

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguale resoribletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguale resoribletter

Hver sublingual resoriblett på 0,7 mg/0,18 mg indeholder 0,7 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 0,18 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguale resoribletter

Hver sublingual resoriblett på 1,4 mg/0,36 mg indeholder 1,4 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 0,36 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguale resoribletter

Hver sublingual resoriblett på 2,9 mg/0,71 mg indeholder 2,9 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 0,71 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguale resoribletter

Hver sublingual resoriblett på 5,7 mg/1,4 mg indeholder 5,7 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 1,4 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguale resoribletter

Hver sublingual resoriblett på 8,6 mg/2,1 mg indeholder 8,6 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 2,1 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguale resoribletter

Hver sublingual resoriblett på 11,4 mg/2,9 mg indeholder 11,4 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 2,9 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Sublingual resoriblett

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguale resoribletter

En hvid til råhvid, oval tablet, længde 6,8 mm og bredde 4,0 mm, præget med “.7” på den ene side.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguale resoribletter

En hvid til råhvid, trekantet tablet, bund 7,2 mm og højde 6,9 mm, præget med “.4” på den ene side.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguale resoribletter

En hvid til råhvid, D-formet tablet, højde 7,3 mm og bredde 5,65 mm, præget med “.9” på den ene side.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguale resoribletter

En hvid til råhvid, rund tablet, 7 mm i diameter, præget med “.7” på den ene side.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguale resoribletter

En hvid til råhvid, rombeformet tablet, længde 9,5 mm og bredde 8,2 mm, præget med "8.6" på den ene side.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguale resoribletter

En hvid til råhvid, kapselformet tablet, længde 10,3 mm og bredde 8,2 mm, præget med "11.4" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Substitutionsbehandling for opioidafhængighed som led i en medicinsk, social og psykologisk behandling. Formålet med naloxon-bestanddelen er at modvirke intravenøst misbrug. Zubsolv er indiceret til brug til voksne og unge over 15 år, som har indvilliget i at blive behandlet for afhængighed.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal ske under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af opioidafhængighed/misbrug.

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorfin-produkter, da forskellige buprenorfin-produkter har forskellig biotilgængelighed. Derfor kan dosis i mg variere mellem produkterne. Når den korrekte dosis er identificeret for en patient med et specifikt buprenorfin-produkt, må dette produkt ikke udskiftes med et andet produkt.

Hvis en patient skifter mellem buprenorfin- eller buprenorfin- og naloxon-indeholdende produkter, kan det være nødvendigt at justere dosis på grund af de potentielle forskelle i biotilgængelighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

Flere gange af de tre laveste præsentationer af Zubsolv kan ikke anbefales i stedet for nogen af de tre højere dosispræsentationer af (f.eks. i tilfælde hvor de højere dosispræsentationer midlertidigt ikke er tilgængelige) (se pkt. 5.2).

Sikkerhedsforanstaltninger før administration af lægemidlet

Før behandlingsstart bør opioidafhængighedstype (dvs. langtids- eller korttidsvirkende opioid), varighed siden sidste brug af opioid og graden af opioidafhængighed tages i betragtning. For at undgå udvikling af abstinenser bør buprenorfin/naloxon eller buprenorfin først administreres, når der optræder objektive og tydelige tegn på abstinenser (påvises f.eks. ved en score, der indikerer milde til moderate abstinenser på den validerede COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale).

- Hos heroinafhængige patienter eller patienter, der er afhængige af korttidsvirkende opioider, skal den første dosis buprenorfin/naloxon administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter, at patienten sidst brugte opioider.
- Hos patienter i metadonbehandling, skal metadondosen reduceres til maksimalt 30 mg/dag, inden behandling med buprenorfin/naloxon påbegyndes. Metadons lange halveringstid skal tages i betragtning, når behandlingen med buprenorfin/naloxon påbegyndes. Den første dosis buprenorfin/naloxon skal først administreres, når der optræder tegn på abstinenser, dog mindst 24 timer efter, at patienten sidst anvendte metadon. Buprenorfin kan udløse abstinenssymptomer hos metadonafhængige patienter.

Dosering

Indledende behandling (induktion)

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg dagligt. Yderligere en Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg kan administreres på Dag 1, afhængigt af den enkelte patients behov.

I den indledende behandlingsperiode anbefales daglig overvågning af doseringen for at sikre korrekt sublingual placering af resoribletterne og for at observere patientens reaktion på behandlingen, som guide til effektiv dosistitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosisstabilisering og vedligeholdelsesbehandling

Efter den indledende behandling på Dag 1 skal patienten hurtigt stabiliseres på en tilstrækkelig vedligeholdelsesdosis ved titrering over de næste par dage ved gradvist at justere dosis i henhold til den kliniske virkning hos den enkelte patient. Patienterne bør overvåges under dosistitrering. For trin på 1,4-5,7 mg buprenorphin, bør denne titrering ske i henhold til patientens kliniske og psykologiske status. Den maksimaledaglige dosis må ikke overskride 17,2 mg buprenorphin som enkeltdosis (f.eks. givet som 11,4 + 5,7 mg, 2 × 8,6 mg eller 3 × 5,7 mg).

