

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sixmo 74,2 mg implante

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada implante contém cloridrato de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Implante

Implante branco/esbranquiado a amarelo pálido, em forma de bastão, com 26,5 mm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Sixmo é indicado para o tratamento de substituição da dependência de opioides em doentes adultos clinicamente estáveis, que não requerem mais de 8 mg/dia de buprenorfina sublingual, num enquadramento de tratamento médico, social e psicológico.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento tem de ser feito sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento da dependência/adição de opioides. A inserção e remoção dos implantes tem de ser efetuada por um médico com competência em pequena cirurgia, e que tenha recebido formação para efetuar o procedimento de inserção e de remoção. Durante o tratamento, devem ser tomadas precauções apropriadas, tais como, a condução de visitas de seguimento do doente, de acordo com as necessidades do doente e com o critério clínico do médico assistente.

Os doentes anteriormente tratados com buprenorfina sublingual ou com buprenorfina sublingual + naloxona, têm de estar a fazer doses estáveis entre 2 a 8 mg/dia, durante pelo menos 30 dias e têm de ser considerados clinicamente estáveis pelo profissional de saúde que os esteja a assistir.

Os seguintes fatores devem ser tidos em consideração ao determinar-se a estabilidade clínica e a adequabilidade do tratamento com Sixmo:

- período sem uso de drogas opioides
- estabilidade do ambiente em que vive
- participação numa atividade/emprego estruturado
- consistência na participação no programa recomendado de terapia comportamental/de suporte entre pares
- consistência no cumprimento com os requisitos das consultas médicas
- desejo ou necessidade mínima de abuso de opioides ou ausência dos mesmos
- período sem episódios de hospitalizações (questões de dependência ou de saúde mental), idas ao

- serviço de urgências ou intervenções devido a crises
- sistema de suporte social

### Posologia

Sixmo deve ser utilizado apenas em doentes com tolerância aos opioides. Cada dose consiste em quatro implantes, para inserção subcutânea no lado interno do braço.

Os implantes destinam-se a permanecer colocados em posição durante 6 meses de tratamento e fornecem uma libertação contínua de buprenorfina. Os mesmos são removidos ao fim de seis meses.

### *Tratamento*

A buprenorfina sublingual deve ser descontinuada 12 a 24 horas antes da inserção subcutânea dos implantes.

### *Critérios para a utilização de suplementos de buprenorfina sublingual*

É possível que um subconjunto de doentes possa necessitar de um suporte ocasional suplementar com buprenorfina sublingual para se atingir um controlo total dos sintomas de privação de opioides e desejo dos mesmos, p. ex., em alturas de stresse pessoal ou de crise.

O médico assistente deverá considerar a administração de doses adicionais de buprenorfina sublingual se:

- o doente tiver sintomas de privação, p. ex. sudação, lacrimejar, bocejos, náuseas, vômitos, taquicardia, hipertensão, piloereção, pupilas dilatadas;
- em caso de utilização de heroína comunicada pelo próprio doente, utilização de outros opioides ou desejo dos mesmos e/ou amostras de urina positivas para opioides.

Embora alguns doentes possam necessitar ocasionalmente de uma dose suplementar de buprenorfina, não se devem fornecer receitas aos doentes para medicamentos que contêm buprenorfina sublingual para utilização conforme necessário. Em vez disso, os doentes que sintam necessidade de uma dose suplementar devem ser imediatamente observados e avaliados.

### *Critérios de descontinuação do tratamento*

O médico assistente deverá considerar a remoção do implante se:

- o doente tiver efeitos secundários graves ou intoleráveis (incluindo privação precipitada grave);
- aparecerem sinais de intoxicação ou de sobredosagem (miose, cianose dos lábios, sedação, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória);
- o doente tiver ausência de eficácia, conforme evidenciado pela duração dos sintomas de privação que requerem um controlo repetido com buprenorfina sublingual.

### *Descontinuação*

Os doentes que discontinem o tratamento com Sixmo devem voltar novamente para a sua dose anterior de buprenorfina sublingual no período de 12 a 24 horas após a remoção dos implantes (i.e. a dose a partir da qual foram transferidos antes de iniciarem o tratamento com Sixmo). Prevê-se que a dissociação da buprenorfina dos recetores  $\mu$ -opioides demore vários dias após a descontinuação do tratamento com Sixmo, o que irá prevenir os sintomas de privação imediatamente após a remoção dos implantes.

### *Repetição do tratamento*

No caso de se pretender continuar com o tratamento no final dos primeiros seis meses do ciclo de tratamento, poderá administrar-se um conjunto novo de 4 implantes após a remoção dos implantes antigos, durante um ciclo de tratamento adicional de seis meses. A experiência com um segundo ciclo de tratamento é limitada. Não existe experiência com uma nova implantação para além dos 12 meses. Os implantes devem ser inseridos na parte interna do braço oposto, de acordo com os passos de inserção indicados abaixo, de modo a localizar o local de inserção apropriado.

Os implantes para repetição do tratamento devem ser inseridos por via subcutânea assim que possível após a remoção dos implantes anteriores, de preferência no mesmo dia. Se os implantes para repetição do tratamento não forem inseridos no mesmo dia da remoção dos implantes anteriores, os indivíduos

devem ser mantidos com uma dose fixa de 2 a 8 mg/dia de buprenorfina sublingual, conforme clinicamente indicado, até ocorrer a repetição do tratamento. A buprenorfina sublingual deve ser descontinuada 12 a 24 horas antes da inserção dos quatro implantes Sixmo.

Após uma inserção subcutânea em cada braço (num total de dois ciclos de tratamento), a maior parte dos doentes devem transitar novamente para a sua dose anterior de buprenorfina sublingual (i.e. a dose a partir da qual foram transferidos para o tratamento com Sixmo) para continuação do tratamento. Não existem dados prospetivos com Sixmo para além de dois ciclos de tratamento e não existe qualquer experiência com a inserção dos implantes noutras locais do braço ou de reinserção num local previamente utilizado.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Os estudos clínicos com Sixmo não incluíram doentes com mais de 65 anos de idade e, por conseguinte, não se recomenda a utilização do medicamento nesta população. A eficácia e segurança da buprenorfina em doentes idosos com > 65 anos de idade não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

#### *Compromisso hepático*

Uma vez que os níveis de buprenorfina não podem ser ajustados durante o tratamento, Sixmo é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (secções 4.3, 4.4 e 5.2). Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e B) devem ser monitorizados para despistar sinais e sintomas de toxicidade ou de sobredosagem causados por um aumento dos níveis de buprenorfina (miose, cianose dos lábios, sudação, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória). Os doentes que desenvolvam compromisso hepático enquanto estão a ser tratados com Sixmo devem ser monitorizados para despistar sinais e sintomas de toxicidade ou de sobredosagem.

No caso de se desenvolverem sintomas de toxicidade ou de sobredosagem, é necessário proceder-se à remoção dos implantes e transitar para um medicamento que permita o ajuste da dose conforme necessário.

#### *Compromisso renal*

A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (aproximadamente 30%) na depuração global da buprenorfina e as concentrações plasmáticas da buprenorfina não aumentaram nos doentes com compromisso renal.

Não é necessário modificar a dose de Sixmo em doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução ao administrar a dose a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Sixmo em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Sixmo não deve ser utilizado em crianças entre os 12 e menos de 18 anos de idade, uma vez que não representa um benefício terapêutico significativo relativamente a tratamentos existentes.

Não existe utilização relevante de Sixmo em crianças desde o nascimento até menos de 12 anos de idade para a indicação de tratamento de substituição da dependência de opioides, uma vez que não ocorre na população pediátrica especificada.

### Modo de administração

Via subcutânea

#### *Preparativos para o manuseamento ou administração do medicamento*

- A inserção e remoção dos implantes deve ser efetuada em condições de assépsia.
- O doente deve poder deitar-se de costas.
- Recomenda-se que o profissional de saúde esteja numa posição sentada durante todo o

procedimento de inserção para que o local de inserção e o movimento da agulha sob a pele possam ser claramente visualizados de lado. O procedimento de inserção de Sixmo só pode ser efetuado por um profissional de saúde com competência em pequena cirurgia e que tenha recebido formação para tal, utilizando apenas o aplicador do implante com o anestésico local recomendado disponível.

- Utiliza-se um aplicador para inserir os quatro implantes.
- Queira ter em atenção que é necessário que esteja disponível um aparelho de ultrassons e de imagiologia por ressonância magnética (IRMN) no local clínico onde seja efetuada a inserção e remoção de Sixmo.
- Não deverá ser permitido aos doentes com contraindicações para IRMN receber o implante.

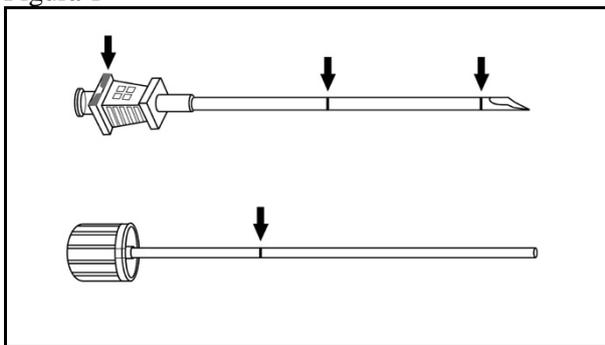
#### *Equipamento para a inserção subcutânea de Sixmo*

É necessário o seguinte equipamento para a inserção do implante em condições de assépsia:

- uma mesa de observação sobre a qual o doente estará deitado
- mesa de instrumentos coberta com um campo cirúrgico estéril
- iluminação adequada, tal como uma lâmpada cirúrgica
- campo fenestrado estéril
- luvas de látex estéreis, sem talco
- compressa com álcool
- marcador cirúrgico
- solução antisséptica, como a cloro-hexidina
- anestésico local, como a lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000
- seringa de 5 ml com agulha de 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinça de Adson para tecidos de dente único
- bistúri de lamina n.º 15
- tira adesiva fina com cerca de 6 mm de largura (sutura adesiva tipo borboleta)
- gaze estéril de 100×100 mm
- pensos adesivos
- penso de pressão com cerca de 8 cm de largura
- adesivo líquido
- 4 implantes Sixmo
- 1 aplicador de implantes

O aplicador de implantes (descartável) e os seus componentes estão apresentados na Figura 1.

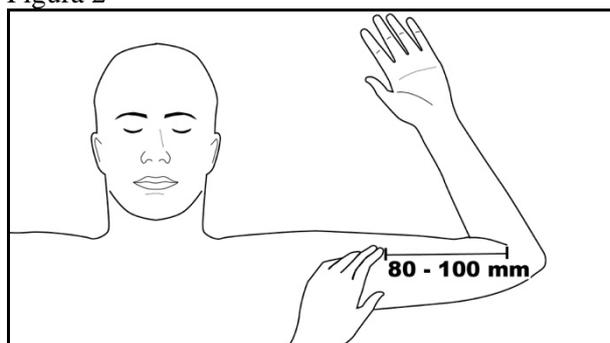
Figura 1



#### *Instruções para a inserção subcutânea de Sixmo*

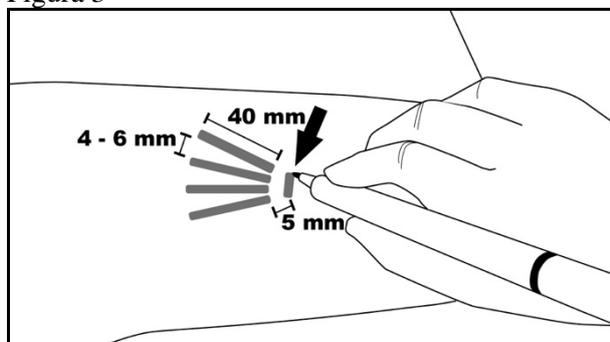
**Passo 1:** O doente deve deitar-se de costas, com o braço pretendido fletido pelo cotovelo e rodado externamente, de modo a que a mão fique posicionada junto à cabeça. Identificar o local de inserção, que se encontra no lado interno do braço, cerca de 80 a 100 mm (8 a 10 cm) acima do epicôndilo medial, no sulco entre os músculos bíceps e tríceps. Com o doente a fletir o músculo bíceps, a identificação do local poderá ser facilitada (Figura 2).

Figura 2



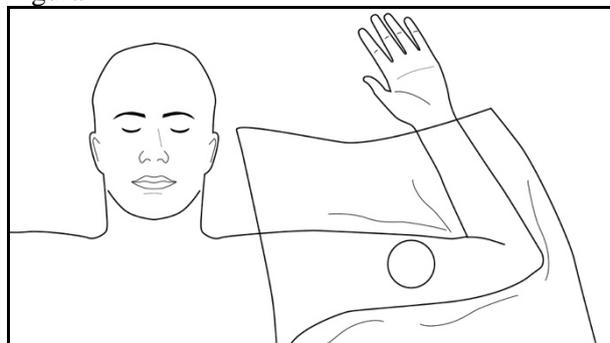
**Passo 2:** Limpar o local de inserção com uma compressa com álcool. Marcar o local de inserção com o marcador cirúrgico. Os implantes serão inseridos através de uma pequena incisão subcutânea com 2,5 a 3 mm. Marcar os trilhos dos canais pelos quais cada implante será inserido desenhando 4 linhas, em que cada linha tem 40 mm de comprimento. Os implantes serão posicionados numa distribuição em formato de leque com uma distância entre si de 4 a 6 mm e com o leque a abrir em direção ao ombro (Figura 3).

Figura 3



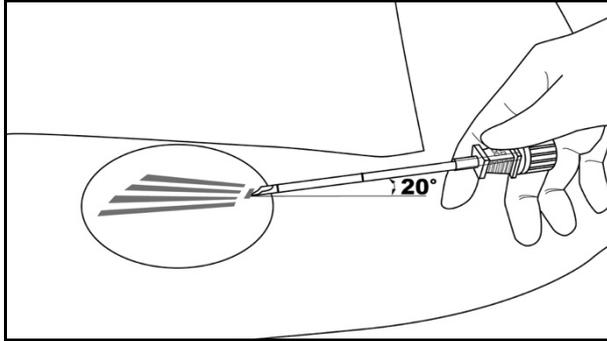
**Passo 3:** Calçar um par de luvas estéreis e verificar a função do aplicador de implantes removendo o obturador da cânula e bloqueando-o novamente. Limpar o local de inserção com uma solução antisséptica, como a cloro-hexidina. Não absorver e não limpar o excesso. Aplicar um campo fenestrado estéril sobre o braço do doente (Figura 4). Anestesiar a zona de inserção no local de incisão imediatamente abaixo da pele, ao longo dos canais de inserção planejados, injetando 5 ml de lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000. Depois de determinar que a anestesia é adequada e eficaz, fazer uma incisão pouco profunda com 2,5 a 3 mm de comprimento no local de marcação da incisão.

Figura 4



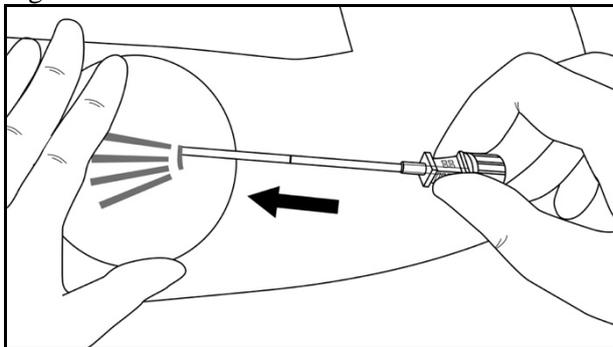
**Passo 4:** Levantar a extremidade da abertura da incisão com as pinças dentadas. Enquanto aplica contra-tração sobre a pele com um ligeiro ângulo (não superior a 20 graus), inserir apenas a ponta do aplicador no espaço subcutâneo (profundidade de 3 a 4 mm abaixo da pele), com a marcação de bísel para cima na cânula voltada para cima e visível com o obturador completamente bloqueado no interior da cânula (Figura 5).

Figura 5



**Passo 5:** Baixar o aplicador para uma posição horizontal; levantar a pele para cima com a ponta do aplicador, mas mantendo a cânula no tecido conjuntivo subcutâneo (Figura 6).

Figura 6



**Passo 6:** Ao levantar, faça avançar cuidadosamente o aplicador por via subcutânea ao longo da marcação do canal desenhada na pele. Parar imediatamente assim que a marcação proximal na cânula tiver desaparecido na incisão (Figuras 7 e 8).

