes con contraindicaciones para la RM.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización del tratamiento

Los pacientes pueden experimentar somnolencia, especialmente durante la primera semana después de la colocación de los implantes y se les debe advertir al respecto (ver sección 4.7).

El lugar de inserción debe ser examinado una semana después de la inserción del implante y después regularmente para detectar signos de infección o cualquier problema de cicatrización de la herida, incluyendo signos de extrusión del implante de la piel, así como uso indebido o abuso. El calendario de visitas recomendado para la mayoría de los pacientes contempla una frecuencia no inferior a una vez al mes para continuar con el asesoramiento y el apoyo psicosocial.

Complicaciones graves de la inserción y extracción de los implantes

Pueden producirse complicaciones raras pero graves, incluyendo lesión nerviosa y migración con desenlace de embolia y muerte, debido a la inserción incorrecta de los implantes en la parte superior del brazo (ver sección 4.8). Las complicaciones adicionales pueden incluir la migración local, la protrusión, la expulsión y la rotura del implante después de la inserción o durante la extracción. Es necesaria una intervención quirúrgica para extraer un implante que ha migrado.

La inserción subcutánea es esencial para confirmar la correcta colocación por palpación. Si los implantes se colocan demasiado profundos (intramuscular o en la fascia), puede provocarse una lesión neural o vascular en el momento de la inserción o extracción.

Puede producirse una infección en el sitio de la inserción o extracción. La palpación excesiva poco después de la colocación de los implantes puede aumentar la posibilidad de infección. La extracción incorrecta conlleva el riesgo de infección en el lecho del implante y de rotura del implante.

En raras ocasiones, los implantes o implantes parciales no se pudieron localizar y, por lo tanto, no se retiraron (ver sección 4.2).

Expulsión del implante

Si después de la inserción tiene lugar una expulsión espontánea del implante, se deben tomar las siguientes medidas:

- Se debe programar una cita para que el paciente vuelva a acudir al profesional sanitario que lo insertó lo antes posible.
- Se le debe indicar al paciente que coloque el implante en un tarro de vidrio con tapa, lo guarde de forma segura fuera del alcance de otras personas, especialmente de los niños, y que lo lleve al profesional sanitario para determinar si ha sido expulsado todo el implante. La buprenorfina puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños que se expongan a ella accidentalmente.
- Si el paciente devuelve el implante expulsado, se debe medir para asegurarse de que todo el implante ha sido expulsado (26,5 mm de longitud).
- El lugar de la incisión debe ser inspeccionado para detectar infecciones. Si está infectado, debe tratarse apropiadamente y determinarse si los implantes restantes necesitan ser extraídos.
- Si el implante expulsado no está intacto, el profesional sanitario debe palpar la zona de la inserción para localizar cualquier implante parcial remanente. El implante parcial remanente debe extraerse utilizando las técnicas descritas en la sección 4.2.
- Si no se palpara el implante remanente, se debe realizar una ecografía o una RM según las técnicas descritas en la sección 4.2.
- El profesional sanitario debe vigilar cuidadosamente al paciente hasta que se reemplace el implante para evaluar la abstinencia y otros indicadores clínicos que puedan sugerir la necesidad de buprenorfina sublingual suplementaria.
- El implante o los implantes de reemplazo deben insertarse en el mismo brazo, ya sea medial o lateralmente a los implantes existentes. Alternativamente, se pueden insertar implantes de reemplazo en el brazo contralateral.

Uso indebido y desviación

La buprenorfina puede ser objeto de abuso y es propensa a su desviación con fines delictivos. Sixmo está formulado como desviación y formulación disuasoria del uso indebido. Sin embargo, se puede extraer la buprenorfina del implante. Estos riesgos y la estabilidad del paciente en el tratamiento de la dependencia a los opiodes deben tenerse en cuenta a la hora de determinar si Sixmo es adecuado para el paciente.

El abuso de la buprenorfina representa un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo aumenta si hay un abuso concomitante de buprenorfina y alcohol y otras sustancias, especialmente las benzodiazepinas. Todos los pacientes que reciben Sixmo deben ser vigilados para detectar situaciones que indiquen desviación o aumento de la dependencia a los opiodes, así como conductas adictivas que sugieran la necesidad de un tratamiento más intensivo y estructurado de consumo de sustancias.

Dependencia

La buprenorfina es un agonista parcial de receptores μ (mu)-opioide y su administración crónica produce dependencia a opiodes. Los estudios en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que la buprenorfina puede producir dependencia, pero en un grado menor al de un agonista puro, por ejemplo, la morfina.

Si los implantes no se sustituyen inmediatamente después de la extracción, se debe mantener a los pacientes con buprenorfina sublingual (2 a 8 mg/día), según se indique clínicamente, hasta que se reanude el tratamiento con Sixmo. Los pacientes que decidan interrumpir el tratamiento con Sixmo deben ser vigilados para detectar el síndrome de abstinencia, y se debe considerar el uso de una dosis de buprenorfina sublingual que se vaya reduciendo progresivamente.

Precipitación del síndrome de abstinencia a opioides

Las propiedades como agonista opiáceo parcial de la buprenorfina pueden precipitar los signos y síntomas de abstinencia a opioides en personas que actualmente son dependientes físicamente de agonistas opioides puros (como la heroína, la morfina o la metadona) antes de que los efectos del agonista opiáceo puro hayan remitido. Antes de insertar los implantes verifique que los pacientes hayan completado un período de inducción adecuado con buprenorfina sublingual o buprenorfina/naloxona, o que ya estén clínicamente estables con buprenorfina o buprenorfina/naloxona (ver sección 4.2).

Depresión del sistema respiratorio y del sistema nervioso central (SNC)

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria durante el tratamiento con buprenorfina, en particular cuando la buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando la buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la Ficha Técnica. También se han notificado muertes asociadas con la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores como el alcohol, los gabapentinoides (como pregabalina y gabapentina) (ver sección 4.5) u otros opioides. Si la buprenorfina se administra a personas no dependientes de opioides que no tienen tolerancia para los efectos de los opioides, puede producirse una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este producto debe usarse con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que puede provocar dificultad para respirar]).

La buprenorfina puede causar somnolencia, particularmente cuando se toma con alcohol o depresores del SNC (como tranquilizantes, sedantes o hipnóticos) (ver sección 4.5).

Antes de iniciar el tratamiento con Sixmo, es necesario revisar la historia clínica y de tratamiento del paciente, incluido el uso de sustancias psicoactivas no opiáceas, a fin de garantizar que el tratamiento Sixmo se puede iniciar con seguridad.

Hepatitis y acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos de lesión hepática aguda (incluso con desenlace mortal) con el principio activo buprenorfina en adictos dependientes de opioides, tanto en estudios clínicos como en informes de reacciones adversas de farmacovigilancia (ver sección 4.8). La gama de alteraciones incluye desde elevaciones asintomáticas transitorias en las transaminasas hepáticas hasta informes de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la preexistencia de insuficiencia hepática (enfermedad genética, alteraciones de las enzimas hepáticas, infección con el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuo de drogas inyectables pueden tener haber tenido un papel causal o contributivo. Estos factores subyacentes, incluida la confirmación de presencia o ausencia de hepatitis vírica, deben tenerse en cuenta antes de recetar Sixmo y durante el tratamiento. Cuando se sospeche un acontecimiento hepático, se requerirá una evaluación de la función hepática, e incluso sopesar si se debe suspender el tratamiento con Sixmo. Si se continúa el tratamiento, la función hepática debe ser vigilada estrechamente.

Insuficiencia hepática

La buprenorfina se metaboliza ampliamente en el hígado. En un estudio farmacocinético con buprenorfina sublingual, se encontró que los niveles plasmáticos de buprenorfina eran más altos y que la semivida era más larga en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, pero no así en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de toxicidad o sobredosis causados por el aumento de los niveles de buprenorfina (ver sección 4.2). Sixmo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Tratamiento del dolor agudo durante la terapia

Durante el tratamiento con Sixmo pueden surgir situaciones en las que los pacientes necesiten tratamiento del dolor agudo o anestesia. Trate a estos pacientes con un analgésico no opioide siempre que sea posible. Los pacientes que requieren tratamiento opioide para la analgesia pueden ser tratados con un analgésico opioide puro de alta afinidad bajo la supervisión de un profesional sanitario, con especial atención a la función respiratoria. Es posible que se requieran dosis más altas para conseguir el efecto analgésico. Por lo tanto, existe un mayor potencial de toxicidad con la administración de opioides. Si se requiere un tratamiento con opioides como parte de la anestesia, los pacientes deben estar continuamente monitorizados en un entorno de anestesia por personas que no participen en la realización del procedimiento quirúrgico o diagnóstico. El tratamiento con opioides debe ser administrado por profesionales sanitarios formados en el uso de anestésicos y en el manejo de los efectos respiratorios de los opioides potentes, en particular, en el establecimiento y mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y la ventilación asistida.

Insuficiencia renal

La eliminación renal puede prolongarse ya que el 30 % de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de la buprenorfina se acumulan en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores de CYP3A

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden provocar un aumento de las concentraciones de buprenorfina. Los pacientes que reciben Sixmo deben ser vigilados estrechamente para detectar signos de toxicidad si se combinan con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol e itraconazol, o antibióticos macrólidos). Antes de iniciar el tratamiento con Sixmo, el profesional sanitario debe revisar el historial de tratamiento del paciente en cuanto al uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 para determinar su idoneidad (ver sección 4.5).

Precauciones generales relativas a la administración de opioides

Los opioides pueden provocar hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden elevar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones, por lo que los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneal, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión cefalorraquídea puede aumentar o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia prostática o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia o en la percepción del dolor como síntoma de enfermedad pueden interferir con la evaluación del paciente u ocultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleociana y deben utilizarse con precaución en pacientes con disfunción del conducto biliar.

Los opioides deben administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada o debilitados.

El uso concomitante de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), basándose en la experiencia con la morfina, podría producir una exageración de los efectos de los opioides (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Sixmo y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Piel

Sixmo también se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades del tejido conectivo (p. ej., esclerodermia) o antecedentes de infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Sixmo está contraindicado en pacientes con antecedentes de formación de cicatrices queloides o hipertróficas en el lugar donde se implantaría Sixmo, ya que es posible que haya dificultades para recuperar el implante (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Sixmo.

La buprenorfina no debe administrarse junto con:

- Antagonistas opioides: naltrexona y nalmeveno pueden bloquear los efectos farmacológicos de la buprenorfina. La administración conjunta durante el tratamiento con buprenorfina está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa que puede precipitar la aparición repentina de síntomas prolongados e intensos de abstinencia a opioides (ver sección 4.3).
- Bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de la buprenorfina. Sixmo está contraindicado en el alcoholismo agudo (ver sección 4.3).