Under vedligeholdelsesbehandling kan det være nødvendigt i perioder at stabilisere patienten igen på en ny vedligeholdelsesdosis i forhold til ændrede behov hos patienten.

0,7 mg/0,18 mg styrken er beregnet til at blive brugt til at finindstille dosis for patienter, navnlig under nedtrapning af behandlingen, eller i tilfælde af tolerabilitetsproblemer under titrering.

Læger opfordres til at ordinere en behandling med en enkelt resoriblet én gang dagligt, hvor det er muligt, for at minimere risikoen for fejlanvendning.

Mindre end daglig dosering

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan doseringshyppigheden af Zubsolv nedsættes til dobbelt dosis hver anden dag af den individuelt titrerede daglige dosis. Hos nogle patienter kan doseringshyppigheden, når en tilfredsstillende stabilisering er opnået, nedsættes til 3 gange om ugen (f.eks. mandag, onsdag og fredag. Dosis mandag og onsdag skal være den dobbelte af den individuelt titrerede daglige dosis, og dosis fredag skal være tre gange den individuelt titrerede daglige dosis, uden nogen dosis på de mellemliggende dage.) Dog bør den dosis, der gives på en enkelt dag, ikke overskride 17,2 mg buprenorphin. Patienter, der kræver en titreret daglig dosis på > 5,7 mg buprenorphin/dag, vil muligvis ikke finde denne dosering tilstrækkelig.

Medicinsk afvænnning

Når der er opnået en tilfredsstillende stabilisering, kan dosis med patientens samtykke gradvist reduceres til en lavere vedligeholdelsesdosis. I enkelte gunstige tilfælde kan behandlingen afbrydes. Tilgængeligheden af seks forskellige resoribletstyrker giver mulighed for individuel dosistitrering og nedtrapning. Patienterne bør monitoreres i forbindelse med medicinsk afvænnning på grund af faren for tilbagefald.

Særlige patientgrupper

Ældre

Der er ingen erfaringer med sikkerheden og virkningen af buprenorphin/naloxon hos ældre patienter over 65 år. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat leverfunktion

Da buprenorphin/naloxons farmakokinetiske egenskaber kan være ændret hos patienter med nedsat leverfunktion, anbefales en lavere initialdosis og omhyggelig dosistitrering hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Buprenorphin/naloxon er kontraindiceret hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af buprenorphin/naloxon er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes ved dosering for patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen erfaring med sikkerheden og virkningen af buprenorphin/naloxon hos børn under 15 år. Der foreligger ingen data.

Administration

Læger skal informere deres patienter om, at sublingual indtagelse er den eneste effektive og sikre indgivelsesmåde for dette lægemiddel (se pkt. 4.4). Resoriblettens skal anbringes under tungen, indtil den er helt opløst. Patienten må ikke synke eller indtage mad eller drikkevarer, før resoribletten er helt opløst.

Zubsolv opløses normalt i løbet af 40 sekunder, men det kan dog tage 5 til 10 minutter, før patienterne føler, at resoribletten er helt forsvundet fra munden.

Hvis der er behov for mere end én resoriblet, kan de indtages samtidigt eller fordelt på to særskilte portioner. Den anden portion skal indtages umiddelbart efter, at den første portion er opløst.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Alvorlig respirationsinsufficiens.
Alvorligt nedsat leverfunktion.
Akut alkoholisme eller delirium tremens.
Samtidig administration af opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forkert brug, misbrug og diversion

Buprenorphin kan bruges forkert eller misbruges på samme måde som andre opioider, legalt eller illegalt. Nogle af farerne ved forkert brug er misbrug og overdosis, spredning af blodbårne virusinfektioner eller lokaliserede og systemiske infektioner, respirationsdepression og leverskader. Hvis andre end den tilsigtede person misbruger buprenorphin, er der yderligere risiko for, at nye stofafhængige personer bruger buprenorphin som det primære misbrugsstof. Denne risiko kan forekomme, hvis den tilsigtede patient ulovligt distribuerer lægemidlet, eller hvis lægemidlet ikke er tilstrækkeligt sikret mod tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorphin/naloxon kan forårsage lægemiddelmisbrug hos patienten, hvilket kan føre til overdosering eller behandlingsophør. En patient, der er underdoseret med buprenorphin/naloxon, kan fortsætte med at reagere på ukontrollerede abstinenssymptomer ved selvmedicinering med opioider, alkohol eller andre sedativa-hypnotika såsom benzodiazepiner.

For at minimere risikoen for forkert brug, misbrug og diversion skal der træffes relevante forholdsregler i forbindelse med ordinerings og udlevering af buprenorphin, for eksempel ved at undlade at ordinere flere pakninger tidligt i behandlingsforløbet og ved at foretage klinisk monitorering i henhold til patientens behov i forbindelse med kontrolbesøgene.

Kombinationen af buprenorphin og naloxon i Zubsolv har til hensigt at modvirke forkert brug og misbrug af buprenorphin. Intravenøst eller intranasalt misbrug af Zubsolv forventes at være mindre sandsynligt end ved buprenorphin alene, da naloxonen i Zubsolv kan udløse abstinenssymptomer hos personer, der er afhængige af heroin, metadon eller andre opioidagonister.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der udviser CSA, skal reduktion af den totale opioiddoserings overvejes.