Figura 7

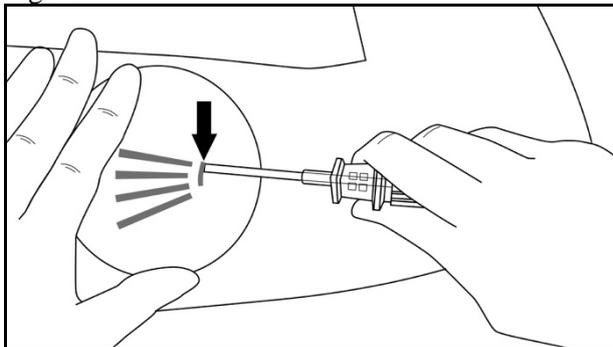
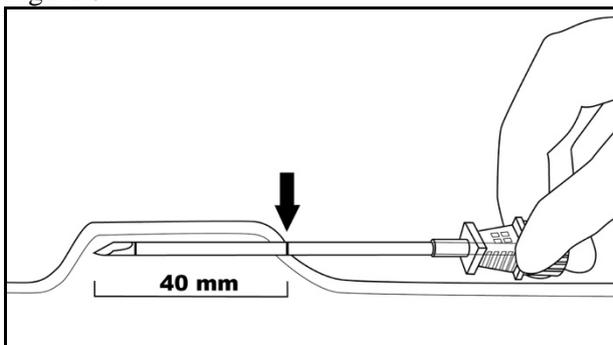


Figura 8



**Passo 7:** Enquanto mantém a cânula em posição, desbloqueie o obturador e retire-o. Inserir um implante no interior da cânula (Figura 9), reinsserir o obturador e, cuidadosamente, empurrar o obturador para a frente (deve sentir-se uma ligeira resistência) até a linha de paragem do obturador estar nivelada com a marcação de paragem do bísel para cima, que indica que o implante está posicionado na ponta da cânula (Figura 10). **Não forçar o implante para além do fim da cânula com o obturador.** Deverá haver pelo menos 5 mm entre a incisão e o implante quando o implante estiver corretamente posicionado.

Figura 9

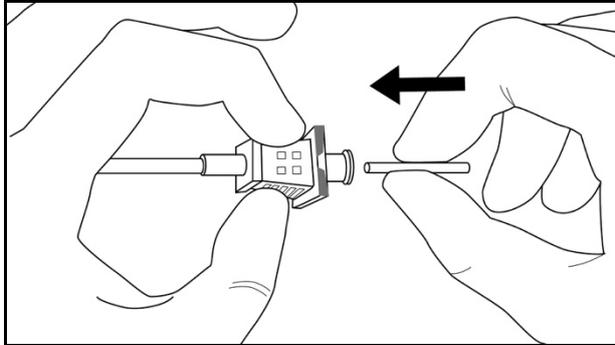
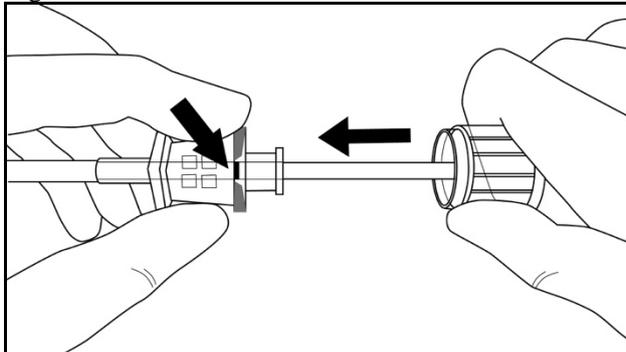


Figura 10



**Passo 8:** Enquanto mantém o obturador em posição no braço, retraindo a cânula ao longo do obturador, deixando o implante em posição (Figura 11). **Nota: Não empurrar o obturador.** Retirar a cânula até o conector ficar nivelado com o obturador, de seguida, rodar o obturador em sentido horário para o bloquear sobre a cânula (Figura 12). Retrair o aplicador, bísel para cima, até a marcação distal da cânula ficar visível na abertura da incisão (a ponta afiada permanece no espaço subcutâneo).

Figura 11

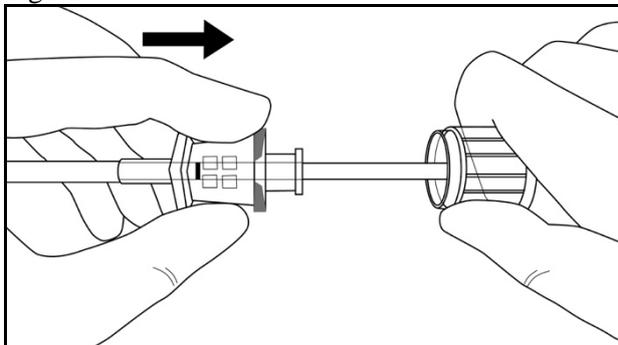
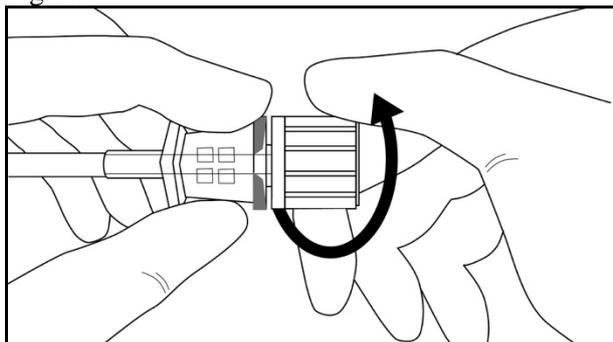
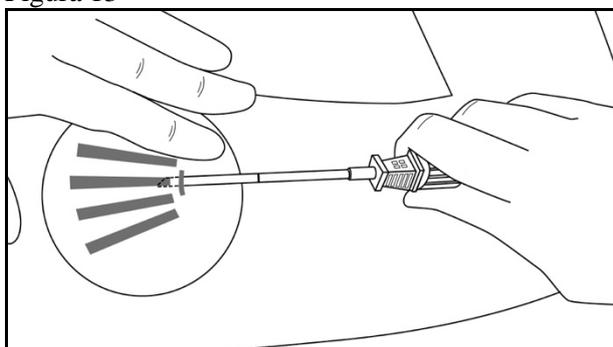


Figura 12



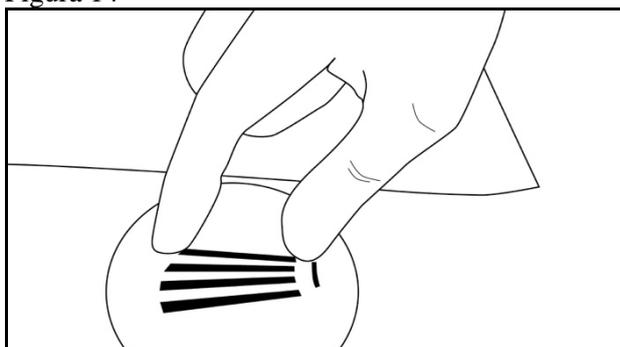
**Passo 9:** Redirecionar o aplicador para a próxima marcação de canal, estabilizando simultaneamente o implante previamente inserido com o seu dedo indicador, afastado da ponta afiada (Figura 13). Seguir os passos 6 até ao 9 para inserção dos três implantes restantes através da mesma incisão.

Figura 13



**Passo 10:** Verificar a presença de cada implante (26,5 mm de comprimento) por palpação do braço do doente imediatamente após a inserção, conforme apresentado na Figura 14. Se não conseguir sentir cada um dos quatro implantes, ou se duvidar da sua presença, utilize outros métodos para confirmar a presença do implante.

Figura 14



**Passo 11:** Aplicar pressão sobre o local de incisão durante aproximadamente cinco minutos, se necessário. Limpar o local de incisão. Aplicar adesivo líquido sobre as margens da pele e deixar secar antes de fechar a incisão com a tira adesiva fina com cerca de 6 mm de largura (sutura tipo borboleta). Colocar um pequeno penso adesivo sobre o local de inserção. Aplicar um penso de pressão com gaze estéril para minimizar a formação de nódulos negros. Instruir o doente de que o penso de pressão pode ser removido após 24 horas e o penso adesivo no período de três a cinco dias, e a aplicar gelo sobre o braço durante 40 minutos, de duas em duas horas, durante as primeiras 24 horas, e depois conforme seja necessário.

**Passo 12:** Preencher o Cartão de Alerta do Doente e entregá-lo ao doente para guardar. Para além disso, digitalizar ou introduzir os pormenores do procedimento de implante nos registos médicos do

doente. Aconselhar o doente sobre os cuidados apropriados a ter no local de inserção.

#### *Instruções para a localização dos implantes antes da sua remoção*

Verificar a localização dos implantes por palpação. **Os implantes não palpáveis têm de ser localizados antes da tentativa de remoção.** No caso de implantes não palpáveis, a remoção deverá ser efetuada sob orientação com ultrassons (após a sua localização). Os métodos adequados para localização incluem ultrassom com transdutor com arranjo linear de elevada frequência (10 MHz ou mais) ou, no caso de o ultrassom não ser bem sucedido, ressonância magnética nuclear (IRMN). Os implantes Sixmo não são radio-opacos e não podem ser visualizados com raios X ou por exame por TAC. A cirurgia exploratória sem conhecimento da localização exata de todos os implantes é fortemente desencorajada (ver secção 4.4).

#### *Equipamento para a remoção de Sixmo*

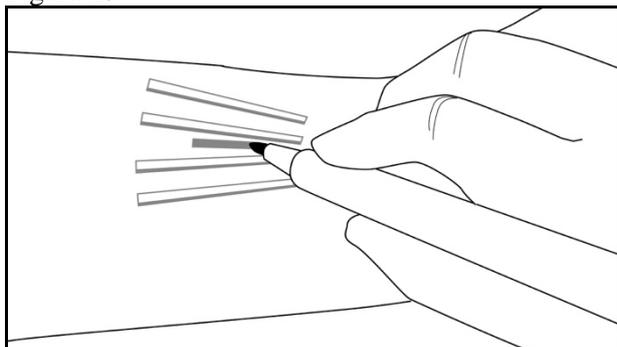
Os implantes devem ser removidos em condições assépticas, sendo necessário o equipamento seguinte:

- uma mesa de observação sobre a qual o doente estará deitado
- mesa de instrumentos coberta com um campo cirúrgico estéril
- iluminação adequada, tal como uma lâmpada cirúrgica
- campos fenestrados estéreis
- luvas de látex estéreis, sem talco
- compressa com álcool
- marcador cirúrgico
- solução antisséptica, como a cloro-hexidina
- anestésico local, como a lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000
- seringa de 5 ml com agulha de 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinças de Adson para tecidos de dente único
- pinças mosquito
- dois grampos X-plant (grampos de fixação para vasectomia com anel com um diâmetro de 2,5 mm)
- tesoura íris
- acionador de agulha
- bistúri de lamina n.º 15
- régua estéril
- gaze estéril de 100×100 mm
- penso adesivo
- penso de pressão com cerca de 8 cm de largura
- suturas, tais como 4-0 Prolene™ com uma agulha de corte FS-2 (poderá ser absorvível)

#### *Instruções para a remoção de Sixmo*

**Passo 13:** O doente deve deitar-se de costas, com o braço do implante fletido a partir do cotovelo e rodado externamente, de modo a que a mão fique posicionada junto à cabeça. Voltar a confirmar a localização dos implantes por palpação. Limpar o local de remoção com uma compressa com álcool antes de marcar a pele. Marcar a localização dos implantes e a localização da incisão com um marcador cirúrgico. A incisão deverá ser feita paralelamente ao eixo do braço, entre o segundo e terceiro implante, de modo a aceder ao espaço subcutâneo (Figura 15).

Figura 15



**Passo 14:** Calçar luvas estéreis. Utilizando técnica asséptica, colocar o equipamento estéril sobre o campo estéril da mesa de instrumentos. Limpar o local de remoção com uma solução antisséptica, como a cloro-hexidina. Não absorver nem limpar o excesso. Aplicar o campo estéril sobre o braço do doente. Anestesiá-lo localmente e o espaço subcutâneo contendo os implantes (por exemplo, injetando 5 a 7 ml de lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000).

NOTA: Assegurar-se que o anestésico local é injetado com profundidade no centro dos implantes; isto fará com que os implantes sejam levantados com eficácia em direção à pele, facilitando a remoção dos implantes. Depois de se determinar a adequabilidade e eficácia da anestesia, fazer uma incisão de 7 a 10 mm com o bisturi, paralelamente ao eixo do braço, entre o segundo e terceiro implante.

**Passo 15:** Levantar a extremidade da pele com a pinça de Adson para tecidos de dente único e separar os tecidos acima e abaixo do implante visível, utilizando um tesoura íris ou uma pinça mosquito curva (Figura 16).

Pegar no centro do implante com o(s) grampo(s) X-plant (Figura 17) e aplicar uma tração suave. Se o implante estiver encapsulado, ou se vir uma covinha, utilizar o bisturi para retirar o tecido aderente de modo a libertar o implante.

Figura 16

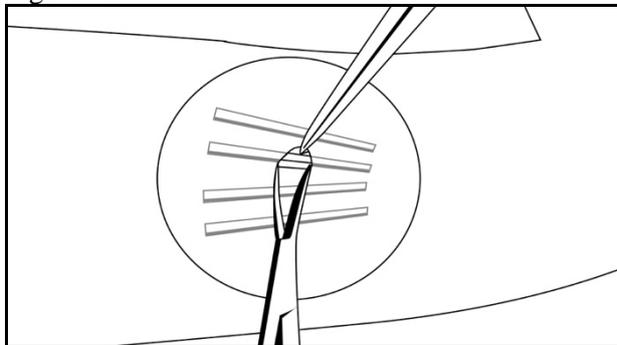
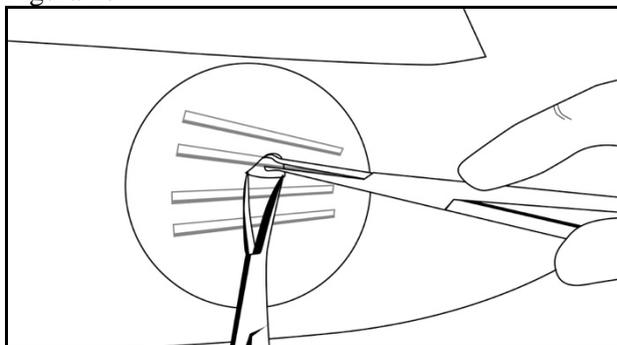


Figura 17



**Passo 16:** Após a remoção de cada implante, confirmar que todo o implante com 26,5 mm de comprimento foi removido medindo o seu comprimento. Seguir os passos 15 e 16 para a remoção dos restantes implantes através da mesma incisão. Esta mesma técnica é empregue para a remoção de

implantes em protrusão ou parcialmente expelidos. A cirurgia exploratória sem o conhecimento exato da localização de todos os implantes é fortemente desencorajada (ver secção 4.4).

**Passo 17:** Limpar o local de incisão após a remoção de todos os implantes. Fechar a incisão com suturas. Colocar um penso adesivo sobre a incisão. Utilizar gaze estéril e aplicar uma pressão suave sobre o local de incisão durante cinco minutos para assegurar a hemostase. Aplicar um penso de pressão com gaze estéril para minimizar a formação de nódulos negros. Instruir o doente de que o penso de pressão pode ser removido após 24 horas e o penso adesivo no período de três a cinco dias. Aconselhar o doente quanto aos cuidados adequados a ter com a ferida asséptica. Instruir o doente a aplicar gelo sobre o braço durante 40 minutos, de duas em duas horas, durante as primeiras 24 horas, e depois conforme seja necessário. Marcar uma consulta para remover as suturas.

**Passo 18:** Os implantes Sixmo devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais, uma vez que contêm buprenorfina.

Se o(s) implante(s) ou fragmento(s) de um implante não forem removidos durante a tentativa de remoção, o doente deverá ser submetido a imagiologia para localização assim que for viável, sendo a tentativa de remoção subsequente efetuada no mesmo dia da localização. Se a localização e a segunda tentativa de remoção não forem efetuadas no mesmo dia, a ferida deverá ser fechada interinamente com suturas.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Insuficiência respiratória grave.

Compromisso hepático grave.

Alcoolismo agudo ou delirium tremens (ver secção 4.5).

Administração concomitante de antagonistas dos opioides (naltrexona, nalmeveno) para o tratamento da dependência de álcool ou de opióides (ver secção 4.5).

Os doentes com antecedentes de formação de quelóides ou de cicatrização hipertrófica não devem ser submetidos à inserção subcutânea (ver secção 4.4).

Os doentes com contraindicações para IRMN.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Monitorização do tratamento

Os doentes poderão sentir sonolência, especialmente durante a primeira semana após a inserção dos implantes, devendo ser advertidos para tal (ver secção 4.7).