La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se administre junto con:

- Benzodiazepinas: esta combinación puede provocar la muerte por depresión respiratoria de origen central. Por lo tanto, las dosis deben ajustarse y evitarse esta combinación en los casos en que exista riesgo de uso indebido. Se debe advertir a los pacientes de que es extremadamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no prescritas mientras reciben este medicamento, y también se les debe advertir de que deben usar las benzodiazepinas junto con este medicamento sólo según las indicaciones de su profesional sanitario (ver sección 4.4).
- Gabapentinoides: esta combinación puede provocar la muerte por depresión respiratoria. Por lo tanto, las dosis deben vigilarse estrechamente y debe evitarse esta combinación en los casos en que exista riesgo de uso indebido. Se debe advertir a los pacientes de que deben usar los gabapentinoides (como pregabalina y gabapentina) junto con este medicamento solo según las indicaciones de su médico (ver sección 4.4).
- Otros depresores del SNC: otros derivados opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusivos), ciertos antidepresivos, antagonistas de los receptores H1 sedantes, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas: estas combinaciones aumentan la depresión del SNC. La reducción del nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de las máquinas sean peligrosos (ver sección 4.7).
- Analgésicos opioides: puede ser difícil lograr una analgesia suficiente cuando se administra un agonista opiáceo puro en pacientes que reciben buprenorfina. Por lo tanto, existe posibilidad de sobredosis con un agonista puro, especialmente cuando se intentan superar los efectos del agonista parcial buprenorfina, o cuando los niveles plasmáticos de buprenorfina están disminuyendo (ver sección 4.4).
- Inhibidores e inductores del CYP3A4: la buprenorfina se metaboliza a norbuprenorfina principalmente a través del CYP3A4; por lo tanto, pueden producirse interacciones potenciales cuando la buprenorfina se administra al mismo tiempo que otros medicamentos que afectan a la actividad del CYP3A4. Los inhibidores del CYP3A4 pueden inhibir el metabolismo de la buprenorfina dando lugar a un aumento de la C_{max} y el AUC de buprenorfina y norbuprenorfina. Los pacientes tratados con inhibidores CYP (p. ej., ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, verapamilo, diltiazem, amiodarona, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fluconazol, eritromicina y zumo de pomelo) deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de toxicidad o sobredosis (miosis, cianosis labial, sedación, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria). En el caso de que se observen síntomas de toxicidad o sobredosis, será preciso extraer los implantes y cambiar a un medicamento que permita ajustar la dosis.
- De manera similar, los inductores del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) pueden tener el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina debido al aumento de la metabolización de buprenorfina a norbuprenorfina.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO): posible exacerbación de los efectos de los opioides, según la experiencia con la morfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, la buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un período corto de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los últimos tres meses de embarazo puede causar un síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclonías o convulsiones). El síndrome puede ser más leve y más prolongado que el de los agonistas opioides μ puros de acción

corta. El síndrome generalmente se retrasa de varias horas a varios días después del nacimiento. La naturaleza del síndrome puede variar dependiendo de los antecedentes de consumo de drogas de la madre.

Debido a la larga semivida de la buprenorfina, se debe considerar la monitorización neonatal durante varios días al concluir el embarazo, para prevenir el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los recién nacidos.

Debido a la inflexibilidad con respecto a los aumentos de dosis y al aumento de los requisitos de dosis durante el embarazo, Sixmo no se considera una opción de tratamiento óptima para las mujeres embarazadas, por lo que el tratamiento con Sixmo no se debe iniciar en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Sixmo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Sixmo, el beneficio para la paciente debe ser sopesado frente al riesgo para el feto. Generalmente, otros tratamientos o formulaciones de buprenorfina se consideran más apropiados en esta situación.

Lactancia

La buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna en una proporción tal que se espera que tengan un efecto sobre los recién nacidos/niños lactantes. Por lo tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento con Sixmo.

Fertilidad

No hay datos, o estos son limitados, relativos a los efectos de la buprenorfina sobre la fertilidad humana (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La buprenorfina puede influir en la capacidad de conducir y utilizar máquinas y puede mermar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil o utilizar maquinaria. Este medicamento puede causar mareos, somnolencia o sedación, especialmente al principio del tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de buprenorfina después de la inserción de Sixmo son más altas durante las primeras 24 a 48 horas. Concretamente, los pacientes pueden experimentar somnolencia hasta una semana después de la inserción subcutánea; por lo tanto, se les debe advertir acerca de conducir o manejar maquinaria peligrosa, especialmente durante este período de tiempo. Antes de conducir o manejar maquinaria peligrosa, los pacientes deben tener una certeza razonable de que Sixmo no afecta negativamente a su capacidad para realizar dichas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al fármaco se clasificaron como reacciones adversas al implante o no al implante.

Las reacciones adversas no al implante más frecuentes en los estudios clínicos con Sixmo fueron cefalea (5,8 %), estreñimiento (5,5 %) e insomnio (3,9 %). Estas son reacciones adversas frecuentes a la buprenorfina.

Se notificaron reacciones adversas relacionadas con el lugar del implante frecuentes como dolor, prurito, hematoma, hemorragia, eritema y cicatriz en el lugar del implante en el 25,9 % y el 14,1 % de los pacientes en los estudios doble ciego y de prolongación, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y a partir de datos de poscomercialización para la buprenorfina, incluido Sixmo, se enumeran en la tabla 1 a continuación. Dichas reacciones

adversas se presentadas según el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, el término preferente y la frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas por sistema corporal

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	frecuentes	infección vírica bronquitis** infección** gripe** faringitis** rinitis**
	poco frecuentes	celulitis infección cutánea absceso periamigdalino erupción cutánea pustulosa infección del tracto urinario infección micótica vulvovaginal infección en el lugar del implante* absceso en el lugar del implante*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes	linfadenopatía neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	disminución del apetito
	poco frecuentes	aumento anormal de peso deshidratación aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	insomnio ansiedad hostilidad** nerviosismo** paranoia**
	poco frecuentes	depresión disminución de la libido trastorno del sueño apatía estado de ánimo eufórico disminución de la sensación orgásmica inquietud irritabilidad farmacodependencia*** agitación*** pensamiento anormal***
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	cefalea mareos somnia hipertonía** síncope**
	poco frecuentes	hipoestesia migraña nivel de conciencia deprimido hipersomnia parestesia temblor
Trastornos oculares	frecuentes	midriasis**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
	poco frecuentes	secreción ocular trastorno lagrimal visión borrosa
Trastornos cardiacos	frecuentes	palpitaciones**
	poco frecuentes	aleteo auricular bradicardia
Trastornos vasculares	frecuentes	sofoco vasodilatación** hipertensión**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuentes	tos** disnea**
	poco frecuentes	depresión respiratoria bostezo
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	estreñimiento náuseas vómitos diarrea, dolor abdominal trastorno gastrointestinal** trastorno dental**
	poco frecuentes	boca seca dispepsia flatulencia rectorragia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	hiperhidrosis
	poco frecuentes	sudor frío piel seca erupción cutánea lesión cutánea equimosis*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes	dolor de huesos** mialgia***
	poco frecuentes	espasmos musculares molestias en las extremidades dolor musculoesquelético dolor en el cuello dolor en las extremidades síndrome de la articulación temporomandibular artralgia***
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	retardo miccional urgencia miccional polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuentes	dismenorrea disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	fatiga escalofríos astenia dolor hematoma en el lugar del implante* dolor en el lugar del implante* prurito en el lugar del implante* hemorragia en el lugar del implante* eritema en el lugar del implante* cicatriz en el lugar del implante*

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		dolor en el pecho** malestar general*** síndrome de abstinencia ***
	poco frecuentes	edema periférico molestias edema facial sensación de frío pirexia hinchazón edema en el lugar del implante* reacción en el lugar del implante* expulsión del implante* alteración de la cicatrización* parestesia en el lugar del implante* erupción cutánea en el lugar del implante* formación de cicatrices*
Exploraciones complementarias	frecuentes	aumento de alanina aminotransferasa
	poco frecuentes	aumento de aspartato aminotransferasa disminución de peso aumento de lactato deshidrogenasa en sangre aumento de gamma-glutamyl transferasa aumento de peso disminución de fosfatasa alcalina en sangre aumento de amilasa aumento de bicarbonato en sangre aumento de bilirrubina en sangre disminución de colesterol en sangre aumento de glucosa en sangre disminución del hematocrito disminución de hemoglobina aumento de lipasa disminución del recuento de linfocitos aumento de hemoglobina corpuscular media aumento del volumen corpuscular medio aumento del recuento de monocitos aumento del recuento de neutrófilos disminución del recuento de plaquetas disminución de la cifra de eritrocitos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes	dolor por el procedimiento* reacción en el lugar del procedimiento*
	poco frecuentes	complicaciones después del procedimiento (*) contusiones (*) dehiscencia de la herida* migración del implante*** rotura del implante***

* Reacción adversa al medicamento en el lugar del implante

(*) Se observa como reacción adversa al medicamento en el lugar del implante y fuera del mismo

** Notificado con otro medicamento autorizado a base de buprenorfina solamente

*** Solo datos poscomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Riesgo de complicaciones graves de la inserción y extracción de implantes

Las complicaciones raras pero graves, incluyendo la lesión nerviosa y la migración con resultado de embolia y muerte, pueden ser consecuencia de la inserción incorrecta de implantes (ver sección 4.4). En el contexto poscomercialización, se notificaron 2 casos en los que los implantes habían migrado localmente desde el lugar de inserción. En 3 pacientes tratados en estudios clínicos, y en 1 paciente tratado durante la fase de poscomercialización, los implantes o sus fragmentos no pudieron ser localizados y, por lo tanto, no fueron extraídos al final del tratamiento. En los estudios clínicos y en los datos poscomercialización se observaron 7 casos de rotura de implantes con importancia clínica (es decir, rotura asociada a una reacción adversa).

Riesgo de expulsión

Las inserciones incorrectas o las infecciones pueden provocar la protrusión o expulsión del implante. En los estudios clínicos con Sixmo se notificaron pocos casos de protrusión o expulsión de implantes, atribuidos principalmente a una técnica de inserción incorrecta (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de la sobredosis aguda de buprenorfina incluyen pupilas puntiformes, sedación, hipotensión, depresión respiratoria y muerte.

Tratamiento

Las prioridades son el restablecimiento de una vía aérea permeable y protegida y la instauración de ventilación asistida, si es necesario. Se deben emplear medidas de apoyo (incluyendo oxígeno, vasopresores) para el manejo del shock circulatorio y el edema pulmonar, según se indique. El paro cardíaco o las arritmias requerirán técnicas avanzadas de soporte vital.

El antagonista opiáceo naloxona es un antídoto específico para la depresión respiratoria resultante de la sobredosis de opioides. La naloxona puede ser útil para el manejo de la sobredosis de buprenorfina. Es posible que se necesiten dosis más altas de lo normal y una administración repetida.

Los profesionales sanitarios deben considerar el papel y la contribución potencial de la buprenorfina cuando se administra junto con otros depresores del SNC, inhibidores del CYP3A4, otros opioides y en casos de insuficiencia hepática a la hora de determinar si los implantes deben ser extraídos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, Fármacos usados en la dependencia a opioides, código ATC: N07BC01

Mecanismo de acción

La buprenorfina es un agonista/antagonista parcial de opioides que se une a los receptores μ (μ) y κ (κ) del cerebro. Su actividad en el tratamiento de mantenimiento de opioides se atribuye a sus propiedades lentamente reversibles en los receptores μ que, durante un período prolongado, minimizan la necesidad de utilizar otros opioides.

Durante los estudios farmacológicos clínicos en pacientes dependientes de opioides, la buprenorfina muestra efectos techo en una serie de parámetros de farmacodinámica y de seguridad. Posee un intervalo terapéutico relativamente amplio como consecuencia de sus propiedades de agonista/antagonista parcial, que atenúa la supresión de la función cardiovascular y respiratoria.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y eficacia de los implantes de buprenorfina fueron investigadas en 3 estudios clínicos doble ciego en fase 3 en los que 309 pacientes en total fueron tratados con Sixmo durante un máximo de 6 meses (1 ciclo de implantes). De estos 309 pacientes, 107 fueron tratados durante 6 meses más en estudios de prolongación (es decir, durante 2 ciclos de implantes).

La demostración de la eficacia se basa principalmente en el estudio PRO-814, un estudio en fase 3 aleatorizado, doble ciego y con tratamiento activo en pacientes adultos que cumplieron con los criterios de la DSM-IV-TR para la dependencia de opioides y que fueron estabilizados clínicamente con buprenorfina sublingual. En este estudio, aproximadamente el 75 % de los pacientes comunicaron opioides recibidos con receta como el opioide primario de abuso, y el 21 % de los pacientes refirieron a la heroína como opiáceo primario de abuso. El tiempo de implantación fue de 24 semanas. El estudio incluyó a 84 pacientes en el grupo Sixmo y a 89 pacientes en el grupo de la buprenorfina sublingual, con una mediana de edad (intervalo) de 36 (21 a 63) años y de 37 (22 a 64) años en los grupos de Sixmo y de buprenorfina sublingual, respectivamente. En este estudio doble ciego y con doble simulación, los pacientes mantenidos con dosis de buprenorfina sublingual de 8 mg/día o menos fueron transferidos a 4 implantes Sixmo (y placebo sublingual diario), o a buprenorfina sublingual de 8 mg/día o menos (y 4 implantes placebo). La variable primaria fue la proporción de respondedores, definidos como pacientes que no presentaban más de 2 de 6 meses pruebas de uso ilícito de opioides basadas en una combinación de resultados de orina y de autoevaluación. Se consideró que este criterio de valoración poseía relevancia clínica para la indicación específica. Sixmo demostró ser no inferior a la buprenorfina sublingual, siendo la proporción de respondedores del 87,6 % para la buprenorfina sublingual y del 96,4 % para el grupo Sixmo. Además, después de establecer la no inferioridad, se examinó y estableció la superioridad de Sixmo sobre la buprenorfina sublingual ($p=0,034$). La permanencia en tratamiento fue alta, con un 96,4 % de los pacientes de Sixmo y un 94,4 % de los pacientes de buprenorfina sublingual que completaron el estudio.

Dos estudios adicionales aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en fase 3 proporcionan datos que respaldan la eficacia y la farmacocinética (estudios PRO-805 y PRO-806). En ambos estudios, los pacientes adultos con dependencia a opioides que se incorporaron por primera vez al tratamiento con buprenorfina fueron tratados durante 24 semanas con 4 implantes Sixmo o 4 implantes placebo. Los pacientes no tratados adecuadamente con la dosis de 4 implantes podrían recibir un quinto implante. El estudio PRO-806 incluyó un grupo de comparación abierto con buprenorfina sublingual (12 a 16 mg/día). A los pacientes de todos los grupos se les permitió usar buprenorfina sublingual suplementaria para controlar los posibles síntomas/ansias por abstinencia de acuerdo con unos criterios preestablecidos.

Las características de los pacientes de estos estudios se muestran a continuación.

Tabla 2: Características de los pacientes de los estudios PRO-805 y PRO-806

	Estudio PRO-805		Estudio PRO-806		
	Sixmo n = 108	Placebo n = 55	Sixmo n = 114	Placebo n = 54	buprenorfina sublingual n = 119
Mediana de edad (intervalo), años	33 (19 - 62)	39 (20 - 61)	36 (19 - 60)	33 (19 - 59)	32 (18 - 60)
Opiáceo primario de abuso, n (%)					
Heroína	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Opioides con receta	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)

* Para 1 paciente (0,8%) el opiáceo primario de abuso fue “otro”.

El criterio de valoración principal de la eficacia en ambos estudios fue la función de distribución acumulada (FDA) del porcentaje de muestras de orina negativas para opioides ilícitos (evaluado mediante la toxicología urinaria determinada tres veces por semana y el uso de opioides comunicado por los pacientes).

En el estudio PRO-805, el criterio de valoración principal fue la FDA del porcentaje de muestras de orina negativas para opioides ilícitos durante las semanas 1 a 16, mientras que la FDA durante las semanas 17 a 24 fue evaluada como criterio de valoración secundario.

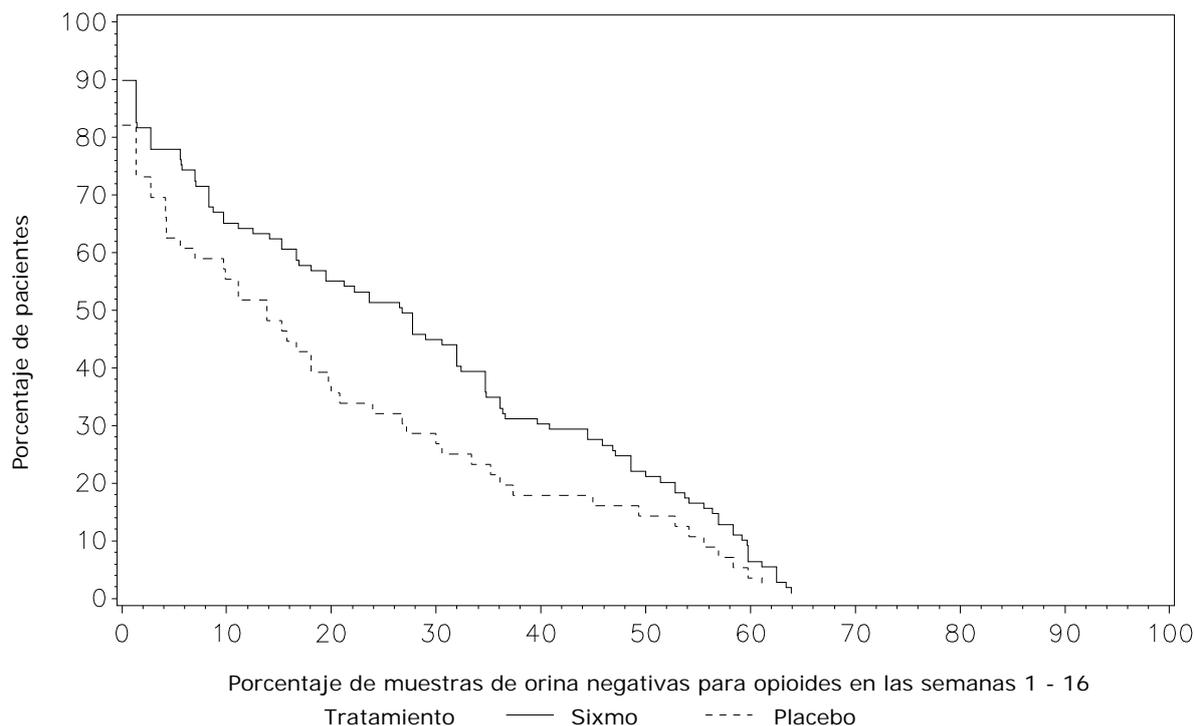
Tabla 3: Porcentaje de muestras de orina negativas para opioides durante las semanas 1 a 16 y 17 a 24, estudio PRO-805 (ITT)

Porcentaje de resultados negativos	Sixmo n = 108	Placebo n = 55
Semanas 1 a 16		
Media (EE)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
IC de la media	34,18, 46,68	20,33, 36,26
Mediana (intervalo)	40,7 (0, 98)	20,8 (0, 92)
Semanas 17 a 24		
Media (EE)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
IC de la media	22,41, 35,66	4,33, 17,12
Mediana (intervalo)	4,4 (0, 100)	0,0 (0, 92)

CI=intervalo de confianza, ITT=intención de tratar, n=número de sujetos, EE=error estándar

En el análisis de la FAD (semanas 1 a 16), se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos ($p = 0,0361$), a favor de Sixmo.

Figura 1: Función de distribución acumulada del porcentaje de muestras de orina negativas para opioides en las semanas 1 a 16, estudio PRO-805 (ITT)



ITT=intención de tratar

La buprenorfina no se incluyó en los análisis toxicológicos en orina.

El estudio PRO-806 tenía dos criterios de valoración coprimordiales, que fueron la FAD del porcentaje de muestras de orina que fueron negativas para opioides ilícitos durante las semanas 1 a 24 en los grupos Sixmo y placebo (coprimordial 1), y la FAD del porcentaje de muestras de orina que fueron negativas para opioides ilícitos durante las semanas 1 a 24 en los grupos Sixmo y placebo, imputándose según los datos de drogas ilícitas facilitados por los pacientes (coprimordial 2).

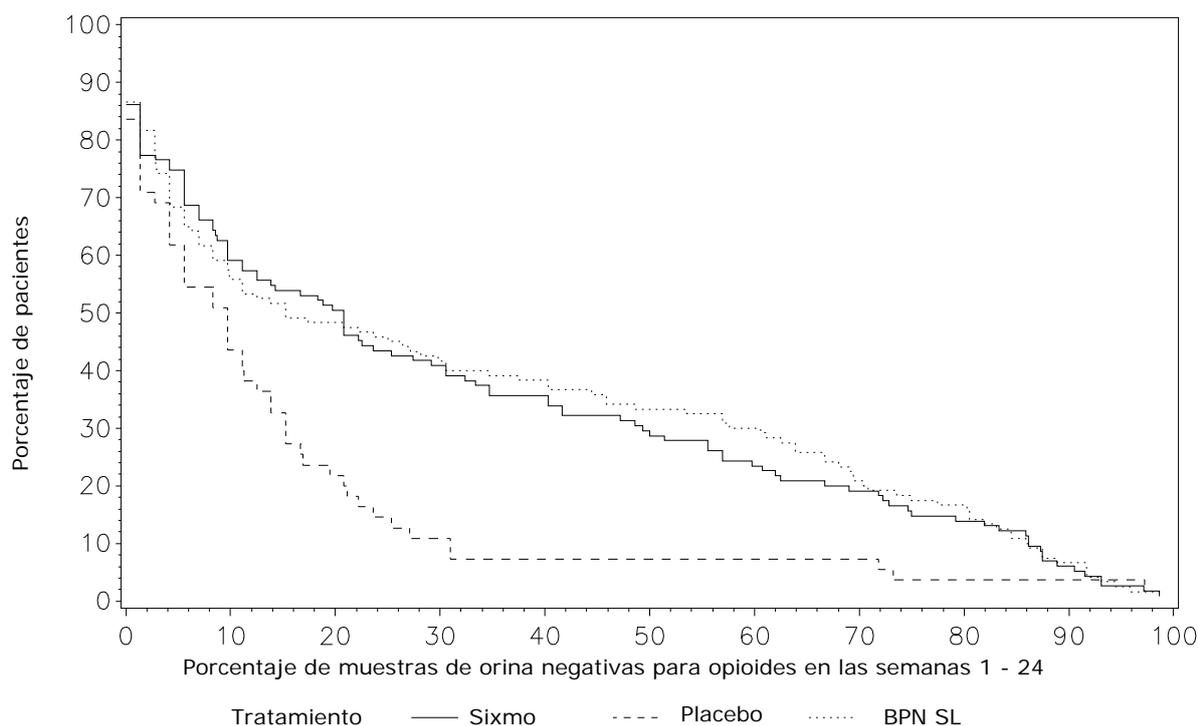
Tabla 4: Porcentaje de muestras de orina negativas para opioides durante las semanas 1 a 24, estudio PRO-806 (ITT)

Porcentaje de resultados negativos	Sixmo n = 114	Placebo n = 54	Buprenorfina sublingual n = 119
Media (EE)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
IC de la media	25,33, 37,09	8,27, 18,55	27,33, 39,62
Mediana (intervalo)	20,28 (0,0, 98,6)	9,03 (0,0, 97,3)	16,33 (0,0, 98,6)

CI=intervalo de confianza, ITT=intención de tratar, n=número de sujetos, EE=error estándar

En el análisis de la FAD (criterio de valoración coprimordial 1), se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos ($p < 0,0001$), a favor de Sixmo.

Figura 2: Función de distribución acumulada del porcentaje de muestras de orina negativas para opioides en las semanas 1 a 24 (criterio de valoración coprincipal 1), estudio PRO-806 (población ITT)



ITT=intención de tratar, BPN SL = buprenorfina sublingual
 La buprenorfina no se incluyó en los análisis toxicológicos en orina.

Los resultados de la FAD para el criterio de valoración coprincipal 2 fueron fundamentalmente los mismos que para el criterio de valoración 1 ($p < 0,0001$).