O local de inserção deve ser examinado uma semana após a inserção do implante e regularmente, daí em diante, para deteção de sinais de infeção ou quaisquer problemas com a cicatrização da ferida, incluindo evidência de extrusão do implante da pele, assim como a sua utilização indevida ou abuso. A frequência do regime de consultas recomendado para a maioria dos doentes é de, pelo menos, uma vez por mês para aconselhamento continuado e suporte psicossocial.

#### Complicações graves resultantes da inserção e remoção dos implantes

Podem ocorrer complicações graves, embora raras, incluindo lesão dos nervos e migração resultando em embolismo e morte, em consequência da inserção incorreta dos implantes no braço (ver secção 4.8). As complicações adicionais podem incluir migração local, protrusão, expulsão e quebra do implante após a inserção ou durante a remoção. É necessário proceder-se a uma intervenção cirúrgica para remover um implante que migrou.

A inserção subcutânea é essencial para confirmar a colocação correta por palpação. Se os implantes forem colocados com demasiada profundidade (intramuscular ou na fáscia) poderá ocorrer lesão neural ou vascular aquando da inserção ou remoção.

Poderá ocorrer infecção no local de inserção ou de remoção. Uma palpação excessiva pouco depois da inserção dos implantes poderá aumentar a possibilidade de infecção. A remoção incorreta acarreta o risco de infecção no local do implante e quebra do implante.

Em casos raros, não foi possível localizar os implantes totais ou parciais e, por conseguinte, os mesmos não foram removidos (ver secção 4.2).

### Expulsão do implante

Devem seguir-se os seguintes passos se ocorrer expulsão espontânea do implante após a inserção:

- Deve marcar-se uma consulta para o doente, assim que possível, para voltar a ver o profissional de saúde que efetuou a inserção.
- O doente deve ser instruído a colocar o implante num frasco de vidro com tampa, conservá-lo num local seguro e longe dos outros, especialmente crianças, e levá-lo ao profissional de saúde para determinar se todo o implante foi expelido.  
A buprenorfina pode causar depressão respiratória grave, possivelmente fatal, em crianças que forem acidentalmente expostas à mesma.
- Se o doente entregar o implante expelido, este deverá ser medido para assegurar que todo o implante foi expelido (26,5 mm de comprimento).
- O local de incisão deverá ser inspecionado para ver se existe uma infecção. Caso esteja infetado, o local deverá ser tratado de forma apropriada e deverá determinar-se se há necessidade de remover os restantes implantes.
- Se o implante expelido não estiver intacto, o profissional de saúde deverá palpar o local de inserção para identificar a localização de qualquer implante parcial remanescente. O implante parcial remanescente deve ser removido utilizando as técnicas descritas na secção 4.2.
- Se não for possível palpar o implante remanescente, deverá efetuar-se uma ecografia ou uma IRMN de acordo com as técnicas descritas na secção 4.2.
- O profissional de saúde tem de monitorizar o doente cuidadosamente até o implante ser substituído, para avaliar se há privação ou outros indicadores clínicos que possam sugerir a necessidade de suplementação com buprenorfina sublingual.
- O(s) implante(s) de substituição deve(m) ser inserido(s) no mesmo braço, medialmente ou lateralmente em relação aos implantes *in situ*. Como alternativa, o(s) implante(s) de substituição poderá(ão) ser inserido(s) no braço contralateral.

### Utilização indevida e diversão

A buprenorfina tem o potencial para ser utilizado abusivamente, sendo suscetível a desvio criminoso. Sixmo é formulado na forma de uma formulação para dissuadir do desvio e abuso. Contudo, é possível extrair a buprenorfina do implante. Estes riscos e a estabilidade do doente em tratamento para a dependência de opioides devem ser tidos em consideração ao determinar-se se Sixmo é apropriado para o doente.

O abuso de buprenorfina coloca um risco de sobredosagem e de morte. Este risco aumenta com o abuso concomitante de buprenorfina e de álcool, assim como de outras substâncias, especialmente as benzodiazepinas.

Todos os doentes que estejam a receber Sixmo devem ser monitorizados para ver se existem afeções indicativas de desvio ou de progressão da dependência de opioides e de comportamentos aditivos que sugiram a necessidade de um tratamento de abuso de substâncias mais intensivo e estruturado.

### Dependência

A buprenorfina é um agonista parcial no recetor  $\mu$  (miu)-opioide e a sua administração crónica produz dependência do tipo opioide. Os estudos em animais, assim como a experiência clínica, demonstraram que a buprenorfina pode produzir dependência, mas a um nível inferior a um agonista total, p. ex. a morfina.

Se os implantes não forem imediatamente substituídos após a sua remoção, os doentes devem ser mantidos com buprenorfina sublingual (2 a 8 mg/dia), conforme clinicamente indicado, até o tratamento com Sixmo ser retomado. Os doentes que decidam descontinuar o tratamento com Sixmo devem ser monitorizados para despiste da síndrome de privação, sendo dada consideração à utilização de doses de desmame de buprenorfina sublingual.

#### Precipitação da síndrome de privação de opioides

As propriedades de agonista parcial da buprenorfina poderão precipitar os sinais e sintomas de privação de opioides em pessoas que estejam atualmente fisicamente dependentes de agonistas totais de opioides – como a heroína, morfina ou a metadona – antes dos efeitos do agonista total de opioides terem desaparecido. Verificar se os doentes completaram um período de indução apropriado com buprenorfina sublingual ou buprenorfina/naloxona, ou se já estão clinicamente estáveis com a buprenorfina ou buprenorfina/naloxona antes de se inserirem os implantes (ver secção 4.2).

#### Depressão respiratória e do sistema nervoso central (SNC)

Foram notificados um número de casos de morte devido a depressão respiratória com buprenorfina, em particular, quando a buprenorfina foi utilizada em associação com benzodiazepinas (ver secção 4.5) ou quando a buprenorfina não foi utilizada de acordo com a informação de prescrição. Foram também notificadas mortes associadas à administração concomitante de buprenorfina e outros depressores, tais como o álcool, gabapentinoides (tais como a pregabalina e gabapentina) (ver secção 4.5) ou outros opioides. Se a buprenorfina for administrada a alguns indivíduos não dependentes de opioides, que não sejam tolerantes aos efeitos dos opioides, poderá ocorrer depressão respiratória potencialmente fatal.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com asma ou com insuficiência respiratória (p. ex. doença pulmonar obstrutiva crónica, cor pulmonale, diminuição da reserva respiratória, hipoxia, hipercapnia, depressão respiratória preexistente ou cifoescoliose [curvatura da coluna vertebral levando a uma potencial falta de ar]).

A buprenorfina poderá causar sonolência, em particular, quando tomada juntamente com álcool ou com depressores do SNC (tais como tranquilizantes, sedantes ou hipnóticos) (ver secção 4.5).

Antes de se iniciar a terapêutica com Sixmo, os antecedentes médico e de tratamento do doente, incluindo a utilização de substâncias não opioides psicoativas, terão de ser revistos de modo a assegurar que o tratamento com Sixmo pode ser iniciado com segurança.

#### Hepatite e acontecimentos hepáticos

Foram notificados casos de lesão hepática aguda (incluindo casos fatais) com a substância ativa buprenorfina em indivíduos com toxidependência de opioides, tanto em estudos clínicos como em notificações de reações adversas após a comercialização, ver secção 4.8. O espectro de anomalias varia entre elevações transitórias das transaminases hepáticas a casos clínicos de insuficiência hepática, necrose hepática, síndrome hepato-renal, encefalopatia hepática e morte. Em muitos casos, a presença de compromisso hepático preexistente (doença genética, anomalias nas enzimas hepáticas, infeção pelo vírus da hepatite B ou hepatite C, abuso de álcool, anorexia, utilização concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) e a utilização contínua de drogas injetáveis poderá ter um papel causal ou contribuinte. Estes fatores subjacentes, incluindo a confirmação do estado de hepatite viral, têm de ser tidos em consideração antes de se prescrever Sixmo e durante o tratamento. No caso de se suspeitar de um acontecimento hepático, é necessário proceder-se à avaliação da função hepática, incluindo consideração em descontinuar ou não o tratamento com Sixmo. Se o tratamento for continuado, a função hepática deverá ser cuidadosamente monitorizada.

### Compromisso hepático

A buprenorfina é extensivamente metabolizada no fígado. Num estudo farmacocinético com buprenorfina sublingual, verificou-se que os níveis plasmáticos de buprenorfina eram mais elevados e a semivida era mais longa em doentes com compromisso hepático moderado e grave, mas não em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Os doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado devem ser monitorizados para despistar sinais e sintomas de toxicidade ou de sobredosagem causadas pelos níveis aumentados de buprenorfina (ver secção 4.2). Sixmo é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

### Tratamento da dor aguda durante a terapêutica

Durante a utilização de Sixmo, poderão aparecer situações em que os doentes precisam de um controlo da dor aguda ou de anestesia. Sempre que possível, estes doentes deverão ser tratados com analgésicos não opioides. Os doentes que necessitem de terapêutica com opioides para a analgesia poderão ser tratados com um analgésico opioide total de elevada afinidade sob a supervisão de um profissional de saúde, com particular atenção à função respiratória. Poderão ser necessárias doses mais elevadas para se obter um efeito analgésico. Por conseguinte, existe um maior potencial de toxicidade com a administração de opioides. Se for necessária terapêutica com opioides como parte da anestesia, os doentes deverão ser continuamente monitorizados num enquadramento de cuidados de anestesia, por pessoas que não estejam envolvidas na condução do procedimento cirúrgico ou de diagnóstico. A terapêutica com opioides tem de ser efetuada por profissionais de saúde com formação na utilização de medicamentos anestésicos e no controlo dos efeitos respiratórios dos opioides potentes, especificamente, no estabelecimento e manutenção de uma via aérea patente e ventilação assistida.

### Compromisso renal

A eliminação renal poderá ser prolongada, dado que 30% da dose administrada é eliminada por via renal. Os metabolitos da buprenorfina acumulam-se nos doentes com insuficiência renal. Recomenda-se precaução ao administrar-se a dose a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secções 4.2 e 5.2).

### Inibidores da CYP3A

Os medicamentos que inibem a enzima CYP3A4 poderão dar origem a um aumento das concentrações de buprenorfina. Os doentes que estejam a receber Sixmo devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar sinais de toxicidade se associados a inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex. inibidores das proteases como o ritonavir, nelfinavir ou indinavir, ou antifúngicos azolais como o cetoconazol e o itraconazol, ou antibióticos macrólidos). O profissional de saúde deverá rever os antecedentes de tratamento do doente em relação à utilização concomitante de inibidores da CYP3A4 antes de se iniciar o tratamento com Sixmo, de modo a determinar a sua adequabilidade (ver secção 4.5).

### Precauções gerais relevantes à administração de opioides

Os opioides poderão produzir hipotensão ortostática em doentes em ambulatório.

Os opioides poderão elevar a pressão do fluido cefalorraquidiano, o que poderá causar convulsões, portanto, os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com uma lesão na cabeça, lesões intracranianas, outras circunstâncias em que a pressão cefalorraquidiana poderá aumentar, ou com antecedentes de convulsões.

Os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com hipotensão, hipertrofia prostática ou estenose uretral.

A miose induzida por opioides, alterações do nível de consciência ou alterações na perceção da dor como sintoma de doença poderá interferir com a avaliação do doente ou dissimular o diagnóstico ou o curso clínico da doença concomitante.

Os opioides devem ser utilizados com precaução em doentes com mixoedema, hipotiroidismo ou insuficiência das glândulas suprarrenais (p. ex. doença de Addison).

Os opioides demonstraram aumentar a pressão intracoleócica e devem ser utilizados com precaução em doentes com disfunção do trato biliar.

Os opioides devem ser administrados com precaução aos doentes idosos ou debilitados.

A utilização concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) poderá produzir uma exacerbação dos efeitos dos opioides, com base na experiência com morfina (ver secção 4.5).

### Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de Sixmo e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

### Pele

Sixmo deve ser também administrado com precaução em doentes com antecedentes de doença do tecido conjuntivo (p. ex. escleroderma) ou antecedentes de infeções recorrentes por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. Sixmo é contraindicado em doentes com antecedentes de formação de queloides ou cicatrização hipertrófica no local onde Sixmo seria implantado, já que é possível haver dificuldades na recuperação do implante (ver secção 4.3).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação com Sixmo.

A buprenorfina não deve ser administrada juntamente com:

- Antagonistas opioides: a naltrexona e o nalmefeno podem bloquear os efeitos farmacológicos da buprenorfina. A coadministração durante o tratamento com buprenorfina é contraindicada devido à interação potencialmente perigosa que poderá precipitar um aparecimento súbito de sintomas de privação de opioides prolongados e intensos (ver secção 4.3).
- Bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool, já que o álcool aumenta o efeito sedativo da buprenorfina. Sixmo é contraindicado no caso de alcoolismo agudo (ver secção 4.3).

A buprenorfina deve ser utilizada com precaução quando coadministrada com:

- Benzodiazepinas: esta associação poderá resultar em morte devido a depressão respiratória de origem central. Por conseguinte, as doses têm de ser limitadas e a associação tem de ser evitada em casos nos quais existe um risco de utilização indevida. Os doentes devem ser advertidos de que é extremamente perigoso autoadministrarem benzodiazepinas não prescritas enquanto estiverem a utilizar este medicamento e devem ainda ser advertidos a utilizar benzodiazepinas concomitantemente com este medicamento apenas conforme indicado pelo seu profissional de saúde (ver secção 4.4).
- Gabapentóides: esta associação poderá resultar em morte devido a depressão respiratória. Por conseguinte, as doses têm de ser monitorizadas rigorosamente e a associação tem de ser evitada em casos nos quais existe um risco de utilização indevida. Os doentes devem ser advertidos a utilizar os gabapentinóides (tais como a pregabalina e a gabapentina) concomitantemente com este medicamento apenas conforme indicado pelo seu médico (ver secção 4.4).
- Outros depressores do SNC: outros derivados de opióides (p. ex. metadona, analgésicos e antitússicos), certos antidepressivos, sedativos antagonistas dos recetores H<sub>1</sub>, barbitúricos, ansiolíticos que não as benzodiazepinas, neuroléticos, clonidina e substâncias relacionadas: estas associações aumentam a depressão do SNC. A redução do nível de consciência pode fazer com que a condução e utilização de máquinas constitua um perigo (ver secção 4.7).
- Analgésicos opióides: a analgesia adequada poderá ser difícil de atingir ao administrar-se um agonista opióide total em doentes que estejam a receber buprenorfina. Assim, existe o potencial de sobredosagem com um agonista total, especialmente ao tentar ultrapassar-se os efeitos agonistas parciais da buprenorfina ou quando os níveis plasmáticos da buprenorfina estiverem a diminuir (ver secção 4.4).
- Inibidores e indutores da CYP3A4: a buprenorfina é metabolizada primariamente em norbuprenorfina pela CYP3A4; portanto, poderão ocorrer potenciais interações quando a buprenorfina é administrada concomitantemente com medicamentos que afetam a atividade da CYP3A4. Os inibidores da CYP3A4 poderão inibir o metabolismo da buprenorfina resultando num aumento da C<sub>max</sub> e da AUC da buprenorfina e da norbuprenorfina. Os doentes tratados com inibidores das CYP (p. ex. ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir, nefazodona, verapamil, diltiazem, amiodarona, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, fluconazol, eritromicina e sumo de toranja) devem ser monitorizados para despistar sinais e sintomas de toxicidade ou de sobredosagem (miose, cianose dos lábios, sudação, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória). No caso de se observarem sintomas de toxicidade ou de sobredosagem, é necessário proceder-se à remoção dos implantes e a uma transição para um medicamento que permita o ajuste da dose.
- Analogamente, os indutores da CYP3A4 (p. ex. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) poderão ter o potencial para reduzir as concentrações plasmáticas da buprenorfina devido a um aumento do metabolismo da buprenorfina em norbuprenorfina.
- Inibidores da monoamina oxidase (MAO): possível exacerbação dos efeitos dos opióides, com base na experiência com morfina.
- Medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de buprenorfina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para o ser humano.

Para o fim da gravidez, a buprenorfina poderá induzir depressão respiratória no bebé recém-nascido, mesmo após um pequeno período de administração. A administração prolongada de buprenorfina durante o último trimestre de gravidez poderá causar síndrome de privação no recém-nascido (p. ex. hipertonia, tremor neonatal, agitação neonatal, mioclónus ou convulsões). A síndrome poderá ser mais

ligeira e mais demorada do que com os agonistas  $\mu$ -opioides totais de curta ação. Em geral, a síndrome atrasa-se algumas horas a vários dias após o nascimento. A natureza da síndrome poderá variar conforme os antecedentes de uso de drogas da mãe.