Un criterio de valoración secundario clave en el estudio PRO-806 fue la diferencia en las proporciones de las muestras de orina que resultaron negativas para los opioides durante 24 semanas para Sixmo en comparación con la buprenorfina sublingual. A pesar del uso de un grupo de comparación abierto, este criterio de valoración se considera robusto, ya que se basa en la toxicología de la orina. En este análisis, el porcentaje de orina negativa a opioides en el grupo de buprenorfina sublingual fue muy similar a los resultados obtenidos en el grupo de Sixmo (33 % frente a 31 %), y se demostró la no inferioridad de Sixmo con respecto a la buprenorfina sublingual.

En los estudios PRO-805 y PRO-806, el 62,0 % y el 39,5 % respectivamente de los sujetos tratados con Sixmo necesitaron buprenorfina SL suplementaria. Las dosis medias por semana en los sujetos tratados con Sixmo en los estudios PRO-805 y PRO-806 fueron de 5,16 mg y 3,16 mg, con una media relativamente baja de días de uso por semana de 0,45 y 0,31, respectivamente. En ambos estudios, la proporción de sujetos que requirieron BPN SL suplementaria fue significativamente mayor en el grupo placebo que en el grupo de Sixmo (90,9 % y 66,7 % de los sujetos, con un promedio de días de uso por semana de 2,17 y 1,27, en el estudio PRO-805 y PRO-806, respectivamente).

La permanencia en tratamiento fue alta en los grupos de Sixmo, con un 65,7 % y un 64,0 % de los pacientes que completaron los estudios PRO-805 y PRO-806, respectivamente.

La mayoría de los pacientes (alrededor del 80 %) en ambos estudios fueron tratados suficientemente con 4 implantes; y alrededor del 20 % de los pacientes requirieron un aumento de la dosis con un quinto implante.

En un subgrupo de pacientes, los implantes Sixmo se rompieron durante la extracción del implante. Las tasas de rotura disminuyeron en los estudios que utilizaron la técnica y la formación actuales. Generalmente, el investigador no percibía la rotura como una preocupación de seguridad para el paciente.

Tabla 5: Rotura de implantes en estudios de Sixmo doble ciego en fase 3

	Técnica y formación actuales		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo n = 99	Sixmo n = 78	Sixmo n = 82
Número (%) de implantes rotos	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
Número (%) de pacientes con implantes rotos	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

n=número de pacientes para los que se dispone de datos.

Población diferente a la raza blanca

La experiencia clínica con Sixmo en pacientes que no son de raza blanca es actualmente limitada.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Sixmo en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia a opioides (ver sección 4.2).

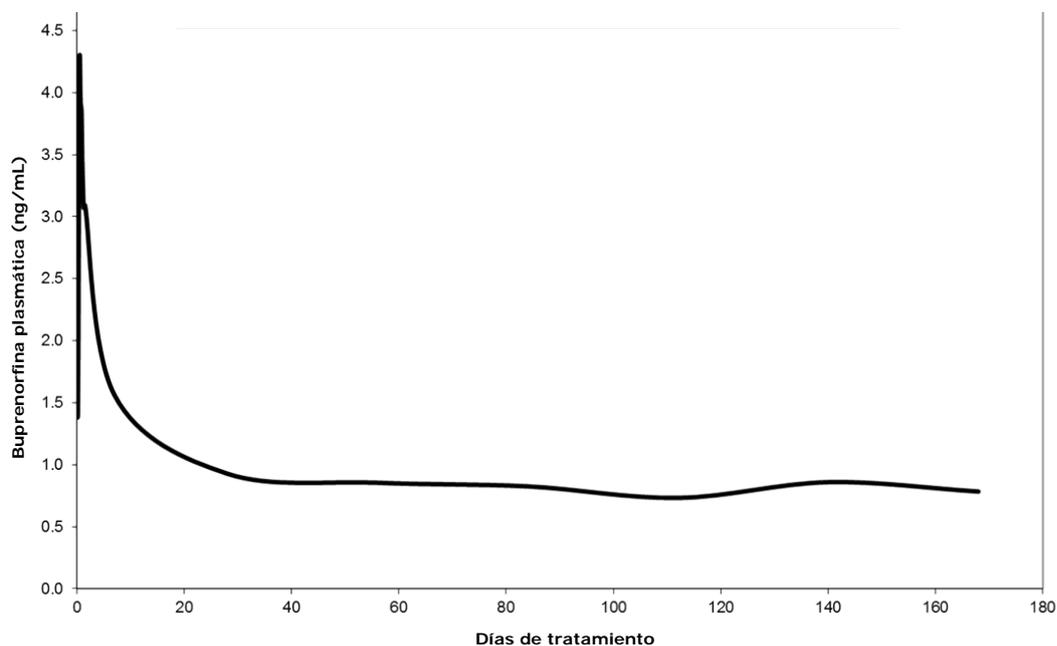
5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de Sixmo se evaluó en pacientes dependientes de opioides tratados con Sixmo en los estudios TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 y PRO-811. Antes de incorporarse a los estudios agudos PRO-805, PRO-806, PRO-810 y TTP-400-02-01, los pacientes eran adultos que no había recibido tratamiento previo, con dependencia a opioides de moderada a grave. En la mayoría de los pacientes, la heroína era el opiáceo principal de consumo. Después de la inserción del implante Sixmo, se observó un pico inicial de buprenorfina y la mediana de T_{max} ocurrió a las 12 horas después de la inserción. Después del pico inicial de buprenorfina, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina disminuyeron lentamente y las concentraciones de buprenorfina en plasma en estado estacionario se alcanzaron aproximadamente en la cuarta semana. Las concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina en estado estacionario fueron consistentes en todos los estudios clínicos, siendo de aproximadamente 0,5 a 1 ng/ml (con la dosis de 4 implantes), y se mantuvieron durante aproximadamente 20 semanas (de la semana 4 a la semana 24) en un período de tratamiento de 24 semanas. En estado estacionario, también se registró una pequeña disminución en las concentraciones de buprenorfina entre la semana 4 y la semana 24. En general, las concentraciones fueron comparables a la concentración mínima de buprenorfina de 8 mg por día de buprenorfina sublingual.

En la figura 3 se ilustran las concentraciones de buprenorfina plasmática después de insertar Sixmo. Las concentraciones plasmáticas medias de buprenorfina hasta el día 28 se basan en datos del estudio de biodisponibilidad relativa PRO-810 (con un muestreo intensivo de farmacocinética), mientras que las concentraciones después del día 28 se basan en datos agrupados de los estudios PRO-805, PRO-806, PRO-807 y PRO-811.

Figura 3: Concentraciones plasmáticas de buprenorfina después de la inserción de Sixmo (las concentraciones hasta el día 28 se basan en el estudio PRO-810, mientras que las concentraciones después del día 28 se basan en los estudios PRO-805, PRO-806, PRO-807 y PRO-811).



Distribución

La buprenorfina se une en aproximadamente un 96 % a las proteínas, principalmente a las globulinas alfa y beta.

Biotransformación

La buprenorfina sufre la N-dealquilación de su principal metabolito farmacológicamente activo, la norbuprenorfina, y su posterior glucuronización. La formación de norbuprenorfina inicialmente se observó que la producía el CYP3A4; estudios posteriores también demostraron la participación del CYP2C8. Tanto la buprenorfina como la norbuprenorfina pueden sufrir además una glucuronidación catalizada por UDP-glucuronosiltransferasas.

Eliminación

Un estudio de equilibrio de masas con buprenorfina demostró la recuperación completa del compuesto radiomarcado en orina (30 %) y heces (69 %) recogidas hasta 11 días después de la dosis. Casi toda la dosis se correspondió a buprenorfina, norbuprenorfina y dos metabolitos de la buprenorfina no identificados. En la orina, la mayor parte de la buprenorfina y la norbuprenorfina estaba conjugada (buprenorfina: 1 % libre y 9,4 % conjugada; norbuprenorfina: 2,7 % libre y 11 % conjugada). En las heces, casi toda la buprenorfina y la norbuprenorfina estaban en forma libre (buprenorfina: 33 % libre y 5 % conjugada; norbuprenorfina: 21 % libre y 2 % conjugada).

La buprenorfina tiene una semivida de eliminación en plasma que oscila entre 24 y 48 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han estudiado los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Sixmo. La buprenorfina se metaboliza ampliamente en el hígado y se halló un aumento en los niveles plasmáticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Sixmo está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

La eliminación renal desempeña un papel relativamente pequeño (aproximadamente el 30 %) en la eliminación general de la buprenorfina y las concentraciones plasmáticas de buprenorfina no aumentaron en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis de Sixmo en los pacientes con insuficiencia renal.

Personas de edad avanzada

Los estudios clínicos con Sixmo no incluyeron pacientes mayores de 65 años, por lo que no se recomienda el uso del medicamento en esta población. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la buprenorfina en pacientes mayores de 65 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Una serie de pruebas estándar de genotoxicidad realizadas con fragmentos de Sixmo y de implantes de etilvinilacetato (EVA) con placebo fue negativa. Los datos de la literatura científica no indicaron propiedades genotóxicas de la buprenorfina.

No existe sospecha de carcinogenicidad basada en el uso clínico de la buprenorfina.

No se dispone de información publicada relativa a un posible efecto de la buprenorfina sobre la fertilidad masculina o femenina. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción.

Cuando las ratas preñadas eran expuestas a la buprenorfina a través de minibombas osmóticas a partir del séptimo día de gestación, el consumo de alimentos y agua de la madre se redujo en los días 7 a 20 de la gestación. El índice de mortalidad aumentó significativamente en los grupos de buprenorfina. Hubo una mayor ocurrencia de reabsorciones y un aumento en el número de mortinatos. Las crías nacidas tendían a pesar menos el primer día postnatal en comparación con los controles. Las crías expuestas a la buprenorfina sólo durante el período prenatal presentaban un peso corporal similar al de los controles durante las tres primeras semanas después del nacimiento. Sin embargo, las crías expuestas a opioides mostraron una reducción significativa del peso corporal después del nacimiento. La exposición materna a la buprenorfina aumentó la mortalidad perinatal y causó un retraso en algunos hitos de desarrollo en ratas neonatales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Copolímero de etileno-acetato de vinilo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada implante está envasado individualmente en un sobre laminado hecho de lámina despegable de PET/LDPE/Aluminio/LDPE.

Kit de implantes: 4 implantes con 1 aplicador

6.6 Precauciones especiales de eliminación

El implante extraído contiene una cantidad significativa de buprenorfina residual.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A,

Strada Statale 67, Loc. Granatieri

50018 Scandicci (Firenze)

Italia

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1369/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2019

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Sixmo en cada Estado Miembro (EM), el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del material instructivo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente (ANC).

El TAC deberá asegurarse de que en cada EM en el que se comercialice Sixmo, todos los médicos que se prevea que inserten/extraigan el implante subcutáneo Sixmo reciban un programa de formación con la finalidad de prevenir/reducir el riesgo importante identificado de protrusión/expulsión (espontánea) del implante y los posibles riesgos importantes de lesión de nervios o vasos sanguíneos durante el procedimiento de inserción/extracción y de (luxación y) desplazamiento/falta (parcial) del implante.

El programa de formación para médicos, proporcionado junto con la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP), debe incluir diapositivas de presentación y una descripción detallada, cara a cara y paso a paso y una demostración en directo de la intervención quirúrgica para la inserción y la extracción de Sixmo. También se debe informar a los médicos de los riesgos y complicaciones de esta intervención (es decir, desplazamiento, protrusión y expulsión del implante y lesión nerviosa).

El TAC deberá asegurarse de que en cada EM en el que se comercialice Sixmo, cada paciente al que se prescriba este implante subcutáneo reciba del médico responsable el prospecto y una tarjeta de alerta del paciente (de bolsillo) para que los lleven consigo en todo momento durante el tratamiento con Sixmo y para que se los enseñen a otros profesionales sanitarios antes de recibir cualquier tratamiento médico/intervención. La tarjeta de alerta del paciente debe indicar:

- que el titular de la tarjeta está utilizando Sixmo (tratamiento para la dependencia de opioides compuesto solo de buprenorfina mediante un implante subcutáneo localizado en la cara interna del brazo);
 - fecha(s) de inserción del implante y de extracción a los seis meses;
 - nombre e información de contacto del médico responsable;
 - problemas de seguridad asociados al tratamiento con Sixmo (es decir, posibles interacciones potencialmente mortales con otros tratamientos concomitantes).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
MOLTeNI-2019-01 - Estudio de cohortes retrospectivo y prospectivo, observacional (no intervencionista) y posautorización de la seguridad para evaluar la incidencia de roturas y de complicaciones de la inserción/extracción de los implantes de buprenorfina (Sixmo) en la práctica clínica habitual	Q4 2026

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior (kit)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sixmo 74,2 mg implante
buprenorfina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada implante contiene hidrocloreuro de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene copolímero de etileno-acetato de vinilo

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Implante

4 implantes
1 aplicador desechable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1369/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Sobre

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sixmo 74,2 mg implante
buprenorfina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada implante contiene hidrocloreuro de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene copolímero de etileno-acetato de vinilo

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 implante

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1369/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

TARJETA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Tarjeta de Alerta al Paciente

- El titular de esta tarjeta está utilizando un tratamiento para la dependencia de opioides compuesto solo de buprenorfina llamado Sixmo.
- Los implantes se encuentran bajo la piel, en la cara interna del brazo.
- Siempre lleve esta tarjeta con usted mientras esté en tratamiento.
- Presente esta tarjeta a su médico, dentista o cirujano antes de cualquier tratamiento médico o intervención quirúrgica.
- Póngase en contacto con su médico si experimenta cualquier síntoma inusual, tal como problemas para respirar, traumatismo en la cabeza o aumento de la presión en la cabeza.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sixmo 74,2 mg implante
buprenorfina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti
Contacto del representante local

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Médico responsable (nombre / datos de contacto):

Nombre del paciente:

INFORMACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Fecha de inserción:

Fecha de retirada a los 6 meses:

Localización del implante: (parte superior del brazo: izquierdo/derecho)

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Cada implante contiene hidrocloreuro de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Sixmo 74,2 mg implante buprenorfina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Sixmo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sixmo
3. Cómo usar Sixmo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sixmo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sixmo y para qué se utiliza

Sixmo contiene el principio activo buprenorfina, que es un tipo de medicamento opiáceo. Se utiliza para tratar la dependencia a los opioides en adultos que también reciben apoyo médico, social y psicológico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sixmo

No use Sixmo si es:

- alérgico a la buprenorfina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene problemas respiratorios graves
- tienen una función hepática severamente reducida
- padece alcoholismo agudo o delirio alcohólico causado por la abstinencia del alcohol
- está usando naltrexona o nalmeveno para tratar la dependencia al alcohol o a los opioides
- tiene antecedentes de producción excesiva de tejido durante la cicatrización de las heridas

A los pacientes que no pueden ser examinados usando una técnica de imagen por resonancia magnética (RM) no se les debe permitir recibir Sixmo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Sixmo si tiene:

- asma u otros problemas respiratorios
- problemas hepáticos leves o moderados
- deterioro de la función renal

- traumatismo de cabeza u otras circunstancias en las que la presión en la cabeza puede aumentar, ya que los opioides pueden causar un aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal)
 - antecedentes de convulsiones
 - presión arterial baja
 - agrandamiento de la próstata o estrechamiento de la uretra
 - tiroides hipoactiva
 - reducción de la función de las glándulas suprarrenales, como la enfermedad de Addison
 - funcionamiento anormal de las vías biliares
 - debilidad general y mala salud, o es una persona de edad avanzada
 - antecedentes de enfermedades del tejido conectivo como la esclerodermia, ya que esto puede dificultar la retirada de los implantes
 - antecedentes de infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)
 - depresión u otras enfermedades que se tratan con antidepresivos.
- El uso de estos medicamentos junto con Sixmo puede provocar síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver «Uso de Sixmo con otros medicamentos»).

Aspectos importantes a considerar durante el tratamiento:

- Puede aparecer **somnolencia** especialmente en la primera semana después de la inserción. Ver “Conducción y uso de máquinas”.
 - Su médico debe examinar el **lugar de inserción** para detectar infecciones y problemas en la herida:
 - una semana después de la inserción del implante y
 - al menos una vez al mes a partir de entonces
 - Puede producirse una **infección en el lugar de la inserción o extracción** del implante. Tocar excesivamente los implantes o el lugar de inserción poco después de la inserción puede aumentar la posibilidad de infección. Informe a su médico inmediatamente si aparece cualquier signo de infección (como enrojecimiento o inflamación) en el lugar de la inserción o extracción.
 - Si se inserta incorrectamente o como consecuencia de una infección, **un implante puede sobresalir** del brazo después de su inserción. Si esto sucede, no intente retirarlo usted mismo, ya que esto puede ser muy peligroso, y póngase en contacto inmediatamente con su médico.
 - Si **un implante se sale** después de la inserción, siga los siguientes pasos:
 - Pida una cita con el médico que le insertó el implante tan pronto como sea posible.
 - Coloque el implante en un tarro de vidrio con tapa. Guárdelo de forma segura fuera del alcance de otras personas, especialmente de los niños. Llévelo al médico que le insertó el implante para que determine si todo el implante ha sido expulsado.
Tenga en cuenta que la buprenorfina puede causar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal (falta de aliento o interrupción de la respiración) en los niños que se expongan a ella accidentalmente.
 - El médico le vigilará hasta que se reemplace el implante para evaluar los síntomas de abstinencia.
 - **Evite desplazar los implantes** debajo de la piel o aumentar mucho de peso después de la inserción de Sixmo, ya que esto puede dificultar la localización de los implantes.
 - **Uso indebido y abuso:** si se abusa de la buprenorfina puede producirse una sobredosis con resultado de muerte. Este riesgo aumenta cuando además se consume alcohol u otras sustancias.
 - Este medicamento puede causar **dependencia**, pero a un nivel más bajo que otras sustancias como la morfina. Si interrumpe el tratamiento con Sixmo, su médico le vigilará para detectar **síntomas de abstinencia** (tales como sudoración y sensación de calor y frío).
 - Se han comunicado varios casos de muerte por **depresión respiratoria** mientras se recibía buprenorfina. Esto ocurre, en particular, cuando se consume adicionalmente alcohol, otros opioides o ciertos medicamentos que calman, inducen el sueño o relajan los músculos. La buprenorfina puede causar problemas respiratorios mortales en personas o niños no dependientes.
- Sixmo se debe utilizar con precaución en pacientes con asma u otros problemas respiratorios.

- Se ha comunicado **daño hepático**, incluyendo insuficiencia hepática, cuando se usaba buprenorfina. Esto puede estar relacionado con la reducción de la función hepática existente y el uso continuo de drogas inyectables. Si se sospecha que existen problemas hepáticos, su médico le realizará pruebas para decidir si se debe suspender el tratamiento.
- Durante el uso de Sixmo, pueden surgir situaciones en las que necesite un **tratamiento para el dolor** agudo o **anestesia**. Consulte a su médico o farmacéutico en estos casos.
- Las sustancias como la buprenorfina pueden causar **pupilas puntiformes, cambiar el estado de consciencia** o cambiar la forma en que **siente el dolor**.
- Las sustancias como la buprenorfina pueden causar una caída repentina **de la presión arterial**, causando mareos al levantarse rápidamente.

Niños y adolescentes

Sixmo no está recomendado para niños menores de 18 años.

Pacientes mayores de 65 años

Sixmo no se recomienda para mayores de 65 años.

Otros medicamentos y Sixmo

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No use este medicamento e informe a su médico si está usando medicamentos para tratar la adicción tales como:

- naltrexona
 - nalmeveno
- Pueden bloquear los efectos de la buprenorfina y provocar un inicio repentino de síntomas de abstinencia prolongados e intensos (ver también sección 2 “No use Sixmo si”).

Informe a su médico durante el tratamiento con Sixmo antes de usar:

- benzodiazepinas (se usan para calmar, inducir el sueño o relajar los músculos). Esta combinación puede provocar la muerte por depresión respiratoria. Por lo tanto, utilice estos medicamentos durante el tratamiento Sixmo solo bajo consejo médico y en la dosis prescrita.
- gabapentinoides (se usan para tratar la epilepsia o el dolor neuropático): gabapentina o pregabalina. Tomar una cantidad excesiva de un gabapentinoide puede causar la muerte porque ambos medicamentos pueden provocar una respiración muy lenta y superficial (depresión respiratoria). Debe usar la dosis que su médico le haya recetado.
- otros medicamentos que pueden hacer que se sienta somnoliento, reducen el estado de alerta y hacen que la conducción y el uso de máquinas sean peligrosos:
 - otros opioides como la metadona, ciertos analgésicos y supresores de la tos
 - antidepressivos (se usan para tratar las depresiones)
 - antihistamínicos (se usan para tratar las reacciones alérgicas, los trastornos del sueño y los resfriados o para prevenir y tratar la náusea y el vómito)
 - barbitúricos (se usan para tratar la epilepsia o para sedar), como fenobarbital o secobarbital
 - ciertos ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas (se usan para tratar la ansiedad)
 - neurolepticos (se usan para tratar los trastornos mentales o de ansiedad, con efectos sedantes)
 - clonidina (un medicamento que se usa para tratar la presión arterial alta y la presión ocular alta)
- analgésicos opioides, como la morfina. Estos medicamentos pueden no funcionar adecuadamente si se toman junto con Sixmo y pueden aumentar el riesgo de sobredosis.
- medicamentos que pueden aumentar los efectos de este medicamento:

- antirretrovirales (se usan para tratar las infecciones por el VIH) como ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir
- ciertos antifúngicos (se usan para tratar las infecciones fúngicas, como la candidiasis bucal) como ketoconazol, itraconazol, fluconazol
- antibióticos macrólidos (se usan para tratar infecciones bacterianas) como claritromicina, eritromicina, troleandomicina
- nefazodona (un medicamento para tratar la depresión)
- medicamentos para tratar la presión arterial alta y trastornos cardíacos como verapamilo, diltiazem, amiodarona
- aprepitant (un medicamento para prevenir las náuseas y los vómitos)
- inhibidores de la monoaminoxidasa (se usan para tratar la depresión o la enfermedad de Parkinson) como fenelzina, isocarboxazida, iproniazida y tranilcipromina
- medicamentos que pueden reducir los efectos de este medicamento:
 - medicamentos para tratar la epilepsia y otras enfermedades como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
 - rifampicina (un medicamento para tratar la tuberculosis u otras infecciones)
- antidepresivos como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina. Estos medicamentos pueden interactuar con Sixmo y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, alucinaciones, coma, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38 °C. Póngase en contacto con su médico si sufre estos síntomas.

Uso de Sixmo con alimentos, bebidas y alcohol

- No beba alcohol durante el tratamiento con Sixmo, ya que aumenta el efecto sedante (ver también sección 2 “Aspectos importantes a considerar durante el tratamiento”).
- Evite el zumo de pomelo para prevenir posibles efectos secundarios.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- **embarazo**
Sixmo no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.
Cuando se usa durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, la buprenorfina puede causar síntomas de abstinencia, incluyendo problemas respiratorios, en el recién nacido, que pueden aparecer varios días después del nacimiento.
- **lactancia**
No amamante durante el tratamiento Sixmo, ya que la buprenorfina pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La buprenorfina puede reducir la capacidad de conducir y utilizar máquinas, especialmente durante las primeras 24 a 48 horas y hasta una semana después de la inserción del implante. Puede sentirse mareado, somnoliento y menos alerta.

No conduzca ni realice actividades peligrosas hasta que esté seguro de que Sixmo no reduce sus capacidades en dichas actividades.