Devido à semivida longa da buprenorfina, deve considerar-se a monitorização neonatal durante vários dias no final da gravidez, para prevenir o risco de depressão respiratória ou de síndrome de privação nos recém-nascidos.

Dada a inflexibilidade no que diz respeito aos aumentos da dose e devido à necessidade de aumentar a dose durante a gravidez, não se considera que Sixmo seja um tratamento de escolha em mulheres grávidas, por conseguinte, o tratamento com Sixmo não deve ser iniciado em mulheres grávidas. Sixmo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Se ocorrer uma gravidez durante o tratamento com Sixmo, deve ponderar-se o benefício para a doente contra o risco para o feto. Geralmente, outros tratamentos/formulações com buprenorfina são considerados mais apropriados nesta situação.

### Amamentação

A buprenorfina e os seus metabolitos são excretados no leite humano numa quantidade tal, que é provável que existam efeitos em recém-nascidos/lactentes amamentados. Por conseguinte, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Sixmo.

### Fertilidade

A quantidade de dados sobre os efeitos da buprenorfina na fertilidade humana é limitada ou inexistente (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A buprenorfina pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas e poderá comprometer as capacidades mentais ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas, tais como conduzir um carro ou utilizar máquinas. Este medicamento poderá causar tonturas, sonolência ou sedação, especialmente no início do tratamento.

As concentrações plasmáticas da buprenorfina após a inserção de Sixmo são mais elevadas durante as primeiras 24 a 48 horas. Em particular, os doentes poderão sentir sonolência durante uma semana após a inserção subcutânea; por conseguinte, estes devem ser advertidos quanto a conduzirem ou utilizarem máquinas perigosas, especialmente durante este período de tempo. Antes de conduzirem ou de utilizarem máquinas perigosas, os doentes deverão estar razoavelmente certos de que Sixmo não afeta de forma adversa a sua capacidade para efetuar as referidas atividades.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas foram categorizadas como reações adversas ao implante ou não relacionadas com o implante. As reações adversas não relacionadas com o implante mais frequentes nos estudos clínicos com Sixmo foram cefaleias (5,8%), obstipação (5,5%) e insónias (3,9%). Estas reações adversas são frequentes com a buprenorfina.

Foram notificadas reações adversas relacionadas com o local do implante frequentes, tais como dor, prurido, hematoma, hemorragia, eritema e cicatriz no local do implante em 25,9% e 14,1% dos doentes nos estudos em dupla ocultação e de extensão, respetivamente.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos e provenientes de dados pós-comercialização para a buprenorfina, incluindo Sixmo, estão listadas na Tabela 1. Estas reações adversas estão apresentadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA, termo preferido e frequência.

As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas listadas por sistema corporal**

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	frequentes	infecção viral, bronquite**, infecção**, gripe**, faringite**, rinite**
	pouco frequentes	celulite, infecção cutânea, abscesso periamigdalino, exantema pustular, infecção do trato urinário, infecção micótica vulvovaginal, infecção no local do implante*, abscesso no local do implante*
Doenças do sangue e do sistema linfático	pouco frequentes	linfadenopatia, neutropenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	frequentes	diminuição do apetite
	pouco frequentes	aumento de peso anormal, desidratação, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	frequentes	insónias, ansiedade, hostilidade**, nervosismo**, paranóia**
	pouco frequentes	depressão, diminuição da libido, distúrbios do sono, apatia, humor eufórico, sensação orgásmica diminuída, irrequietude, irritabilidade, dependência de drogas***, agitação***, pensamentos anormais***
Doenças do sistema nervoso	frequentes	cefaleias, tonturas, sonolência, hipertonia**, síncope**
	pouco frequentes	hipoestesia, enxaqueca, depressão do nível de consciência, hipersónia, parestesia, tremor
Afeções oculares	frequentes	midríase**
	pouco frequentes	corrimento ocular, distúrbio lacrimal,

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
		visão desfocada
Cardiopatias	frequentes	palpitações**
	pouco frequentes	<i>flutter</i> auricular, bradicardia
Vasculopatias	frequentes	afrontamentos, vasodilatação**, hipertensão**
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	frequentes	tosse**, dispneia**
	pouco frequentes	depressão respiratória, bocejos
Doenças gastrointestinais	frequentes	obstipação, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, distúrbio gastrointestinal**, distúrbio dentário**
	pouco frequentes	xerostomia, dispepsia, flatulência, hematoquezia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	hiperidrose
	pouco frequentes	suores frios, pele seca, exantema, lesão na pele, equimose*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	frequentes	dor óssea**, mialgias**
	pouco frequentes	espasmos musculares, desconforto nos membros, dor musculoesquelética, dor no pescoço, dor nas extremidades, síndrome da articulação temporomandibular, artralgia***
Doenças renais e urinárias	pouco frequentes	hesitação urinária, urgência urinária, polaquisúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	pouco frequentes	dismenorreia, disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	frequentes	fadiga, arrepios, astenia, dor, hematoma no local do implante*, dor no local do implante*, prurido no local do implante*, hemorragia no local do implante*, eritema no local do implante*, cicatriz no local do implante*, dor no peito**, mal-estar***,

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
		síndrome de privação***
	pouco frequentes	edema periférico, desconforto, edema da face, sensação de frio, pirexia, inchaço, edema no local do implante*, reação no local do implante*, expulsão do implante*, cicatrização comprometida*, parestesia no local do implante*, exantema no local do implante*, formação de cicatriz*
Exames complementares de diagnóstico	frequentes	aumento da alanina aminotransferase
	pouco frequentes	aumento da aspartato aminotransferase, perda de peso, aumento da lactato desidrogenase no sangue, aumento da gama-glutamyl-transferase, aumento de peso, diminuição da fosfatase alcalina no sangue, aumento da amilase, aumento do bicarbonato no sangue, aumento da bilirrubina no sangue, diminuição do colesterol no sangue, aumento da glucose no sangue, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, aumento da lipase, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da hemoglobina média celular, volume celular médio anormal, aumento da contagem de monócitos, aumento da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de eritrócitos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	frequentes	dor relacionada com o procedimento*, reação no local do procedimento*
	pouco frequentes	complicação pós-procedimento (*), contusão (*), deiscência da ferida*, migração do implante***, quebra do implante ***

\* Reação adversa medicamentosa no local do implante

(\*) Observada como reação adversa medicamentosa no local do implante e não no local do implante

\*\* Notificada com outros medicamentos aprovados, à base de buprenorfina

\*\*\* Dados pós-comercialização apenas

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Risco de complicações graves relacionadas com a inserção e remoção dos implantes*

Podem ocorrer complicações graves, mas raras, incluindo lesão dos nervos e migração resultando em embolismo e morte devido à inserção incorreta dos implantes (ver secção 4.4). No enquadramento pós-comercialização, foram notificados 2 casos nos quais os implantes tinham migrado localmente do local de inserção. Em 3 doentes tratados em estudos clínicos, e em 1 doente tratado no período pós-comercialização, não foi possível localizar os implantes ou fragmentos dos mesmos e, portanto, os mesmos não foram removidos no final do tratamento. Nos estudos clínicos e nos dados de pós-comercialização foram observados 7 casos clinicamente relevantes de quebra do implante (isto é, quebra associada a uma reação adversa).

### *Risco de expulsão*

As inserções incorretas ou infeções podem levar a protrusão ou expulsão. Em estudos clínicos com Sixmo, foram notificados poucos casos de protrusão ou de expulsão de implantes, principalmente atribuídos a uma técnica de inserção incorreta (ver secção 4.4).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

As manifestações de uma sobredosagem aguda com buprenorfina incluem pupilas do tamanho da cabeça de um alfinete, sedação, hipotensão, depressão respiratória e morte.

### Tratamento

As prioridades são o reestabelecimento do doente e uma via aérea protegida, e a instituição de ventilação assistida, se necessário. Devem ser empregues medidas de suporte (incluindo oxigénio, vasopressores) para controlar o choque circulatório e o edema pulmonar, conforme indicado. As paragens cardíacas ou arritmias necessitarão de técnicas avançadas de suporte de vida.

O antagonista de opioides, naloxona, é um antídoto específico para a depressão respiratória resultante de uma sobredosagem com opioides. A naloxona poderá ter valor no controlo de uma sobredosagem com buprenorfina. Poderão ser necessárias doses superior ao normal, assim como a sua administração repetida.

Os profissionais de saúde devem considerar o potencial papel e contribuição da buprenorfina quando administrada em conjunto com outros medicamentos depressores do SNC, inibidores da CYP3A4, outros opioides e, em casos de compromisso hepático, ao determinar-se se os implantes devem ser removidos ou não (ver secções 4.4 e 4.5).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos para o sistema nervoso, Fármacos utilizados para a dependência de opioides, código ATC: N07BC01

## Mecanismo de ação

A buprenorfina é um agonista/antagonista parcial de opioides que se liga aos recetores  $\mu$  (miu) e  $\kappa$  (kappa) do cérebro. A sua atividade no tratamento de manutenção de opioides é atribuída às suas propriedades lentamente reversíveis nos recetores  $\mu$ , as quais, ao longo de um período de tempo prolongado, minimizam a necessidade de utilizar outros opioides.

Durante estudos de farmacologia clínica em doentes com dependência de opioides, a buprenorfina apresentou efeitos de teto num número de parâmetros farmacodinâmicos e de segurança. Apresenta uma janela terapêutica relativamente ampla em consequência das suas propriedades de agonista parcial/antagonista, que atenuam a supressão da função cardiovascular e respiratória.

## Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia dos implantes de buprenorfina foram investigadas em 3 estudos clínicos de fase 3, em dupla ocultação, nos quais um total de 309 doentes foram tratados com Sixmo durante um período de 6 meses (1 ciclo de implante). Destes 309 doentes, 107 doentes foram tratados durante 6 meses adicionais em estudos de extensão (i.e. durante 2 ciclos de implantes).

A demonstração da eficácia baseia-se primariamente no estudo PRO-814, um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com ativo em doentes adultos que cumpriam os critérios do DSM-IV-TR para a dependência de opioides e que estavam clinicamente estabilizados com buprenorfina sublingual. Neste estudo, aproximadamente 75% dos doentes referiram os opioides de prescrição como o opioide primário de abuso, e 21% dos doentes referiram a heroína como opioide primário de abuso. O tempo de implante foi de 24 semanas. Este estudo recrutou 84 doentes no grupo de Sixmo e 89 doentes no grupo da buprenorfina sublingual, com uma idade mediana (intervalo) de 36 (21 a 63) anos e de 37 (22 a 64) anos nos grupos de Sixmo e da buprenorfina sublingual, respetivamente. Neste estudo em dupla ocultação e dupla ocultação da formulação, os doentes mantidos com doses de 8 mg/dia ou menos de buprenorfina sublingual foram transferidos para 4 implantes Sixmo (e placebo sublingual ativo), ou para buprenorfina sublingual 8 mg/dia ou menos (e 4 implantes de placebo). O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de respondedores, definidos como doentes com não mais de 2 em 6 meses com evidência de uso ilícito de opioides com base na composição dos resultados da urina e dos auto-relatórios. Este parâmetro de avaliação final foi considerado como sendo de relevância clínica na indicação em questão. Sixmo demonstrou ser não inferior à buprenorfina sublingual, com uma proporção de respondedores de 87,6% no grupo da buprenorfina sublingual e 96,4% no grupo de Sixmo. Para além disso, depois de estabelecida a não inferioridade, testou-se a superioridade de Sixmo em relação à buprenorfina sublingual, tendo a mesma sido estabelecida ( $p=0,034$ ). A retenção no tratamento foi elevada, sendo que 96,4% dos doentes com Sixmo e 94,4% dos doentes com buprenorfina sublingual completaram o estudo. Dois estudos adicionais de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo forneceram dados de suporte sobre a eficácia e farmacocinética (PK) (Estudos PRO-805 e PRO-806). Em ambos os estudos, doentes adultos com dependência de opioides, que eram novas entradas para o tratamento com buprenorfina foram tratados durante 24 semanas com 4 implantes de Sixmo ou 4 implantes de placebo. Os doentes que não fossem adequadamente tratados com a dose de 4 implantes podiam receber um quinto implante. O estudo PRO-806 incluiu um braço comparador aberto com buprenorfina sublingual (12 a 16 mg/dia). Era permitido aos doentes de todos os grupos utilizar buprenorfina sublingual suplementar para controlar potenciais sintomas de privação/desejos de acordo com os critérios pré-especificados.

As características dos doentes nestes estudos estão apresentadas abaixo.

**Tabela 2: Características dos doentes nos estudos PRO-805 e PRO-806**

	Estudo PRO-805		Estudo PRO-806		
	Sixmo N=108	Placebo N=55	Sixmo N=114	Placebo N=54	buprenorfina sublingual N=119
<b>Idade mediana (intervalo), anos</b>	33 (19-62)	39 (20-61)	36 (19-60)	33 (19-59)	32 (18-60)
<b>Opioide primário de abuso, n (%)</b>					
Heroína	69 (63,9%)	34 (61,8%)	76 (66,7%)	28 (51,9%)	75 (63,0%)
Opioides de prescrição	39 (36,1%)	21 (38,2%)	38 (33,3%)	26 (48,1%)	43 (36,1%)*

\* No caso de 1 doente (0,8%) o opioide primário de abuso foi “outro”.

O parâmetro de avaliação final primário da eficácia em ambos os estudos foi a função da distribuição cumulativa (CDF) da percentagem de amostras de urina que foram negativas para o uso de opioides ilícitos (conforme avaliado através de toxicologia urinária três vezes por semana, e pela utilização de opioides comunicada pelo próprio doente).

No estudo PRO-805, o parâmetro de avaliação final primário foi a CDF da percentagem de amostras de urina que foram negativas para o uso de opioides ilícitos durante as semanas 1 a 16, enquanto que a CDF durante as semanas 17 a 24 foi avaliada como parâmetro de avaliação final secundário.

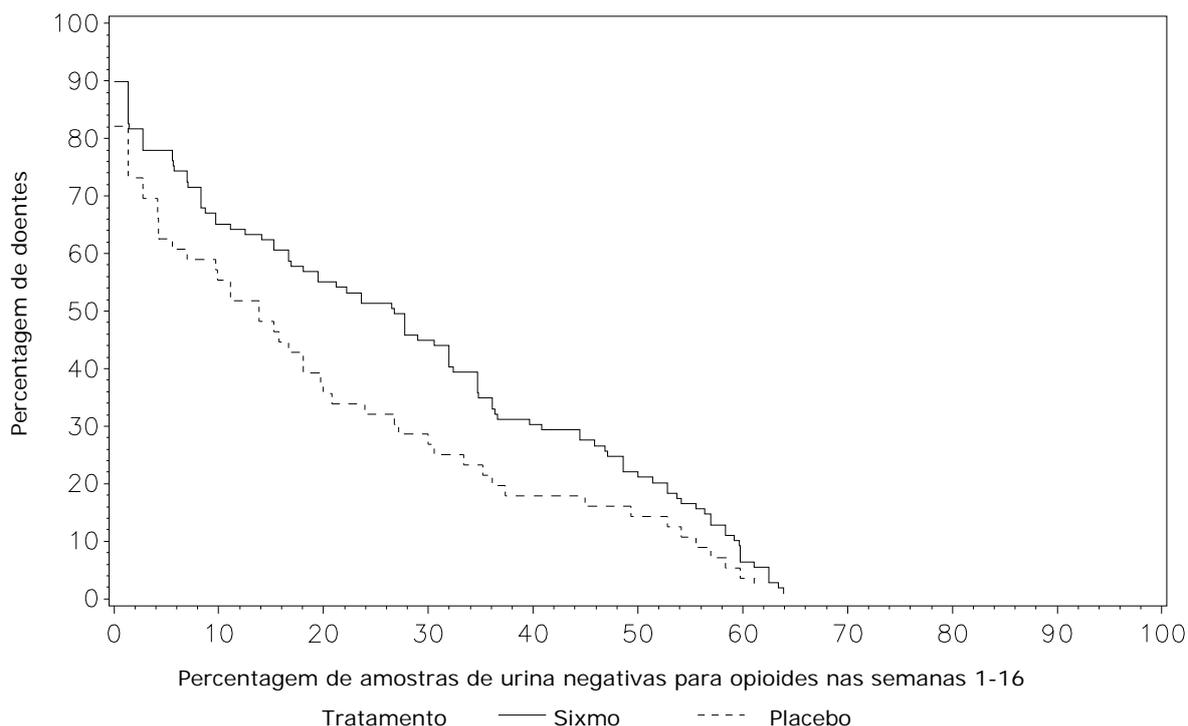
**Tabela 3: Percentagem de amostras de urina negativas para opioides nas semanas 1 a 16 e nas semanas 17 a 24, Estudo PRO-805 (ITT)**

Percentagem de resultados negativos	Sixmo N=108	Placebo N=55
<b>Semanas 1 a 16</b>		
Média (EP)	40,4 (3,15)	28,3 (3,97)
IC da média	34,18; 46,68	20,33; 36,26
Mediana (intervalo)	40,7 (0; 98)	20,8 (0; 92)
<b>Semanas 17 a 24</b>		
Média (EP)	29,0 (3,34)	10,7 (3,19)
IC da média	22,41; 35,66	4,33; 17,12
Mediana (intervalo)	4,4 (0; 100)	0,0 (0; 92)

IC=intervalo de confiança, ITT=intenção de tratar, N=número de indivíduos, EP=erro padrão

Na análise da CDF (semanas 1 a 16), observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ( $p=0,0361$ ), a qual tendia a favor de Sixmo.