3. Cómo usar Sixmo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Los implantes Sixmo deben ser insertados, extraídos y los pacientes vigilados por un profesional sanitario familiarizado con el procedimiento, con experiencia en el manejo de la adicción a los opioides.

Antes de administrar implantes Sixmo

Usted debe tomar una dosis estable de buprenorfina de entre 2 y 8 mg al día, administrada debajo de la lengua. Esto debe haberse cumplido durante al menos 30 días y debe haber sido decidido por su médico.

La buprenorfina administrada debajo de la lengua se interrumpirá de 12 a 24 horas antes de la inserción de los implantes Sixmo.

Tratamiento con implantes Sixmo

Cada dosis consiste en **4 implantes**.

Antes de insertar Sixmo, su médico le administrará un anestésico local para adormecer la zona. Los implantes se insertan debajo de la piel en la cara interna del brazo.

Después de la inserción de los implantes, el médico aplicará una gasa estéril con un vendaje compresivo para minimizar los moretones. Puede retirarse el vendaje compresivo después de 24 horas y el apósito adhesivo después de cinco días. Aplique una compresa de hielo en el brazo durante 40 minutos cada dos horas durante las primeras 24 horas, y luego según sea necesario.

Su médico también le dará una Tarjeta de Alerta al Paciente que indicará

- el lugar y fecha de la inserción
- la fecha límite en la que debe extraerse el implante

Guarde esta tarjeta en un lugar seguro, ya que la información de la tarjeta puede facilitar su extracción.

Su médico examinará el lugar de inserción una semana después de la inserción del implante y, como mínimo, una vez al mes a partir de entonces, para detectar signos:

- de infección o cualquier problema con la cicatrización de la herida
- que indiquen que el implante se está saliendo de la piel

Por favor, asista a todas estas citas necesarias. Informe a su médico inmediatamente si cree que tiene una infección en el lugar del implante o si el implante comienza a salirse.

Si usted siente la necesidad de dosis adicionales de buprenorfina, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Extracción de implantes Sixmo

Los implantes Sixmo están diseñados para que queden colocados durante **6 meses** y proporcionen un suministro continuo de buprenorfina. El médico los retira al final del sexto mes.

Los implantes sólo deben ser extraídos por un médico que esté familiarizado con el procedimiento. Si los implantes no pueden ser localizados, el médico puede usar un ecógrafo o un tipo de escáner llamado de resonancia magnética (RM).

Después de extraer el implante, el médico aplicará una gasa estéril con un vendaje compresivo para minimizar los moretones. Puede retirarse el vendaje compresivo después de 24 horas y el apósito adhesivo después de cinco días. Aplique una compresa de hielo en el brazo durante 40 minutos cada dos horas durante las primeras 24 horas, y luego según sea necesario.

Retratamiento con implantes Sixmo

Al finalizar el primer período de tratamiento de 6 meses, se puede colocar un nuevo juego de implantes Sixmo después de la extracción de los implantes antiguos, preferiblemente el mismo día. Se insertarán implantes nuevos en el otro brazo.

Si no se inserta otro juego de implantes el mismo día que se extrae el juego anterior:
Se recomienda una dosis de entre 2 y 8 mg de buprenorfina al día, administrada debajo de la lengua, hasta que se repita el tratamiento. Esto debe interrumpirse de 12 a 24 horas antes de la inserción del siguiente juego de implantes.

No olvide ninguna cita con su médico.

No interrumpa el tratamiento sin consultar antes al médico que lo trata. Si desea interrumpir el tratamiento con Sixmo, pregunte a su médico cómo hacerlo. La interrupción del tratamiento puede causar síntomas de abstinencia.

Si recibe más Sixmo del que necesita

En algunos casos, la dosis administrada por los implantes puede ser mayor que la que usted necesita. Los síntomas de sobredosis incluyen:

- pupilas puntiformes
- sedación
- presión arterial baja
- dificultades para respirar, respiración lenta

En el peor de los casos, puede provocar interrupción de la respiración, insuficiencia cardíaca y muerte.

Informe inmediatamente a su médico si se presentan los síntomas anteriores, o acuda al hospital más cercano y traiga consigo este folleto y su Tarjeta de Alerta al Paciente. No intente retirar los implantes usted mismo, ya que esto podría ser muy peligroso.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico o solicite atención médica urgente si tiene efectos adversos tales como:

- Dolor en el brazo que se percibe como calambre, hinchazón en el brazo, coloración roja o azul de la piel, debilidad o falta de movimiento del brazo. Estos pueden ser signos de un coágulo sanguíneo debido a una inserción incorrecta del implante.
- Dificultad para respirar o mareo, hinchazón de los párpados, la cara, la lengua, los labios, la garganta o las manos, erupción cutánea o picor especialmente por todo el cuerpo. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica potencialmente mortal.

Otros efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

Frecuentes, pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea
- otros trastornos estomacales e intestinales, trastornos dentales
- dolor, como dolor abdominal, dolor de huesos, dolor muscular, dolor de pecho, dolor de cabeza
- mareos, somnolencia

- insomnio, ansiedad, hostilidad, nerviosismo
- trastorno mental, caracterizado por delirios e irracionalidad
- presión arterial alta, sentir los latidos del corazón
- desvanecimiento
- pupilas dilatadas
- sofoco, moretones, dilatación de los vasos sanguíneos
- síndrome de abstinencia, como sudar, sentir calor y frío
- fatiga, escalofríos, debilidad, aumento del tono muscular
- infección, como una infección vírica (por ejemplo, gripe).
- tos, falta de aliento
- inflamación de las vías respiratorias en los pulmones, la garganta o la mucosa interna de la nariz
- aumento de la sudoración, sensación de malestar
- disminución del apetito
- aumento del nivel de una enzima hepática, la alanina aminotransferasa, en los análisis de sangre
- reacciones en el lugar de la implantación
 - dolor, comezón
 - reacción local al procedimiento, como dolor durante el procedimiento de inserción
 - moretones, enrojecimiento de la piel, cicatrices
 - hemorragia

Poco frecuentes, pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas

- boca seca, flatulencia, indigestión, sangre en las heces
- migraña, temblor
- somnolencia excesiva
- sensación anormal como pinchazos, cosquilleo, hormigueo y comezón
- disminución de la conciencia
- trastorno del sueño, desinterés
- depresión, euforia
- disminución del deseo sexual, disminución de la sensación orgásmica
- inquietud, excitación, excitabilidad, pensamientos anormales
- dependencia
- disminución del sentido del tacto o de la sensibilidad
- fiebre, sensación de frío, molestias
- hinchazón, incluyendo hinchazón de los tejidos de los brazos, las piernas o la cara causada por exceso de líquido
- espasmos musculares, molestias en las extremidades
- dolor que afecta a los músculos y el esqueleto, el cuello, las extremidades y las articulaciones
- dolor y disfunción de los músculos y articulaciones masticatorias, llamado síndrome de la articulación temporomandibular
- depresión respiratoria, bostezos
- celulitis, infección de la piel, forúnculos
- complicaciones amigdalinas
- erupción cutánea, erupción cutánea pustulosa, lesión de la piel
- sudor frío, piel seca
- pequeñas hemorragias debajo de la piel
- cambios en los niveles sanguíneos
 - aumento de los niveles de enzimas: aspartato aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa, lactato deshidrogenasa en sangre, lipasa, amilasa
 - disminución de los niveles de enzimas: fosfatasa alcalina
 - aumento del nivel de bicarbonato
 - aumento del nivel de bilirrubina (una sustancia de descomposición amarilla del pigmento de la sangre)
 - aumento del nivel de glucosa
 - disminución del nivel de colesterol

- disminución del hematocrito (el porcentaje de células sanguíneas en el volumen sanguíneo)
- disminución de la hemoglobina (pigmento de los glóbulos rojos), aumento de la hemoglobina corpuscular media
- aumento en el recuento de ciertos glóbulos blancos: monocitos, neutrófilos
- disminución del recuento corpuscular: plaquetas, glóbulos rojos, linfocitos
- volumen corpuscular medio anormal
- aumento o disminución de peso, incluyendo aumento de peso anormal
- deshidratación, aumento del apetito
- período menstrual doloroso, disfunción eréctil
- secreción ocular, visión borrosa, trastorno lagrimal
- ritmo cardíaco lento, ritmo cardíaco anormal que comienza en las aurículas del corazón
- dificultad para comenzar a orinar, necesidad imperiosa de orinar, orinar con más frecuencia y poca cantidad de orina
- infección del tracto urinario
- infección fúngica vulvovaginal
- enfermedad ganglionar
- falta de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- complicación después del procedimiento
- migración, rotura o expulsión de uno o varios implantes
- reapertura de una herida cerrada
- reacciones en el lugar de la implantación
 - infección, incluida la infección de la herida
 - erupción cutánea, formación de cicatrices
 - cicatrización reducida
 - área inflamada que contiene pus

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Sixmo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Si se sale un implante después de su inserción, coloque el implante en un frasco de cristal con tapa y manténgalo alejado de otras personas (ver también sección 2).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sixmo

- El principio activo es buprenorfina.
Cada implante contiene hidrocloreuro de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.
- El otro componente es copolímero de etileno-acetato de vinilo.

Aspecto del producto y contenido del envase

Sixmo es un implante en forma de varilla de 26,5 mm de longitud y 2,4 mm de diámetro, de color blanco/blanquecino a amarillo pálido.

Sixmo se suministra en una caja de cartón. Consiste en cuatro implantes envasados individualmente en sobres de película laminada y un aplicador estéril desechable estéril envasado individualmente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Malta

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

Deutschland

Accord Healthcare GmbH
Tel: +49 89 700 9951 0

Nederland

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

Eesti

Accord Healthcare AB
Tel: +46 8 624 00 25

Norge

Accord Healthcare AB
Tlf: + 46 8 624 00 25

Ελλάδα

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

Österreich

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

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.Ili 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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

La inserción y extracción de Sixmo se debe realizar en un entorno que permita la inserción en condiciones asépticas y donde el paciente pueda tumbarse boca arriba. Se recomienda que el profesional sanitario permanezca sentado durante todo el procedimiento de inserción para que el lugar de inserción y el movimiento de la aguja justo por debajo de la piel se puedan ver claramente desde el lado.

Solamente un profesional sanitario formado en la inserción de Sixmo debe realizar el procedimiento, utilizando únicamente el aplicador del implante, disponiendo de la anestesia local recomendada. Se utiliza un aplicador para insertar los cuatro implantes. Los implantes insertados más profundamente que a nivel subcutáneo (inserción profunda) pueden no ser palpables y la localización y/o extracción puede ser difícil. Si los implantes se colocan profundamente, es posible que se produzca una lesión neurovascular. Para los pacientes que regresan para un tratamiento posterior con Sixmo, se deben hacer los preparativos necesarios para realizar tanto la extracción como la inserción de Sixmo en la misma visita. El implante extraído contiene una cantidad residual significativa de buprenorfina. Debe manejarse con la debida seguridad y responsabilidad para su correcta eliminación de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones fundamentales para una correcta inserción

La base para el uso satisfactorio y la posterior extracción de Sixmo es una correcta y cuidadosa inserción subcutánea de los implantes de acuerdo con las instrucciones. Los implantes colocados correctamente son los que se colocan justo debajo de la piel, utilizando el aplicador de implantes, a unos 80 a 100 mm (8 a 10 cm) por encima del epicóndilo medial, en el surco entre el bíceps y el tríceps de la cara interna del brazo. Los implantes deben colocarse distribuidos en forma de abanico a una distancia mínima de 5 mm de la incisión, y deben ser palpables después de su colocación. Cuanto más cerca se encuentren los implantes en el momento de la colocación, más fácilmente se podrán extraer.

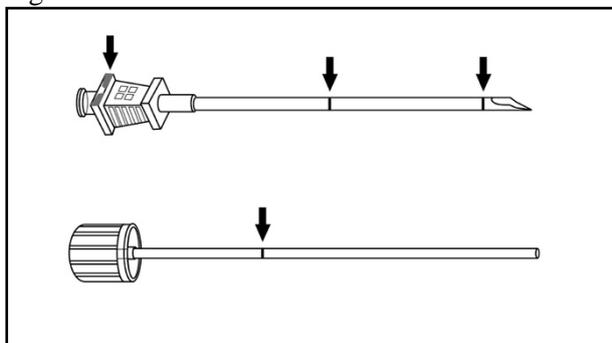
Equipo para la inserción subcutánea de Sixmo

El siguiente equipo es necesario para insertar el implante en condiciones asépticas:

- una mesa de exploración para que el paciente se tumbe sobre ella
- soporte para el instrumental cubierto con un paño estéril
- iluminación adecuada, como una lámpara frontal
- paño estéril fenestrado
- guantes estériles de látex sin talco
- toallita con alcohol
- marcador quirúrgico
- solución antiséptica, como clorhexidina
- anestesia local, como lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000
- jeringa de 5 ml con aguja 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinza Adson para tejidos de un solo diente
- bisturí n.º 15 con hoja
- tira adhesiva fina de unos 6 mm de ancho (tira de mariposa)
- gasa estéril de 100×100 mm
- apósitos adhesivos
- vendaje compresivo de unos 8 cm de ancho
- adhesivo líquido
- 4 implantes Sixmo
- 1 aplicador de implantes

El aplicador de implantes (desechable) y sus partes se muestran en la Figura 1.

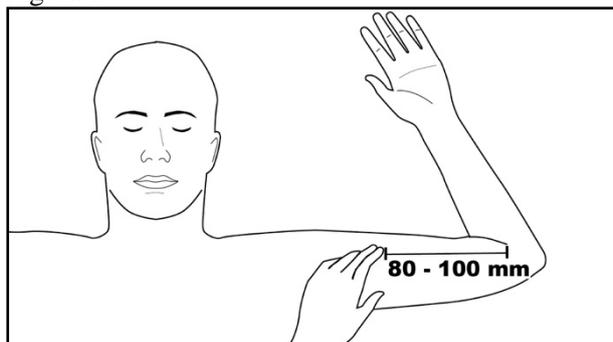
Figura 1



Instrucciones para la inserción subcutánea de Sixmo

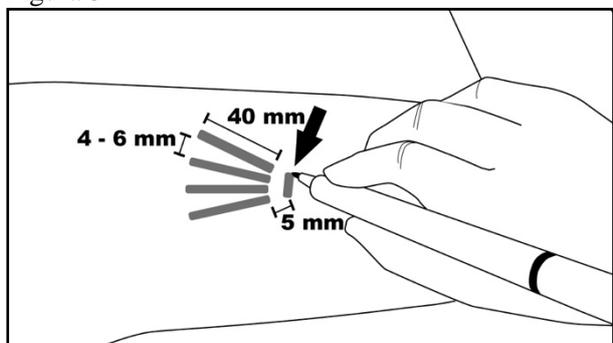
Paso 1: El paciente debe tumbarse boca arriba, con el brazo deseado flexionado por el codo y girado hacia fuera, de modo que la mano se sitúe junto a la cabeza. Identifique el lugar de la inserción, el cual se encuentra en la cara interna del brazo, a unos 80 a 100 mm (8 a 10 cm) por encima del epicóndilo medial, en el surco entre el bíceps y el tríceps. Hacer que el paciente flexione el bíceps puede facilitar la identificación del lugar (Figura 2).

Figura 2



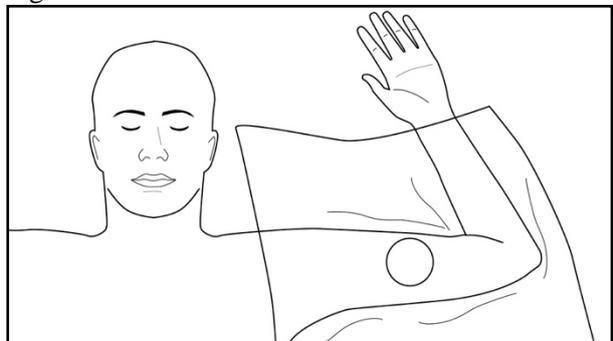
Paso 2: Limpie el lugar de la inserción con una toallita con alcohol. Marque el lugar de inserción con el marcador quirúrgico. Los implantes se insertarán a través de una pequeña incisión subcutánea de 2,5 a 3 mm. Marque las trayectorias de los canales donde se insertará cada implante dibujando 4 líneas. Cada línea tendrá 40 mm de longitud. Los implantes se colocarán en una distribución en forma de abanico parcialmente abierto, separados entre sí de 4 a 6 mm, y con la abertura del abanico mirando hacia el hombro (Figura 3).

Figura 3



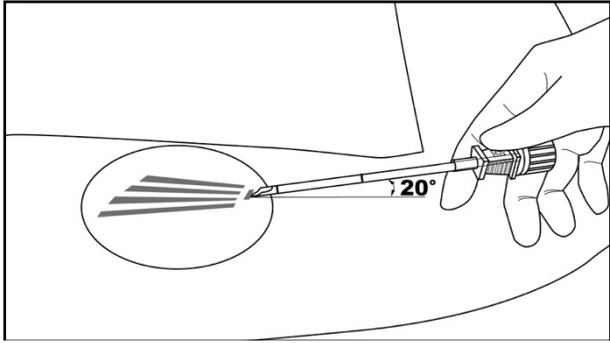
Paso 3: Póngase unos guantes estériles y compruebe el funcionamiento del aplicador de implantes sacando el obturador de la cánula y volviéndolo a encajar. Limpie el lugar de inserción con una solución antiséptica como la clorhexidina. No la seque ni la limpie. Aplique el paño fenestrado estéril sobre el brazo del paciente (Figura 4). Administre la anestesia en la zona de inserción en el lugar de la incisión y justo debajo de la piel, y a lo largo de los canales de inserción planeados, inyectando 5 ml de lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000. Tras comprobar que la anestesia es suficiente y eficaz, realice una incisión poco profunda de 2,5 a 3 mm de longitud en el lugar marcado de la incisión.

Figura 4



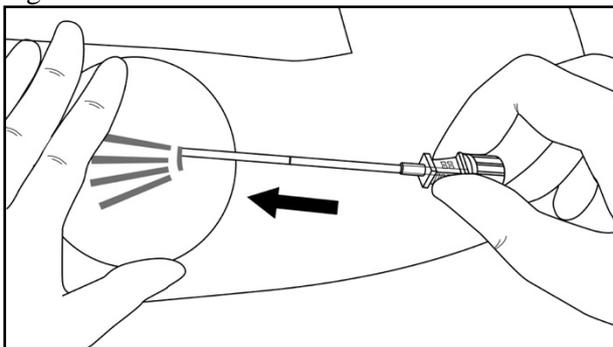
Paso 4: Eleve el borde de la abertura de la incisión con las pinzas dentadas. Mientras aplica una tracción inversa a la piel, inserte en el espacio subcutáneo con un ángulo pequeño (no mayor de 20 grados) la punta del aplicador solamente (a una profundidad de 3 a 4 mm debajo de la piel), con la marca del tope biselado de la cánula mirando hacia arriba y quedando visible, con el obturador completamente encajado en la cánula (Figura 5).

Figura 5



Paso 5: Baje el aplicador hasta una posición horizontal; levante la piel con la punta del aplicador, pero mantenga la cánula en el tejido conectivo subcutáneo (Figura 6).

Figura 6



Paso 6: A la vez que lo levanta, haga avanzar suavemente el aplicador subcutáneamente a lo largo de la marca del canal sobre la piel. Deténgase inmediatamente cuando la marca proximal de la cánula haya desaparecido por la incisión (Figuras 7 y 8).

Figura 7

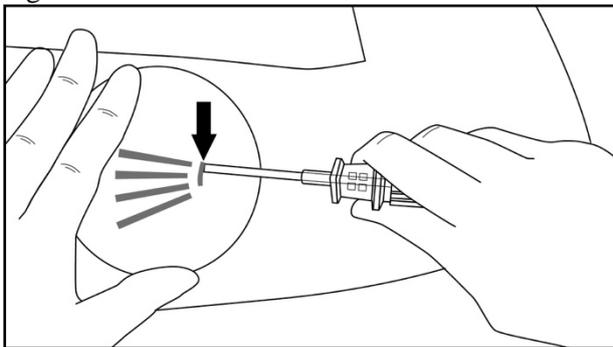
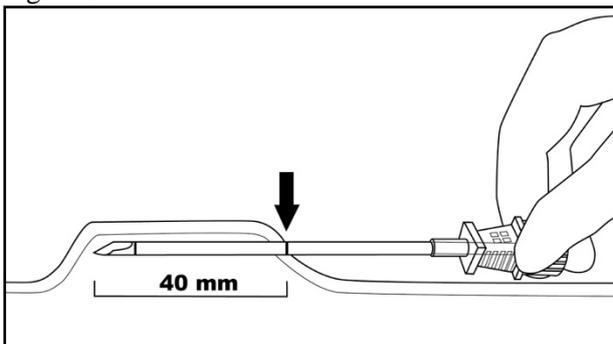


Figura 8



Paso 7: Manteniendo la cánula colocada, desacople el obturador y retírelo. Inserte un implante en la cánula (Figura 9), vuelva a insertar el obturador y empújelo suavemente hacia adelante (se debe sentir una ligera resistencia) hasta que la línea de tope del obturador se encuentre alineada con la marca del tope biselado, lo que indica que el implante está colocado en la punta de la cánula (Figura 10). **No fuerce el implante más allá del extremo de la cánula con el obturador.** Debe quedar una distancia de al menos 5 mm entre la incisión y el implante cuando el implante está bien colocado.

Figura 9

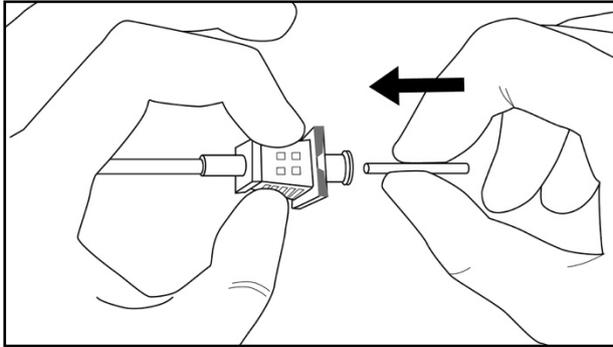
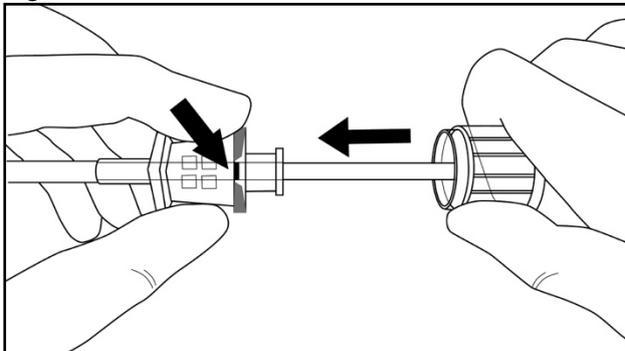


Figura 10



Paso 8: Retraiga la cánula deslizándola por el obturador, mientras mantiene el obturador colocado en el brazo, dejando así el implante colocado (Figura 11). **Nota: No empuje el obturador.** Retire la cánula hasta que su eje quede al nivel del obturador, luego gire el obturador en el sentido de las agujas del reloj para fijarlo a la cánula (Figura 12). Retraiga el aplicador, con el bisel hacia arriba, hasta que la marca distal de la cánula sea visible en la abertura de la incisión (la punta afilada permanecerá en el espacio subcutáneo).