**Figura 1: Função da distribuição cumulativa da percentagem de amostras de urina negativas para opioides nas semanas 1-16, Estudo PRO-805 (ITT)**



ITT=intenção de tratar

A buprenorfina não foi incluída nas avaliações de toxicologia urinária.

O estudo PRO-806 tinha dois parâmetros de avaliação final co-primários, que eram a CDF da percentagem de amostras de urina que foram negativas para opioides ilícitos nas semanas 1 a 24, nos grupos de Sixmo e do placebo (co-primário 1), e a CDF da percentagem de amostras de urina que foram negativas para opioides ilícitos nas semanas 1 a 24 nos grupos de Sixmo e do placebo, com imputação com base nos dados comunicados pelo próprio sobre drogas ilícitas (co-primário 2).

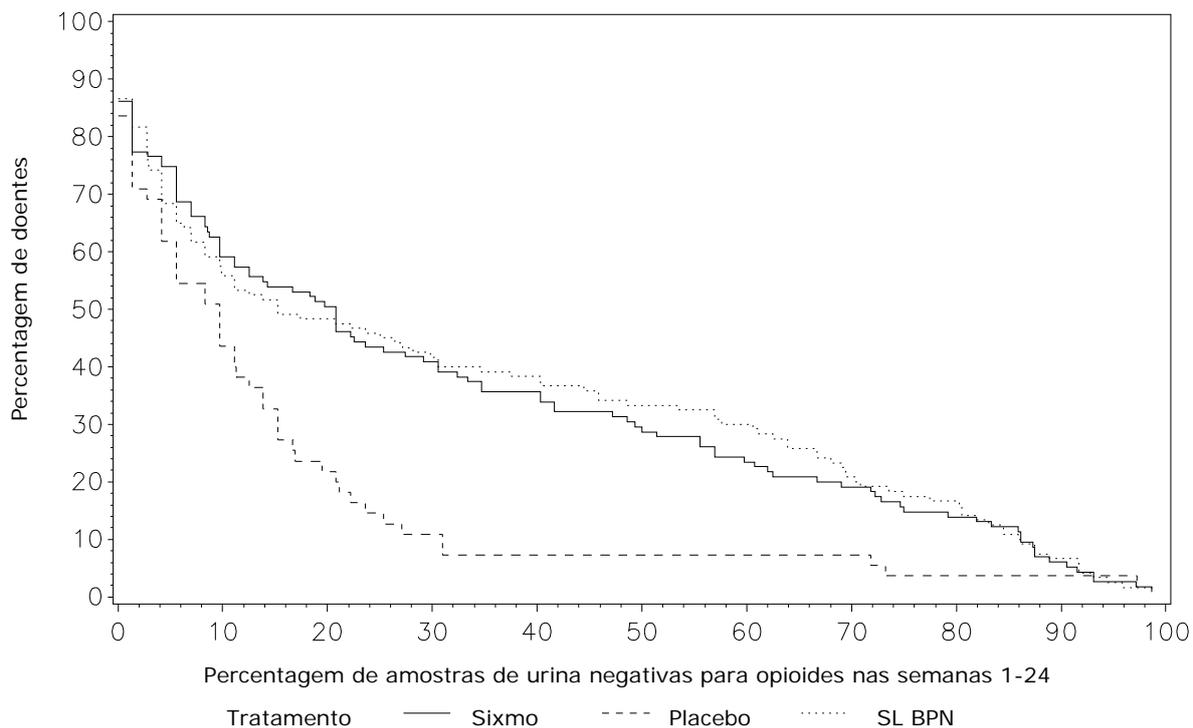
**Tabela 4: Percentagem de amostras de urina negativas para opioides nas semanas 1 a 24, Estudo PRO-806 (ITT)**

Percentagem of resultados negativos	Sixmo N=114	Placebo N=54	Buprenorfina sublingual N=119
Média (EP)	31,21 (2,968)	13,41 (2,562)	33,48 (3,103)
IC da média	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)

IC=intervalo de confiança, ITT=intenção de tratar, N=número de indivíduos, EP=erro padrão

Na análise da CDF (parâmetro de avaliação final co-primário 1), observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ( $p < 0,0001$ ), a qual tendia a favor de Sixmo.

**Figura 2: Função da distribuição cumulativa da percentagem de amostras de urina negativas para opioides nas semanas 1-24 (parâmetro de avaliação final co-primário 1), Estudo PRO-806 (População ITT)**



ITT=intenção de tratar, SL BPN = buprenorfina sublingual  
 A buprenorfina não foi incluída nas avaliações de toxicologia urinária.

Os resultados da CDF para o parâmetro de avaliação final co-primário 2 foram fundamentalmente os mesmos que foram obtidos para o parâmetro de avaliação final 1 ( $p < 0,0001$ ).

Um parâmetro de avaliação final secundário chave no Estudo PRO-806 foi a diferença nas proporções de amostras de urina que foram negativas para os opioides ao longo de 24 semanas para Sixmo *versus* buprenorfina sublingual. Apesar da utilização de um braço comparador aberto, considera-se que este parâmetro de avaliação final é robusto, uma vez que se baseia na toxicologia urinária. Nesta análise, a percentagem de urinas negativas para opioides no grupo da buprenorfina sublingual foi muito similar aos resultados do grupo de Sixmo (33% *versus* 31%), tendo-se demonstrado a não inferioridade de Sixmo em relação à buprenorfina sublingual.

Nos estudos PRO-805 e PRO-806, 62,0% e 39,5% dos indivíduos tratados com Sixmo necessitaram de ser suplementados com buprenorfina SL. As doses médias por semana nos indivíduos com Sixmo nos estudos PRO-805 e PRO-806 foram de 5,16 mg e 3,16 mg, com uma média relativamente baixa de dias de utilização por semana de 0,45 e 0,31, respetivamente. Em cada um dos dois estudos, a proporção de indivíduos que necessitaram de ser suplementados com SL BPN foi significativamente mais elevada no grupo do placebo do que no grupo de Sixmo (90,9% e 66,7% dos indivíduos, com uma média de dias de utilização por semana de 2,17 e 1,27, no PRO-805 e PRO-806, respetivamente). A retenção no tratamento foi elevada nos grupos de Sixmo, tendo 65,7% e 64,0% dos doentes completado os estudos PRO-805 e PRO-806, respetivamente.

A maioria dos doentes (cerca de 80%) em ambos os estudos foram adequadamente tratados com 4 implantes; cerca de 20% dos doentes tiveram necessidade de um aumento da dose com um quinto implante.

Num subconjunto de doentes, os implantes Sixmo quebraram-se durante a remoção do implante. As taxas de quebra diminuíram nos estudos que utilizaram a técnica e formação atuais. Em geral, a quebra não foi considerada uma questão de segurança para o doente pelo investigador.

**Tabela 5: Quebra do implante nos estudos de fase 3, em dupla ocultação com Sixmo**

	Técnica e formação atual		
	PRO-806	PRO-811	PRO-814
	Sixmo N=99	Sixmo N=78	Sixmo N=82
<b>Número (%) de implantes quebrados</b>	71 (17,0%)	81 (25,0%)	35 (10,7%)
<b>Número (%) de doentes com implante(s) quebrado(s)</b>	42 (42,4%)	38 (48,7%)	22 (26,8%)

N=número de doentes com dados disponíveis.

#### População não caucasiana

A experiência clínica com Sixmo em doentes não caucasianos é atualmente limitada.

#### População pediátrica

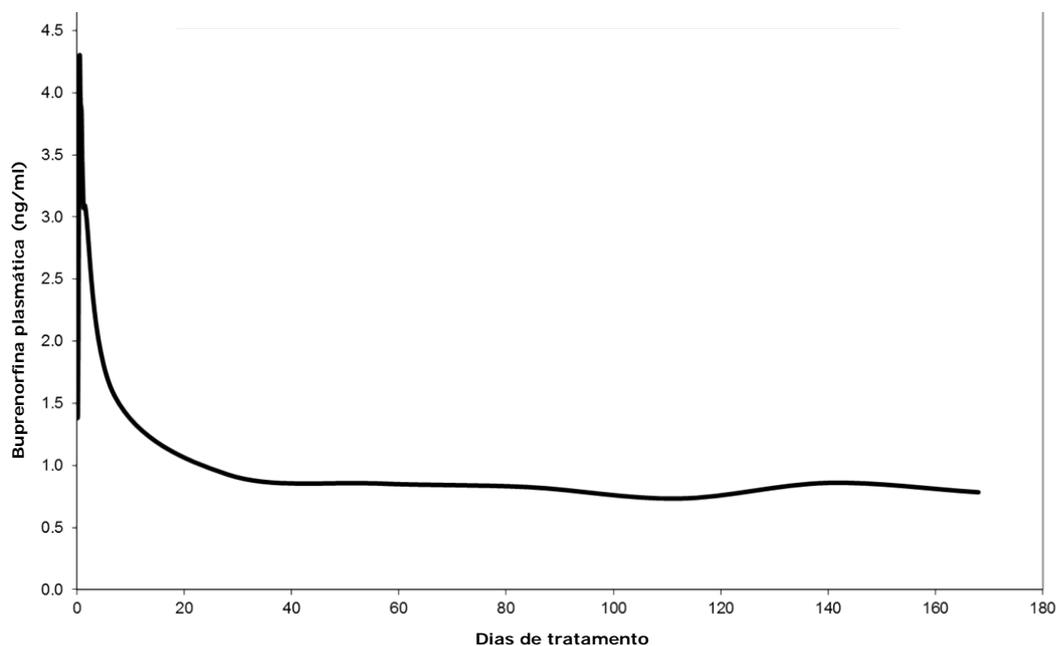
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Sixmo em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de manutenção da dependência de opioides (ver secção 4.2).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A PK de Sixmo foi avaliada em doentes dependentes de opioides tratados com Sixmo nos estudos TTP-400-02-01, PRO-810, PRO-805, PRO-806, PRO-807 e PRO-811. Antes da entrada nos estudos agudos PRO-805, PRO-806, PRO-810 e TTP-400-02-01, os doentes eram adultos sem exposição anterior ao tratamento, com uma dependência de opioides moderada a grave. Na maioria dos doentes, a heroína era o opioide primário de utilização. Após a inserção dos implantes Sixmo, observou-se um pico inicial de buprenorfina e a  $T_{max}$  mediana ocorreu 12 horas após a inserção. Após o pico inicial de buprenorfina, as concentrações plasmáticas de buprenorfina diminuíram lentamente e as concentrações plasmáticas de buprenorfina em estado estacionário foram atingidas aproximadamente na semana 4. As concentrações plasmáticas médias de buprenorfina em estado estacionário foram consistentes em todos os estudos clínicos, com aproximadamente 0,5 a 1 ng/ml (com a dose de 4 implantes), e mantiveram-se durante, aproximadamente, 20 semanas (semana 4 até à semana 24) num período de tratamento de 24 semanas. No estado estacionário, foi também registada uma pequena diminuição das concentrações de buprenorfina entre a semana 4 e a semana 24. Em geral, as concentrações foram comparáveis às concentrações mínimas de buprenorfina de 8 mg por dia de buprenorfina sublingual. As concentrações plasmáticas de buprenorfina após Sixmo estão ilustradas na Figura 3. As concentrações plasmáticas médias de buprenorfina até ao dia 28 baseiam-se em dados do estudo de biodisponibilidade relativa PRO-810 (que tinha uma recolha de amostra para PK intensiva), enquanto que as concentrações após o dia 28 baseiam-se em dados agrupados dos estudos PRO-805, PRO-806, PRO-807 e PRO-811.

**Figura 3: Concentrações plasmáticas da buprenorfina após a inserção de Sixmo (as concentrações até ao dia 28 baseiam-se no estudo PRO-810, enquanto que as concentrações após o dia 28 baseiam-se nos estudos PRO-805, PRO-806, PRO-807 e PRO-811)**



### Distribuição

A buprenorfina liga-se às proteínas em aproximadamente 96%, primariamente à globulina alfa e beta.

### Biotransformação

A buprenorfina sofre N-desalquilação originando o seu principal metabolito farmacologicamente ativo, a norbuprenorfina e subsequente glucuronidação. Verificou-se inicialmente que a formação de norbuprenorfina é efetuada pela CYP3A4; estudos subsequentes também demonstraram o envolvimento da CYP2C8. Tanto a buprenorfina como a norbuprenorfina podem sofrer glucuronidação adicional pelas UDP-glucuronosiltransferases.

### Eliminação

Um estudo de equilíbrio de massas com a buprenorfina mostrou haver uma recuperação completa da radiomarcagem na urina (30%) e nas fezes (69%) recolhida até 11 dias após a administração da dose. Quase toda a dose correspondeu a buprenorfina, norbuprenorfina e dois metabolitos da buprenorfina não identificados. Na urina, a maior parte da buprenorfina e da norbuprenorfina foram conjugadas (buprenorfina: 1% livre e 9,4% conjugada; norbuprenorfina: 2,7% livre e 11% conjugada). Nas fezes, quase toda a buprenorfina e norbuprenorfina estavam livres (buprenorfina: 33% livre e 5% conjugada; norbuprenorfina: 21% livre e 2% conjugada).

A buprenorfina apresenta uma semivida média de eliminação do plasma que varia entre as 24 às 48 horas.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética de Sixmo não foi estudado.

A buprenorfina é extensivamente metabolizada no fígado e observaram-se níveis plasmáticos aumentados em doentes com compromisso hepático moderado e grave.

Sixmo é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave.

### *Compromisso renal*

A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (aproximadamente 30%) na depuração global da buprenorfina e as concentrações plasmáticas da buprenorfina não aumentaram em doentes com compromisso renal. Por conseguinte, não se considera necessário qualquer ajuste da dose de Sixmo em doentes com compromisso renal.

### *Idosos*

Os estudos clínicos com Sixmo não incluíram doentes com mais de 65 anos; por conseguinte, não se recomenda a utilização do medicamento nesta população. A eficácia e segurança da buprenorfina nos doentes idosos com > 65 anos de idade não foram estabelecidas.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Uma bateria padrão de testes de genotoxicidade conduzidos em extratos de implantes de Sixmo e de implantes de placebo à base de acetato de etileno vinil (AEV) foi negativa. Os dados na literatura não indicam haver quaisquer propriedades genotóxicas da buprenorfina.

Não existem suspeitas de carcinogenicidade com base na utilização clínica da buprenorfina.

Não existe informação publicada no que diz respeito a um potencial efeito da buprenorfina na fertilidade masculina e feminina. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva.

Ao expor-se ratas grávidas à buprenorfina através de minibombas osmóticas desde o dia 7 de gestação em diante, o consumo de comida e água pela mãe diminuiu desde o dia 7 de gestação ao dia 20. O índice de mortalidade aumentou de forma significativa nos grupos da buprenorfina. Houve uma maior ocorrência de reabsorções, assim como um aumento no número de nados-mortos. As crias que nasceram tendiam a pesar menos no dia 1 pós-natal em comparação com os controlos. As crias expostas à buprenorfina apenas durante o período pré-natal apresentaram um peso corporal similar em comparação com os controlos nas primeiras 3 semanas pós-natal. Contudo, as crias expostas a opioides no período pós-natal exibiram reduções significativas dos pesos corporais. A exposição materna à buprenorfina aumentou a mortalidade peri-natal e causou um atraso em algumas etapas do desenvolvimento nos ratos neonatos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Copolímero de acetato de etileno de vinil

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada implante é embalado individualmente numa saqueta descolável de laminado de alumínio de PET/LDPE/Alu/LDPE.