Figura 11

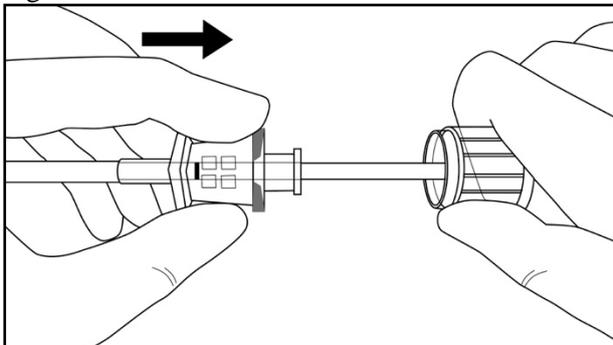
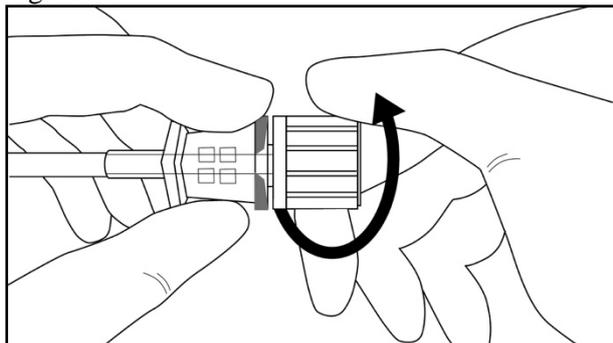
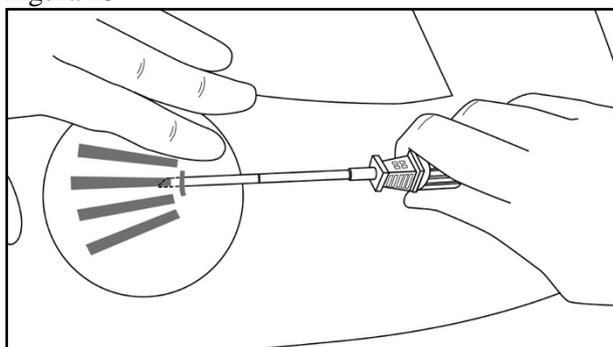


Figura 12



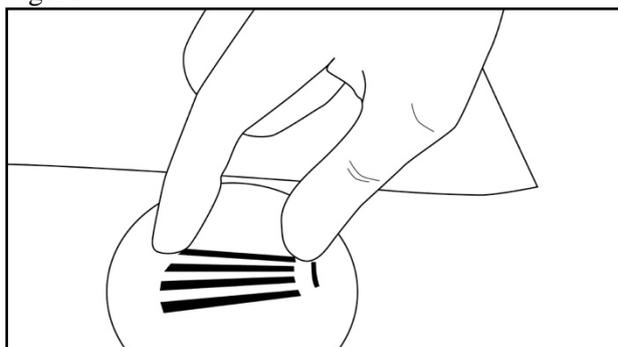
Paso 9: Redirija el aplicador a la siguiente marca de canal, mientras estabiliza el implante previamente insertado con el dedo índice, alejándolo de la punta afilada (Figura 13). Siga los pasos 6 a 9 para insertar a través de la misma incisión de los tres implantes restantes.

Figura 13



Paso 10: Verifique que los implantes (de 26,5 mm de longitud) están colocados palpando el brazo del paciente inmediatamente después de la inserción, como se muestra en la Figura 14. Si no siente los cuatro implantes, o duda de su presencia, utilice otros métodos para confirmar la presencia del implante.

Figura 14



Paso 11: Aplique presión en el lugar de la incisión durante unos cinco minutos si es necesario. Limpie el lugar de la incisión. Aplique adhesivo líquido a los márgenes de la piel y deje secar antes de cerrar la incisión con la tira adhesiva fina de unos 6 mm de ancho (tira de mariposa). Coloque un pequeño apósito adhesivo sobre el lugar de inserción. Aplique un vendaje compresivo con gasa estéril para minimizar los moretones. Informe al paciente de que el vendaje compresivo se puede retirar después de 24 horas y el apósito adhesivo en tres a cinco días, y de que debe aplicar una bolsa de hielo en el brazo durante 40 minutos cada dos horas durante las primeras 24 horas, y luego según sea necesario.

Paso 12: Rellene la Tarjeta de Alerta para el Paciente y entréguela al paciente para que la conserve. Además, escanee o introduzca los detalles del procedimiento de implantación en la historia clínica del paciente. Aconseje al paciente sobre los cuidados adecuados del lugar de inserción.

Instrucciones para la localización de los implantes antes de la extracción

Verifique la ubicación de los implantes mediante palpación. **Los implantes no palpables deben localizarse antes de intentar extraerlos.** En el caso de que los implantes no sean palpables, la extracción debe realizarse bajo guía ecográfica (después de su localización). Los métodos adecuados para la localización incluyen el ecógrafo con transductor de matriz lineal de alta frecuencia (10 MHz o más) o, en caso de que el ecógrafo no tenga éxito, la resonancia magnética (RM). Los implantes Sixmo no son radiopacos y no se pueden ver con rayos X o tomografía computarizada. Se desaconseja la cirugía exploratoria sin conocer la ubicación exacta de todos los implantes.

Equipo para la extracción de Sixmo

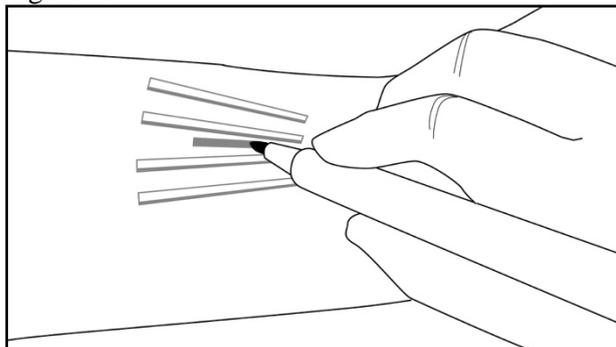
Los implantes deben retirarse en condiciones asépticas, para lo cual se necesita el siguiente equipo:

- una mesa de exploración para que el paciente se tumbé sobre ella
- soporte para el instrumental cubierto con un paño estéril
- iluminación adecuada, como una lámpara frontal
- paños estériles fenestrados
- guantes estériles de látex sin talco
- toallita con alcohol
- marcador quirúrgico
- solución antiséptica, como clorhexidina
- anestesia local, como lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000
- jeringa de 5 ml con aguja 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinza Adson para tejidos de un solo diente
- pinzas mosquito
- dos pinzas X-plant (pinza de agarre para vasectomía con diámetro de anillo de 2,5 mm)
- tijeras Iris
- portaagujas
- bisturí n.º 15 con hoja
- regla estéril
- gasa estéril de 100×100 mm
- apósito adhesivo
- vendaje compresivo de unos 8 cm de ancho
- suturas, como Prolene™ 4-0 con una aguja cortante FS-2 (puede ser reabsorbible)

Instrucciones para la extracción de Sixmo

Paso 13: El paciente debe tumbarse boca arriba, con el brazo que tiene los implantes flexionado por el codo y girado hacia fuera, de modo que la mano se sitúe junto a la cabeza. Vuelva a confirmar la ubicación de los implantes mediante palpación. Limpie el lugar de la extracción con una toallita con alcohol antes de marcar la piel. Marque la ubicación de los implantes y de la incisión con el marcador quirúrgico. La incisión se debe realizar paralelamente al eje del brazo, entre el segundo y el tercer implante, para acceder al espacio subcutáneo (Figura 15).

Figura 15



Paso 14: Póngase unos guantes estériles. Utilizando una técnica aséptica, coloque el equipo estéril en el campo estéril del soporte para el instrumental. Limpie el lugar de la extracción con una solución antiséptica como clorhexidina. No la seque ni la limpie. Aplique el paño estéril sobre el brazo del paciente. Administre la anestesia en el lugar de la incisión y el espacio subcutáneo que contiene los implantes (por ejemplo, inyectando de 5 a 7 ml de lidocaína al 1 % con adrenalina 1:100 000).

NOTA: Asegúrese de inyectar la anestesia local profundamente en el centro de los implantes; esto levantará eficazmente los implantes hacia la piel, facilitando la extracción de los implantes. Tras comprobar que la anestesia es suficiente y efectiva, realice una incisión de 7 a 10 mm con un bisturí, paralela al eje del brazo, entre el segundo y el tercer implante.

Paso 15: Tome el borde de la piel con la pinza Adson y separe los tejidos por encima y por debajo del implante visible, utilizando una tijera Iris o una pinza mosquito curva (Figura 16).

Agarre el centro del implante con la(s) pinza(s) X-plant (Figura 17) y tire suavemente. Si el implante está encapsulado, o si ve umbilicación, utilice el bisturí para recortar el tejido adherido y liberar el implante.

Figura 16

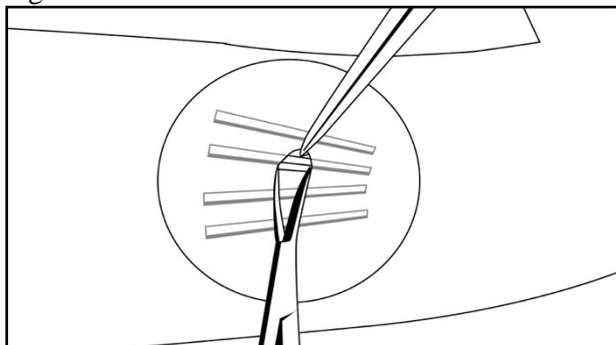
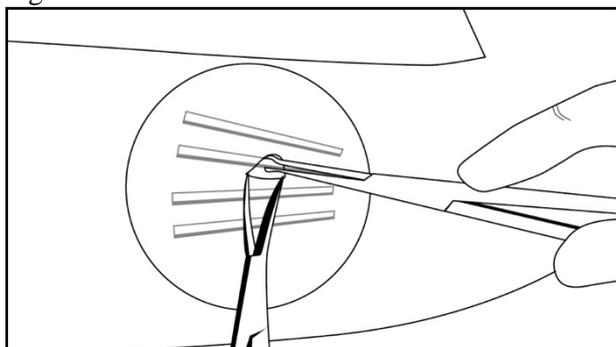


Figura 17



Paso 16: Después de extraer el implante, confirme que se ha extraído el implante completo de 26,5 mm de longitud midiendo su longitud. Siga los pasos 15 y 16 para la extracción de los implantes restantes a través de la misma incisión. Para la extracción de implantes que sobresalen o que han sido parcialmente expulsados se emplea la misma técnica. Se desaconseja la cirugía exploratoria sin

conocer la ubicación exacta de todos los implantes.

Paso 17: Después de extraer todos los implantes, limpie el lugar de la incisión. Cierre la incisión con suturas y coloque un apósito adhesivo sobre la incisión. Con la gasa estéril aplique una ligera presión en el lugar de la incisión durante cinco minutos para asegurar la hemostasia. Aplique un vendaje compresivo con gasa estéril para minimizar los moretones. Informe al paciente de que el vendaje compresivo se puede retirar después de 24 horas y el apósito adhesivo en tres a cinco días. Asesore al paciente sobre el cuidado aséptico oportuno de la herida. Informe al paciente de que se debe aplicar una bolsa de hielo en el brazo durante 40 minutos cada dos horas durante las primeras 24 horas, y luego según sea necesario. Dele una cita para que le retiren las suturas.

Paso 18: La eliminación de los implantes Sixmo se realizará de acuerdo con la normativa local, ya que contienen buprenorfina.

Si uno o varios implantes o fragmentos de los mismo no se retiran durante un intento de extracción, el paciente debe someterse a un diagnóstico por imagen para su localización tan pronto como sea posible, realizándose el subsiguiente intento de extracción el mismo día de la localización. Si la localización y un segundo intento de extracción no se realizan el mismo día que el primer intento de extracción, la herida debe quedar mientras tanto cerrada con suturas.