Kit de implantes: 4 implantes com 1 aplicador

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

O implante removido contém uma quantidade significativa de buprenorfina residual. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1369/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 Junho 2019

Data da última renovação:

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Sixmo em cada Estado Membro (EM), o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) tem de estar de acordo com a autoridade nacional competente (ANC) quanto ao conteúdo e formato dos materiais educativos, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O titular da AIM deverá assegurar que em cada EM no qual Sixmo é comercializado, todos os médicos que se prevê virem a inserir/remover o implante subcutâneo (SC) Sixmo recebem um programa educativo, com o objetivo de prevenir/minimizar o importante risco identificado de protrusão/expulsão (espontânea) do implante, os potenciais riscos importantes de lesão dos nervos ou dos vasos sanguíneos durante o procedimento de inserção/remoção, (deslocamento e) migração/ausência (parcial) do implante.

O programa educativo para o médico, fornecido em conjunto com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), deve incluir dispositivos de instrução e uma demonstração detalhada, ao vivo e cara-a-cara, com a descrição passo-a-passo do procedimento cirúrgico para a inserção e remoção de Sixmo. Os médicos devem ainda ser informados dos riscos e complicações deste procedimento (i.e. migração do implante, protrusão, expulsão e lesão dos nervos).

O titular da AIM deverá assegurar também que em cada EM no qual Sixmo é comercializado, todos os doentes aos quais é prescrito o implante SC, recebem o Folheto Informativo (FI) do Doente do seu médico assistente e ainda um cartão de alerta para o doente (do tamanho de um porta-moedas), o qual deverá andar com o doente todo o tempo, durante o tratamento com Sixmo, e apresentado aos outros profissionais de saúde antes de qualquer tratamento/intervenção médica. O cartão de alerta do doente deverá mencionar:

- Que o portador do cartão está a utilizar Sixmo (tratamento da dependência de opioides apenas com buprenorfina através de um implante SC localizado na parte interna do braço)
  - Data(s) da inserção do implante e da remoção ao fim de seis meses
  - Nome e informação de contacto do médico assistente
  - As questões de segurança associadas à terapêutica com Sixmo (i.e. potenciais interações com risco de morte com outras terapêuticas concomitantes)
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
MOLTeNI-2019-01 – Um estudo de segurança em coorte, pós-autorização, retrospectivo e prospetivo, observacional (não intervencional) para avaliar a incidência de quebras e de complicações na inserção/remoção dos implantes de buprenorfina (Sixmo) nos cuidados clínicos de rotina.	Q4 2026

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior (kit)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sixmo 74,2 mg implante  
buprenorfina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada implante contém cloridrato de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém copolímero de acetato de etileno vinil

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Implante**

4 implantes  
1 aplicador de utilização única

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1369/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Saqueta

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sixmo 74,2 mg implante  
buprenorfina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada implante contém cloridrato de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém copolímero de acetato de etileno vinil

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 implante

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/19/1369/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **CARTÃO DE ALERTA DO DOENTE**

Cartão de alerta do doente

- O titular deste cartão utiliza um tratamento para a dependência de opioides apenas com buprenorfina chamado Sixmo.
- Os implantes estão localizados sob a pele, na parte interna do braço.
- Mantenha este cartão sempre consigo durante o tratamento.
- Apresente este cartão ao seu médico, dentista ou cirurgião antes de qualquer tratamento médico ou cirurgia.
- Contacte o seu médico se tiver quaisquer sintomas invulgares, tais como problemas respiratórios, lesão na cabeça, aumento da pressão na cabeça.

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sixmo 74,2 mg implante  
buprenorfina

### **2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **3. PRAZO DE VALIDADE**

### **4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

### **5. OUTROS**

Médico assistente (nome / informação para contacto):

Nome do doente:

#### **INFORMAÇÃO SOBRE O PROCEDIMENTO**

Data da inserção:

Data da remoção aos 6 meses:

Localização do implante: (braço esquerdo / direito)

#### **INFORMAÇÃO IMPORTANTE**

Cada implante contém cloridrato de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Sixmo 74,2 mg implante buprenorfina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Sixmo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Sixmo
3. Como utilizar Sixmo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sixmo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Sixmo e para que é utilizado**

Sixmo contém a substância ativa buprenorfina, que é um tipo de medicamento opioide. É utilizado para tratar a dependência de opioides em adultos que estejam também a receber suporte médico, social e psicológico.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Sixmo**

##### **Não utilize Sixmo se:**

- tem alergia à buprenorfina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- tem problemas respiratórios graves
- tem a função do fígado gravemente diminuída
- tem alcoolismo agudo ou delírio alcoólico causado pela privação de álcool
- está a utilizar naltrexona ou nalmeveno para tratar o alcoolismo ou a dependência de opioides
- tem antecedentes de produção excessiva de tecidos durante a cicatrização de feridas

Os doentes que não poderão ser investigados através de um exame por ressonância magnética nuclear (IRMN) não podem receber Sixmo.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Sixmo se tiver:

- asma ou outros problemas respiratórios
- problemas ligeiros ou moderados no fígado
- uma função renal diminuída

- uma lesão na cabeça ou outras circunstâncias em que a pressão na cabeça poderá aumentar, uma vez que os opioides podem causar um aumento da pressão no líquido cefalorraquidiano (líquido que rodeia o cérebro e a medula espinal)
- antecedentes de convulsões
- tensão arterial baixa
- aumento da próstata ou estreitamento da uretra
- tireoide pouco ativa
- diminuição da função das glândulas suprarrenais, tal como a doença de Addison
- função anormal do canal biliar
- fraqueza geral e saúde fraca, ou se for idoso
- antecedentes de doença do tecido conjuntivo, tal como escleroderma, pois isso pode causar dificuldades ao retirar os implantes
- antecedentes de recorrência de infeções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA)
- depressão ou outras patologias que são tratadas com antidepressivos.  
A utilização destes medicamentos juntamente com Sixmo pode causar síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver «Outros medicamentos e Sixmo»).

#### **Aspetos importantes a considerar durante o tratamento:**

- Poderá ocorrer **sonolência** especialmente durante a primeira semana após a inserção. Consulte “Condução de veículos e utilização de máquinas”.
- O seu médico deverá examinar o **local de inserção** para ver se existem infeções e problemas com a ferida:
  - uma semana após a inserção do implante
  - pelo menos uma vez por mês daí em diante
- Poderá ocorrer uma **infeção no local de inserção ou de remoção** do implante. Tocar excessivamente nos implantes ou no local de inserção pouco após a inserção poderá aumentar a possibilidade de infeção. Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sinais de infeção (tais como vermelhidão ou inflamação) no local de inserção ou de remoção.
- Se for inserido incorretamente ou em consequência de uma infeção, **o implante pode ficar saliente** no braço após a inserção. Se isto acontecer, não o tente retirar sozinho, pois tal pode ser muito perigoso, e contacte o seu médico imediatamente.
- **Se um implante sair** após a inserção, proceda da seguinte maneira:
  - Marque uma consulta com o médico que fez a inserção assim que possível.
  - Coloque o implante num frasco de vidro com tampa. Guarde-o num lugar seguro e longe dos outros, especialmente crianças. Leve-o ao médico que fez a inserção para determinar se o todo o implante foi expelido.  
Queira ter em atenção: a buprenorfina pode causar depressão respiratória grave, possivelmente fatal (falta de ar ou parar de respirar) em crianças que sejam acidentalmente expostas à buprenorfina.
  - O médico irá monitorizá-lo até o implante ser substituído para avaliar se existem sintomas de privação.
- **Evite mover os implantes** à volta sob a pele ou ganhar muito peso após a inserção de Sixmo, pois poderá dificultar a localização dos implantes.
- **Uso indevido e abuso:** se houver abuso de buprenorfina, a mesma poderá levar a uma sobredosagem e morte. Este risco aumenta se houver uso adicional de álcool ou de outras substâncias.
- Este medicamento pode causar **dependência**, mas a um nível inferior a outras substâncias tais como a morfina. Se parar o tratamento com Sixmo, o seu médico monitorizá-lo-á para despistar **sintomas de privação** (tais como transpiração, sensação de calor e frio).
- Foram comunicados um número de casos de morte devido a **depressão respiratória** durante a utilização de buprenorfina. Em particular, isto ocorre quando se dá o uso adicional de álcool, outros opioides ou certos medicamentos que acalmam, induzem o sono ou relaxam os músculos. A buprenorfina pode causar problemas respiratórios fatais em pessoas não dependentes ou em crianças.

Sixmo deve ser utilizado com precaução em doentes com asma ou com outros problemas respiratórios.

- Foi comunicada **lesão no fígado**, incluindo insuficiência hepática, com a utilização de buprenorfina. Isto poderá estar relacionado com uma diminuição da função do fígado existente e com o uso contínuo de drogas injetáveis. Se houver suspeita de problemas de fígado, o seu médico efetuará análises para decidir se o tratamento deverá ser parado.
- Enquanto utilizar Sixmo, poderão surgir situações em que poderá precisar de **tratamento para a dor aguda** ou **anestesia**. Fale com o seu médico ou farmacêutico para se aconselhar nestes casos.
- As substâncias como a buprenorfina poderão fazer com as **pupilas fiquem do tamanho de uma cabeça de alfinete**, causar **alterações do estado de consciência** ou alterações no modo como **sente a dor**.
- As substâncias como a buprenorfina podem causar uma descida súbita da **tensão arterial**, causando tonturas ao levantar-se rapidamente.

### Crianças e adolescentes

Sixmo não é recomendado em crianças com menos de 18 anos de idade.

### Doentes com mais de 65 anos de idade

Sixmo não é recomendado em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Outros medicamentos e Sixmo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

**Não utilize este medicamento** e informe o seu médico se estiver a utilizar medicamentos para tratar dependências, tais como:

- naltrexona
- nalmeveno

Estes podem bloquear os efeitos da buprenorfina e podem causar o aparecimento súbito de sintomas de privação prolongados e intensos (ver também a secção 2 “Não utilize Sixmo se”).

**Informe o seu médico** durante o tratamento com Sixmo antes de utilizar:

- benzodiazepinas (utilizadas para acalmar, induzir o sono ou relaxar os músculos), tais como diazepam, temazepam ou alprazolam. Esta associação poderá resultar em morte devido a depressão respiratória. Portanto, só utilize estes medicamentos durante o tratamento com Sixmo se o seu médico o aconselhar a fazê-lo e na dose prescrita.
- gabapentinoides (utilizados para tratar a epilepsia ou a dor neuropática): gabapentina ou pregabalina. Tomar demasiada quantidade de um gabapentinoide pode provocar a morte pois ambos os medicamentos podem causar uma respiração muito lenta e superficial (depressão respiratória). Tem de utilizar a dose que o seu médico lhe receitou.
- outros medicamentos que podem deixá-lo sonolento, reduzir o estado de alerta e tornar a condução e a utilização de máquinas um perigo:
  - outros opioides como a metadona, determinados analgésicos fortes e supressores da tosse
  - antidepressivos (utilizados para tratar as depressões)
  - anti-histamínicos (utilizados para tratar reações alérgicas, distúrbios do sono, constipações; ou que previnem e tratam as náuseas e os vómitos)
  - barbitúricos (utilizados para tratar a epilepsia ou para sedar), tais como fenobarbital ou secobarbital
  - determinados ansiolíticos, que não as benzodiazepinas (utilizados para tratar a ansiedade)
  - neurolépticos (utilizados para tratar distúrbios mentais ou de ansiedade, com efeito sedante)
  - clonidina (um medicamento utilizado para tratar a tensão arterial alta e a pressão ocular alta)

- analgésicos opioides, tais como a morfina. Estes medicamentos poderão não atuar devidamente quando são tomados juntamente com Sixmo e podem aumentar o risco de sobredosagem.
- medicamentos que podem aumentar os efeitos deste medicamento:
  - antirretrovirais (utilizados para tratar a infecção pelo VIH) tais como ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir
  - determinados medicamentos antifúngicos (utilizados para tratar infeções fúngicas, como a candidíase), tal como o cetoconazol, itraconazol, fluconazol
  - antibióticos macrólidos (utilizados para tratar infeções bacterianas), tais como claritromicina, eritromicina, troleandomicina
  - nefazodona (um medicamento para tratar a depressão)
  - medicamentos para tratar a tensão arterial alta e distúrbios do coração, tais como verapamilo, diltiazem, amiodarona
  - aprepitant (um medicamento para prevenir náuseas e vômitos)
  - inibidores da monoamina oxidase (utilizados para tratar a depressão ou a doença de Parkinson), tais como a fenelzina, isocarboxazida, iproniazida e tranilcipromina
- medicamentos que podem reduzir os efeitos deste medicamento:
  - medicamentos para tratar a epilepsia e outras doenças, tais como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
  - rifampicina (um medicamento para tratar a tuberculose ou certas outras infeções)
- antidepressivos, tais como moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina ou trimipramina. Estes medicamentos podem interagir com Sixmo e poderá experienciar sintomas tais como contrações rítmicas involuntárias dos músculos, incluindo os músculos que controlam o movimento dos olhos, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima de 38 °C. Contacte o seu médico se experienciar estes sintomas.

### **Sixmo com alimentos, bebidas e álcool**

- Não beba álcool durante o tratamento com Sixmo, pois aumenta o efeito sedativo (ver também a secção 2 “Aspectos importantes a considerar durante o tratamento”).
- Evite beber sumo de toranja para prevenir possíveis efeitos secundários.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- **gravidez**  
Sixmo não é recomendado durante a gravidez, nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.  
Quando utilizada durante a gravidez, em particular no fim da gravidez, a buprenorfina poderá causar sintomas de privação, incluindo problemas respiratórios, no bebé recém-nascido. Estes poderão aparecer vários dias após o nascimento.
- **amamentação**  
Não amamente durante o tratamento com Sixmo, pois a buprenorfina passa para o leite humano.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A buprenorfina poderá reduzir a capacidade para conduzir e utilizar máquinas; especialmente durante as primeiras 24 a 48 horas até uma semana após a inserção do implante. Poderá sentir tonturas, sonolência e menos alerta.

Não conduza nem efetue atividades perigosas até ter a certeza que Sixmo não reduz a sua capacidade para as referidas atividades.

### 3. Como utilizar Sixmo

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Os implantes Sixmo têm de ser inseridos, removidos, e os doentes serão monitorizados por um profissional de saúde que esteja familiarizado com o procedimento e com experiência no tratamento da dependência de opioides.

#### Antes de administrar os implantes Sixmo

Tem de estar a fazer uma dose estável de buprenorfina entre 2 a 8 mg por dia, administrada sob a língua. Isto tem de acontecer durante pelo menos 30 dias e deverá ser decidido pelo seu médico.

A buprenorfina administrada sob a língua será parada 12 a 24 horas antes da inserção dos implantes Sixmo.

#### Tratamento com os implantes Sixmo

Cada dose consiste em **4 implantes**.

Antes de inserir Sixmo, o seu médico irá dar-lhe um anestésico local para adormecer a zona. Os implantes serão então inseridos sob a pele no lado interno do braço.

Após a inserção dos implantes, o médico aplicará uma gaze estéril com um penso de pressão para minimizar a formação de nódoas negras. Poderá remover o penso de pressão após 24 horas e o penso adesivo após cinco dias. Aplicar gelo sobre o braço durante 40 minutos, de duas em duas horas, durante as primeiras 24 horas, e depois conforme seja necessário.

O seu médico também lhe entregará um Cartão de Alerta do Doente que indica o

- local de inserção e a data
- a última data na qual o implante tem de ser removido

Guarde este cartão num lugar seguro, dado que a informação contida no cartão poderá facilitar o procedimento de remoção.

O seu médico irá examinar o local de inserção uma semana após a inserção do implante e no mínimo uma vez por mês daí em diante para despistar sinais de:

- infeção ou quaisquer outros problemas relacionados com a cicatrização da ferida
- evidência de que o implante está a sair da pele

Queira estar presente em todas estas consultas necessárias. Informe o seu médico imediatamente se achar que tem uma infeção no local do implante ou se o implante começar a sair para fora.

Se sentir a necessidade de doses adicionais de buprenorfina, contacte o seu médico de imediato.

#### Remoção dos implantes Sixmo

Os implantes Sixmo destinam-se a ficar colocados em posição durante **6 meses** e proporcionam a libertação contínua de buprenorfina. Os mesmos são removidos pelo médico no final do sexto mês.

Os implantes só devem ser removidos por um médico que esteja familiarizado com o procedimento. Se não for possível localizar os implantes, o médico poderá efetuar uma ecografia ou um tipo de exame chamado ressonância magnética nuclear (IRMN).

Após a remoção do implante, o médico aplicará uma gaze estéril com um penso de pressão para minimizar a formação de nódoas negras. Poderá remover o penso de pressão após 24 horas e o penso adesivo após cinco dias. Aplicar gelo sobre o braço durante 40 minutos, de duas em duas horas, durante as primeiras 24 horas, e depois conforme seja necessário.

## **Repetição do tratamento com os implantes Sixmo**

Quando chegar ao fim do primeiro período de tratamento de 6 meses, poderá colocar-se um novo conjunto de implantes Sixmo após a remoção dos implantes antigos, de preferência no mesmo dia. Os novos implantes serão inseridos no outro braço.

Se não se inserir outro conjunto de implantes no mesmo dia em que o conjunto anterior é removido: recomenda-se a utilização de uma dose entre 2 e 8 mg de buprenorfina por dia, administrada sob a língua, até ocorrer a repetição do tratamento. Esta deverá ser parada 12 a 24 horas antes da inserção do conjunto seguinte de implantes.

Não falhe nenhuma marcação com o seu médico.

Não pare o tratamento sem confirmar primeiro com o médico que o está a tratar. Se pretender parar o tratamento com Sixmo, pergunte ao seu médico como o fazer. Parar o tratamento pode causar sintomas de privação.

### **Se tiver mais Sixmo do que precisa**

Em alguns casos, a dose administrada pelos implantes poderá ser mais do que a que precisa. Os sintomas de uma sobredosagem incluem:

- pupilas do tamanho da cabeça de um alfinete
- sedação
- tensão arterial baixa
- dificuldades em respirar, respirar lentamente

No pior caso, pode fazer com que pare de respirar, causar insuficiência cardíaca e morte.

Informe o seu médico imediatamente se os sintomas acima ocorrerem ou dirija-se para o hospital mais próximo e leve consigo este folheto e o seu Cartão de Alerta do Doente. Não tente remover os implantes por si, já que poderá ser muito perigoso.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Informe o seu médico imediatamente ou procure assistência médica com urgência** se tiver efeitos indesejáveis, tais como:

- Dor no braço semelhante a câibras, inchaço do braço, uma tonalidade vermelha ou azul na pele, fraqueza ou falta de movimento do braço. Podem ser sinais de um coágulo de sangue devido a uma inserção incorreta do implante.
- Dificuldade em respirar ou tonturas, inchaço das pálpebras, face, língua, lábios, garganta ou mãos, erupção ou comichão na pele, especialmente abrangendo todo o corpo. Podem ser sinais de uma reação alérgica potencialmente fatal.

Outros efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

**Frequentes**, podem afetar até 1 em 10 pessoas

- prisão de ventre, náuseas, vômitos, diarreia
- outros distúrbios do estômago e dos intestinos, distúrbios dentários
- dor, tal como dor abdominal, dor óssea, dor muscular, dor no peito, dores de cabeça
- tonturas, sonolência
- falta de sono, ansiedade, hostilidade, nervosismo

- afecção mental, caracterizada por ilusões e irracionalidade
- tensão arterial alta, sentir o batimento do coração
- desmaios
- pupilas dilatadas
- afrontamentos, formação de nódos negros, dilatação dos vasos sanguíneos
- síndrome de privação, tal como transpiração, sentir-se quente e frio
- fadiga, arrepios, fraqueza, aumento do tônus muscular
- infeção, tal como uma infeção viral (p. ex. gripe)
- tosse, falta de ar
- inflamação das vias respiratórias nos pulmões, garganta ou revestimento interno do nariz
- aumento da transpiração, sentir-se mal
- diminuição do apetite
- aumento do nível de uma enzima do fígado, alanina aminotransferase, nas análises ao sangue
- reações no local do implante
  - dor, comichão
  - reação no local do procedimento, tal como dor durante o procedimento de inserção
  - formação de nódos negros, vermelhidão da pele, formação de uma cicatriz
  - sangrar

**Pouco frequentes**, podem afetar até 1 em 100 pessoas

- boca seca, gases, indigestão, fezes com sangue
- enxaqueca, tremor
- sonolência excessiva
- sensação anormal de picadas, formigueiro e comichão
- redução do estado de consciência
- distúrbios do sono, falta de interesse
- depressão, euforia
- diminuição do desejo sexual, diminuição da sensação de orgasmo
- inquietude, excitação, excitabilidade, pensamentos anormais
- dependência
- sentido reduzido de toque ou de sensação
- febre, sentir frio, desconforto
- inchaço, incluindo inchaço dos tecidos dos braços, pernas ou face causado por excesso de líquidos
- espasmos musculares, desconforto nos membros
- dor que afeta os músculos e esqueleto, pescoço, membros e articulações
- dor e disfunção dos músculos e articulações de mastigação chamada síndrome da articulação temporomandibular
- depressão respiratória, bocejos
- celulite, infeção na pele, borbulha
- complicações nas amígdalas
- reação na pele, reação na pele pustular, lesão na pele
- suores frios, pele seca
- pequenas hemorragias debaixo da pele
- alterações nos níveis de sangue
  - aumento dos níveis de enzimas: aspartato aminotransferase, gama-glutamyltransferase, lactato desidrogenase no sangue, lipase, amilase
  - diminuição do nível de enzima: fosfatase alcalina
  - aumento do nível de bicarbonato
  - aumento do nível de bilirrubina – uma substância amarela de degradação do pigmento do sangue
  - aumento do nível de glucose
  - diminuição do nível de colesterol
  - diminuição do hematócrito - a percentagem de células do sangue em relação ao volume de sangue

- diminuição da hemoglobina – o pigmento dos glóbulos vermelhos, aumento da hemoglobina média nas células
- aumento da contagem de certos glóbulos brancos: monócitos, neutrófilos
- diminuição da contagem de células: plaquetas, glóbulos vermelhos, linfócitos
- volume celular médio anormal
- aumento ou diminuição do peso, incluindo um aumento anormal de peso
- desidratação, aumento do apetite
- período doloroso, disfunção erétil
- corrimento dos olhos, visão desfocada, distúrbio lacrimal
- batimento cardíaco lento, ritmo cardíaco anormal que começa nas câmaras auriculares do coração
- hesitação urinária, urgência urinária, urinar com mais frequência mas com pouca saída de urina
- infecção do trato urinário
- infecção fúngica vulvovaginal
- doença dos gânglios linfáticos
- falta de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos
- complicação após o procedimento
- migração, quebra ou expulsão do(s) implante(s)
- reabertura da ferida fechada
- reações no local de implante
  - infecção, incluindo infecção da ferida
  - erupção na pele, formação de cicatriz
  - cicatrização reduzida
  - zona inchada que contém pús

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Sixmo**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. No caso de um implante sair após a inserção, coloque o implante num frasco de vidro com tampa e mantenha-o fora do alcance de outras pessoas (ver também a secção 2).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Sixmo**

- A substância ativa é a buprenorfina.  
Cada implante contém cloridrato de buprenorfina equivalente a 74,2 mg de buprenorfina.

- O outro componente é o copolímero de acetato de etileno vinil.

### **Qual o aspeto de Sixmo e conteúdo da embalagem**

Sixm é um implante branco/esbranquiçado a amarelo pálido em forma de bastão, com 26,5 mm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro.

Sixmo é apresentado numa embalagem de cartão. Consiste em quatro implantes individualmente embalados em saquetas de alumínio laminado e um aplicador estéril descartável, individualmente embalado.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Deutschland**

Accord Healthcare GmbH  
Tel: +49 89 700 9951 0

#### **Eesti**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Lietuva**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

Accord Healthcare AB  
Tlf: + 46 8 624 00 25

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Accord Healthcare AB  
Sími: + 46 8 624 00 25

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Accord Healthcare AB  
Tel: +46 8 624 00 25

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

A inserção e remoção de Sixmo deverá decorrer num enquadramento que permita a inserção em condições de assépsia, em que o doente poderá deitar-se de costas. Recomenda-se que o profissional de saúde esteja em posição sentada durante todo o procedimento de inserção, de modo a que o local de inserção e o movimento da agulha imediatamente abaixo da pele sejam claramente visíveis de lado.

Apenas um profissional de saúde com formação na inserção de Sixmo deverá efetuar o procedimento, utilizando apenas o aplicador do implante, com o anestésico local recomendado. Utiliza-se um aplicador para inserir os quatro implantes. Os implantes inseridos com uma profundidade superior ao nível subcutâneo (inserção profunda) poderão não ser palpáveis e a localização e/ou remoção poderão ser difíceis. Se os implantes forem inseridos com profundidade, é possível que possa ocorrer lesão neurovascular. No caso de doentes que voltam para um tratamento subsequente com Sixmo, deve proceder-se às preparações para se efetuar tanto a remoção como a inserção de Sixmo durante a mesma consulta. O implante removido contém uma quantidade significativa de buprenorfina residual. O mesmo tem de ser manuseado com segurança adequada e responsabilização pela eliminação correta de acordo com as exigências locais.

## Instruções chave para uma inserção correta

A base para a utilização bem sucedida e subsequente remoção de Sixmo consiste numa inserção subcutânea correta e cuidadosamente efetuada, de acordo com as instruções. Os implantes corretamente colocados são aqueles que são colocados imediatamente sob a pele, utilizando o aplicador de implantes, cerca de 80 a 100 mm (8 a 10 cm) acima do epicôndilo medial, no sulco entre os músculos bíceps e tríceps no lado interno do braço. Os implantes devem ficar posicionados com uma distribuição em formato de leque, com uma distância de pelo menos 5 mm da incisão, e palpável após a colocação. Quanto mais próximos os implantes estiverem uns dos outros aquando da inserção, mais fácil será a sua remoção.

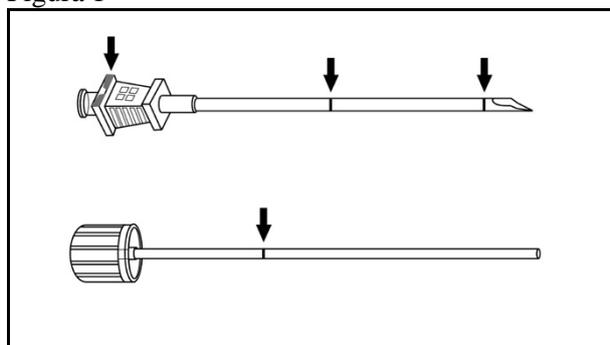
## Equipamento para a inserção subcutânea de Sixmo

É necessário o seguinte equipamento para a inserção do implante em condições de assépsia:

- uma mesa de observação sobre a qual o doente estará deitado
- mesa de instrumentos coberta com um campo cirúrgico estéril
- iluminação adequada, tal como uma lâmpada cirúrgica
- campo fenestrado estéril
- luvas de látex estéreis, sem talco
- compressa com álcool
- marcador cirúrgico
- solução antisséptica, como a cloro-hexidina
- anestésico local, como a lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000
- seringa de 5 ml com agulha de 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinça de Adson para tecidos de dente único
- bistúri de lamina n.º 15
- tira adesiva fina com cerca de 6 mm de largura (sutura adesiva tipo borboleta)
- gaze estéril de 100×100 mm
- pensos adesivos
- penso de pressão com cerca de 8 cm de largura
- adesivo líquido
- 4 implantes Sixmo
- 1 aplicador de implantes

O aplicador de implantes (descartável) e os seus componentes estão apresentados na Figura 1.

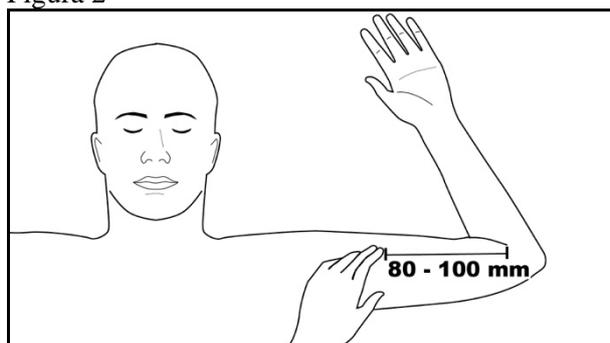
Figura 1



## Instruções para a inserção subcutânea de Sixmo

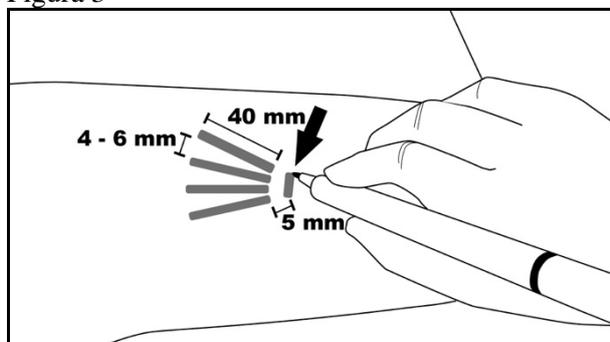
**Passo 1:** O doente deve deitar-se de costas, com o braço pretendido fletido pelo cotovelo e rodado externamente, de modo a que a mão fique posicionada junto à cabeça. Identificar o local de inserção, que se encontra no lado interno do braço, cerca de 80 a 100 mm (8 a 10 cm) acima do epicôndilo medial, no sulco entre os músculos bíceps e tríceps. Com o doente a fletir o músculo bíceps, a identificação do local poderá ser facilitada (Figura 2).

Figura 2



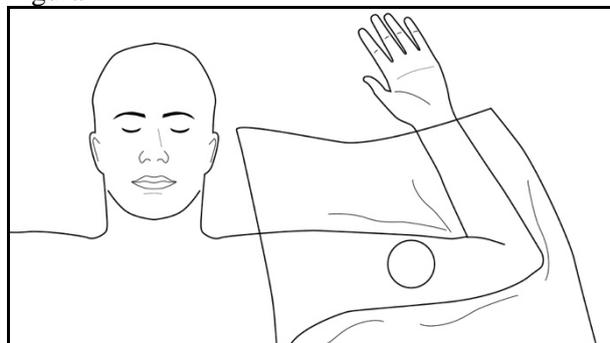
**Passo 2:** Limpar o local de inserção com uma compressa com álcool. Marcar o local de inserção com o marcador cirúrgico. Os implantes serão inseridos através de uma pequena incisão subcutânea com 2,5 a 3 mm. Marcar os trilhos dos canais pelos quais cada implante será inserido desenhando 4 linhas, em que cada linha tem 40 mm de comprimento. Os implantes serão posicionados numa distribuição em formato de leque com uma distância entre si de 4 a 6 mm e com o leque a abrir em direção ao ombro (Figura 3).

Figura 3



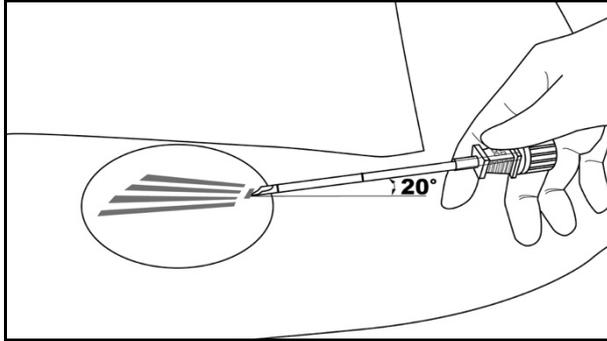
**Passo 3:** Calçar um par de luvas estéreis e verificar a função do aplicador de implantes removendo o obturador da cânula e bloqueando-o novamente. Limpar o local de inserção com uma solução antisséptica, como a cloro-hexidina. Não absorver e não limpar o excesso. Aplicar um campo fenestrado estéril sobre o braço do doente (Figura 4). Anestesiá-la zona de inserção no local de incisão imediatamente abaixo da pele, ao longo dos canais de inserção planejados, injetando 5 ml de lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000. Depois de determinar que a anestesia é adequada e eficaz, fazer uma incisão pouco profunda com 2,5 a 3 mm de comprimento no local de marcação da incisão.

Figura 4



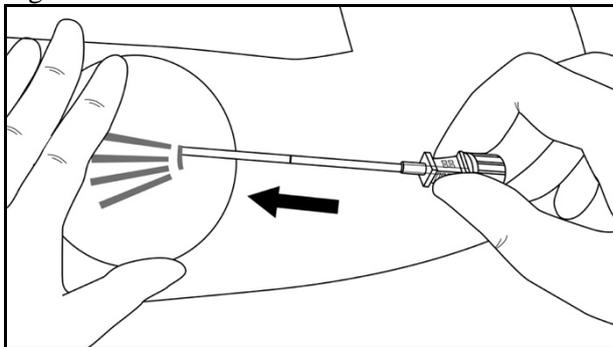
**Passo 4:** Levantar a extremidade da abertura da incisão com as pinças dentadas. Enquanto aplica contra-tração sobre a pele com um ligeiro ângulo (não superior a 20 graus), inserir apenas a ponta do aplicador no espaço subcutâneo (profundidade de 3 a 4 mm abaixo da pele), com a marcação de bísel para cima na cânula voltada para cima e visível com o obturador completamente bloqueado no interior da cânula (Figura 5).

Figura 5



**Passo 5:** Baixar o aplicador para uma posição horizontal; levantar a pele para cima com a ponta do aplicador, mas mantendo a cânula no tecido conjuntivo subcutâneo (Figura 6).

Figura 6



**Passo 6:** Ao levantar, faça avançar cuidadosamente o aplicador por via subcutânea ao longo da marcação do canal desenhada na pele. Parar imediatamente assim que a marcação proximal na cânula tiver desaparecido na incisão (Figuras 7 e 8).

Figura 7

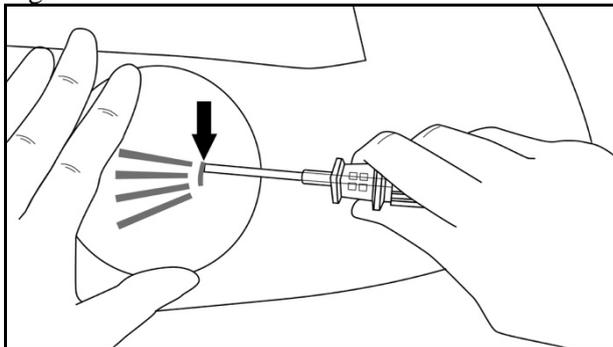
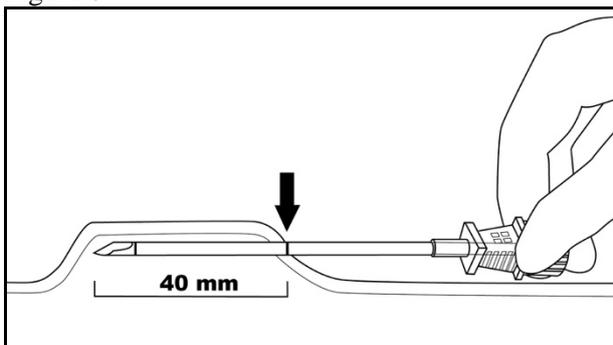


Figura 8



**Passo 7:** Enquanto mantém a cânula em posição, desbloqueie o obturador e retire-o. Inserir um implante no interior da cânula (Figura 9), reinsserir o obturador e, cuidadosamente, empurrar o obturador para a frente (deve sentir-se uma ligeira resistência) até a linha de paragem do obturador estar nivelada com a marcação de paragem do bísel para cima, que indica que o implante está posicionado na ponta da cânula (Figura 10). **Não forçar o implante para além do fim da cânula com o obturador.** Deverá haver pelo menos 5 mm entre a incisão e o implante quando o implante estiver corretamente posicionado.

Figura 9

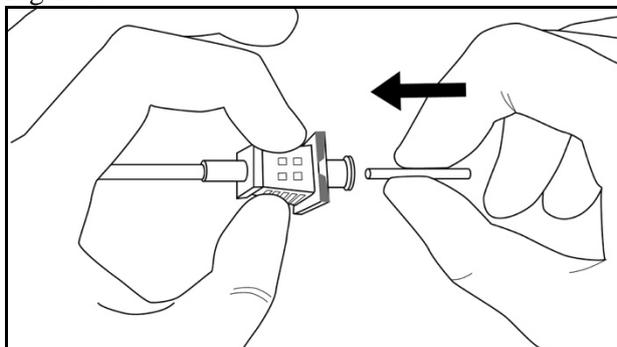
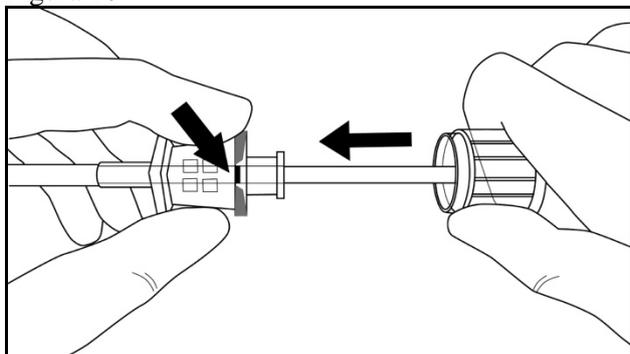


Figura 10



**Passo 8:** Enquanto mantém o obturador em posição no braço, retraindo a cânula ao longo do obturador, deixando o implante em posição (Figura 11). **Nota: Não empurrar o obturador.** Retirar a cânula até o conector ficar nivelado com o obturador, de seguida, rodar o obturador em sentido horário para o bloquear sobre a cânula (Figura 12). Retrair o aplicador, bísel para cima, até a marcação distal da cânula ficar visível na abertura da incisão (a ponta afiada permanece no espaço subcutâneo).

Figura 11

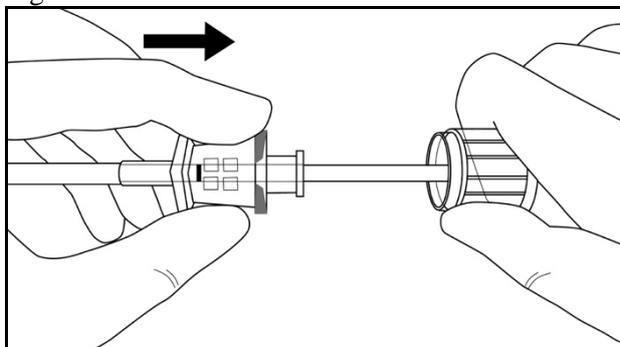
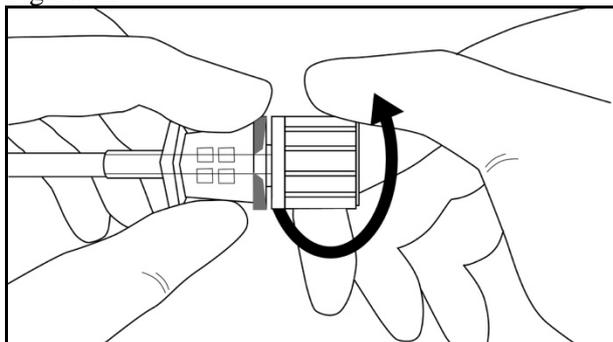
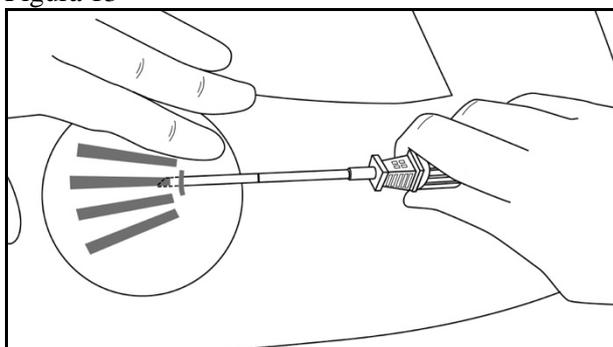


Figura 12



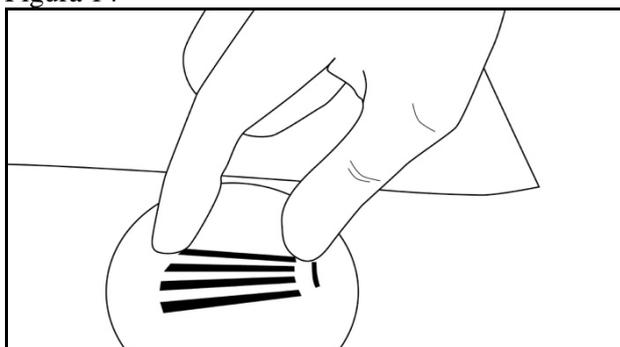
**Passo 9:** Redirecionar o aplicador para a próxima marcação de canal, estabilizando simultaneamente o implante previamente inserido com o seu dedo indicador, afastado da ponta afiada (Figura 13). Seguir os passos 6 até ao 9 para inserção dos três implantes restantes através da mesma incisão.

Figura 13



**Passo 10:** Verificar a presença de cada implante (26,5 mm de comprimento) por palpação do braço do doente imediatamente após a inserção, conforme apresentado na Figura 14. Se não conseguir sentir cada um dos quatro implantes, ou se duvidar da sua presença, utilize outros métodos para confirmar a presença do implante.

Figura 14



**Passo 11:** Aplicar pressão sobre o local de incisão durante aproximadamente cinco minutos, se necessário. Limpar o local de incisão. Aplicar adesivo líquido sobre as margens da pele e deixar secar antes de fechar a incisão com a tira adesiva fina com cerca de 6 mm de largura (sutura tipo borboleta). Colocar um pequeno penso adesivo sobre o local de inserção. Aplicar um penso de pressão com gaze estéril para minimizar a formação de nódos negros. Instruir o doente de que o penso de pressão pode ser removido após 24 horas e o penso adesivo no período de três a cinco dias, e a aplicar gelo sobre o braço durante 40 minutos, de duas em duas horas, durante as primeiras 24 horas, e depois conforme seja necessário.

**Passo 12:** Preencher o Cartão de Alerta do Doente e entregá-lo ao doente para guardar. Para além disso, digitalizar ou introduzir os pormenores do procedimento de implante nos registos médicos do

doente. Aconselhar o doente sobre os cuidados apropriados a ter no local de inserção.

### **Instruções para a localização dos implantes antes da sua remoção**

Verificar a localização dos implantes por palpação. **Os implantes não palpáveis têm de ser localizados antes da tentativa de remoção.** No caso de implantes não palpáveis, a remoção deverá ser efetuada sob orientação com ultrassons (após a sua localização). Os métodos adequados para localização incluem ultrassom com transdutor com arranjo linear de elevada frequência (10 MHz ou mais) ou, no caso de o ultrassom não ser bem sucedido, ressonância magnética nuclear (IRMN). Os implantes Sixmo não são radio-opacos e não podem ser visualizados com raios X ou por exame por TAC. A cirurgia exploratória sem conhecimento da localização exata de todos os implantes é fortemente desencorajada.

### **Equipamento para a remoção de Sixmo**

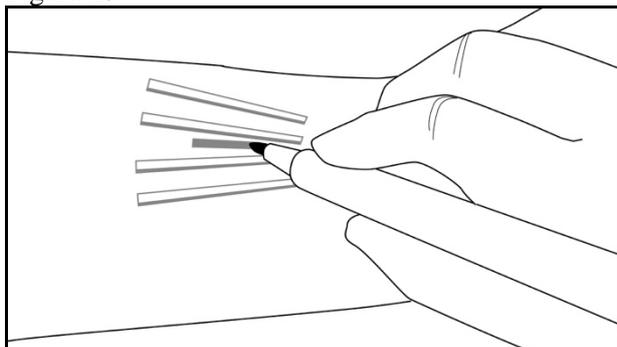
Os implantes devem ser removidos em condições assépticas, sendo necessário o equipamento seguinte:

- uma mesa de observação sobre a qual o doente estará deitado
- mesa de instrumentos coberta com um campo cirúrgico estéril
- iluminação adequada, tal como uma lâmpada cirúrgica
- campos fenestrados estéreis
- luvas de látex estéreis, sem talco
- compressa com álcool
- marcador cirúrgico
- solução antisséptica, como a cloro-hexidina
- anestésico local, como a lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000
- seringa de 5 ml com agulha de 25G×1,5" (0,5×38 mm)
- pinças de Adson para tecidos de dente único
- pinças mosquito
- dois grampos X-plant (grampos de fixação para vasectomia com anel com um diâmetro de 2,5 mm)
- tesoura íris
- acionador de agulha
- bistúri de lamina n.º 15
- régua estéril
- gaze estéril de 100×100 mm
- penso adesivo
- penso de pressão com cerca de 8 cm de largura
- suturas, tais como 4-0 Prolene™ com uma agulha de corte FS-2 (poderá ser absorvível)

### **Instruções para a remoção de Sixmo**

**Passo 13:** O doente deve deitar-se de costas, com o braço do implante fletido a partir do cotovelo e rodado externamente, de modo a que a mão fique posicionada junto à cabeça. Voltar a confirmar a localização dos implantes por palpação. Limpar o local de remoção com uma compressa com álcool antes de marcar a pele. Marcar a localização dos implantes e a localização da incisão com um marcador cirúrgico. A incisão deverá ser feita paralelamente ao eixo do braço, entre o segundo e terceiro implante, de modo a aceder ao espaço subcutâneo (Figura 15).

Figura 15



**Passo 14:** Calçar luvas estéreis. Utilizando técnica asséptica, colocar o equipamento estéril sobre o campo estéril da mesa de instrumentos. Limpar o local de remoção com uma solução antisséptica, como a cloro-hexidina. Não absorver nem limpar o excesso. Aplicar o campo estéril sobre o braço do doente. Anestésiar o local de incisão e o espaço subcutâneo contendo os implantes (por exemplo, injetando 5 a 7 ml de lidocaína a 1% com adrenalina 1:100 000).

NOTA: Assegurar-se que o anestésico local é injetado com profundidade no centro dos implantes; isto fará com que os implantes sejam levantados com eficácia em direção à pele, facilitando a remoção dos implantes. Depois de se determinar a adequabilidade e eficácia da anestesia, fazer uma incisão de 7 a 10 mm com o bisturi, paralelamente ao eixo do braço, entre o segundo e terceiro implante.

**Passo 15:** Levantar a extremidade da pele com a pinça de Adson para tecidos de dente único e separar os tecidos acima e abaixo do implante visível, utilizando um tesoura íris ou uma pinça mosquito curva (Figura 16).

Pegar no centro do implante com o(s) grampo(s) X-plant (Figura 17) e aplicar uma tração suave. Se o implante estiver encapsulado, ou se vir uma covinha, utilizar o bisturi para retirar o tecido aderente de modo a libertar o implante.

Figura 16

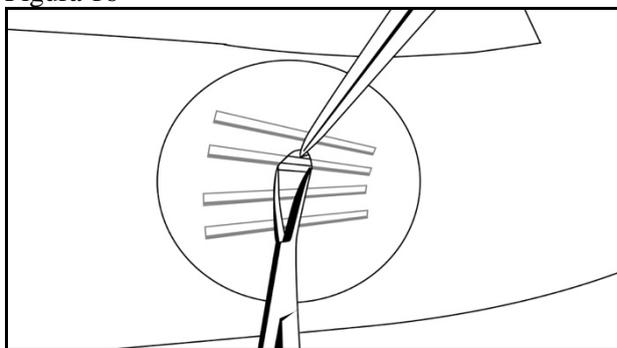
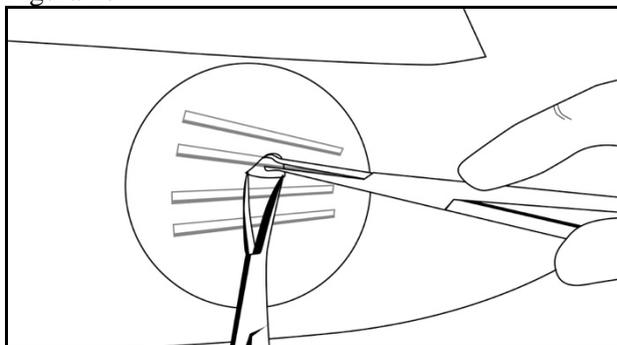


Figura 17



**Passo 16:** Após a remoção de cada implante, confirmar que todo o implante com 26,5 mm de comprimento foi removido medindo o seu comprimento. Seguir os passos 15 e 16 para a remoção dos restantes implantes através da mesma incisão. Esta mesma técnica é empregue para a remoção de

implantes em protrusão ou parcialmente expelidos. A cirurgia exploratória sem o conhecimento exato da localização de todos os implantes é fortemente desencorajada.

**Passo 17:** Limpar o local de incisão após a remoção de todos os implantes. Fechar a incisão com suturas. Colocar um penso adesivo sobre a incisão. Utilizar gaze estéril e aplicar uma pressão suave sobre o local de incisão durante cinco minutos para assegurar a hemostase. Aplicar um penso de pressão com gaze estéril para minimizar a formação de nódos negros. Instruir o doente de que o penso de pressão pode ser removido após 24 horas e o penso adesivo no período de três a cinco dias. Aconselhar o doente quanto aos cuidados adequados a ter com a ferida asséptica. Instruir o doente a aplicar gelo sobre o braço durante 40 minutos, de duas em duas horas, durante as primeiras 24 horas, e depois conforme seja necessário. Marcar uma consulta para remover as suturas.

**Passo 18:** Os implantes Sixmo devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais, uma vez que contêm buprenorfina.

Se o(s) implante(s) ou fragmento(s) de um implante não forem removidos durante a tentativa de remoção, o doente deverá ser submetido a imagiologia para localização assim que for viável, sendo a tentativa de remoção subsequente efetuada no mesmo dia da localização. Se a localização e a segunda tentativa de remoção não forem efetuadas no mesmo dia, a ferida deverá ser fechada interinamente com suturas.