Respirationsdepression

Der er modtaget indberetning om en række dødsfald forårsaget af respirationsdepression, særligt når buprenorphin blev anvendt samtidigt med benzodiazepiner (se pkt. 4.5), eller når buprenorphin ikke blev brugt i henhold til lægens anvisninger. Der er også modtaget indberetning om dødsfald i forbindelse med samtidig administration af buprenorphin og andre beroligende midler, såsom alkohol eller andre opioider.

Hvis buprenorphin administreres til ikke-opioidafhængige personer, som ikke er tolerante over for virkningen af opioider, kan der forekomme en potentiel fatal respirationsdepression.

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed hos patienter med astma eller respirationsinsufficiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom, cor pulmonale, nedsat respiratorisk reserve, hypoxi, hyperkapni, eksisterende respirationsdepression eller kyfoskoliose (krumning af rygsøjlen, der potentielt kan medføre stakåndethed)).

Buprenorphin/naloxon kan forårsage alvorlig, eventuel dødelig, respirationsdepression hos børn og ikke-afhængige personer i tilfælde af utilsigtet eller forsætlig indtagelse. Patienterne skal informeres om at opbevare blisterpakningen sikkert, aldrig at åbne blister på forhånd, at opbevare dem utilgængelige for børn og andre medlemmer af husstanden, og ikke at tage lægemidlet foran børn. Skadestuen skal kontaktes øjeblikkelig i tilfælde af utilsigtet indtagelse eller ved mistanke herom.

Svækkelse af centralnervesystemet (CNS)

Buprenorphin/naloxon kan forårsage sløvhed, særligt ved samtidig indtagelse af alkohol eller midler, der undertrykker centralnervesystemet (som f.eks. benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa eller hypnotika) (se pkt. 4.5 og 4.7).

Risiko ved samtidig brug af sederende lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler

Samtidig brug af buprenorphin/naloxon og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, kan medføre sedation, respirationsundertrykkelse, koma og dødsfald. Som følge af disse risici, bør samtidig ordination af disse sederende lægemidler kun finde sted hos patienter, hvor der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det beslutes at ordinere buprenorphin/naloxon samtidigt med sederende lægemidler, skal der anvendes den laveste effektive dosis af de sederende lægemidler, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt. Patienterne skal følges nøje for tegn og symptomer på respirationsundertrykkelse og sedation. I denne forbindelse anbefales det kraftigt at oplyse patienterne og deres omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Serotoninsyndrom

Samtidig administration af Zubsolv og andre serotonerge midler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, kan medføre serotoninsyndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge midler er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten grundigt, især ved påbegyndelse af behandlingen og øgning af dosis.

Symptomer på serotoninsyndrom kan omfatte ændret mental status, autonom ustabilitet, neuromuskulære anomalier og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør dosisreduktion eller behandlingsophør overvejes, afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

Afhængighed

Buprenorphin er en partiel agonist på μ (my)-opioid-receptoren, og kronisk administration fremkalder opioidafhængighed. Undersøgelser på dyr samt klinisk erfaring har påvist, at buprenorphin kan forårsage afhængighed, men i mindre grad end en ren agonist som f.eks. morfin.

Pludselig afbrydelse af behandlingen frarådes, da det kan forårsage abstinenssymptomer, hvis debut kan være forsinket.

Hepatitis og leverlidelser

Der er modtaget indberetning om akut leverskade hos opioid-afhængige stofmisbrugere, både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter efter markedsføring. Spektret af abnormiteter spænder fra forbigående asymptomatisk forhøjede levertransaminaser til rapporter om leversvigt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfælde kan eksisterende nedsat mitokondriefunktion (arvelig sygdom, leverenzymabnormaliteter, infektion med hepatitis B- eller hepatitis C-virus, alkoholmisbrug, anoreksi, samtidig behandling med andre potentielt hepatotoksiske lægemidler) og samtidigt intravenøst stofmisbrug, spille en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorer skal tages i betragtning inden ordinerings af buprenorphin/naloxon og under behandlingen.

Hvis der er mistanke om en leverlidelse, skal der foretages yderligere biologisk og ætiologisk vurdering. Afhængigt af resultaterne kan lægemidlet langsomt seponeres for at forebygge abstinenssymptomer og for at modvirke, at patienten vender tilbage til illegalt stofmisbrug. Hvis behandlingen fortsættes, skal leverfunktionen monitoreres nøje.

Fremkaldelse af opioidabstinenssyndrom

Når behandling med buprenorphin/naloxon påbegyndes, skal lægen være opmærksom på buprenorphins partielle agonistprofil, og at det kan fremkalde abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter, især hvis det administreres mindre end 6 timer efter sidste brug af heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller hvis det administreres mindre end 24 timer efter den sidste dosis metadon. Patienterne skal overvåges nøje i overgangsperioden fra buprenorphin eller metadon til buprenorphin/naloxon, da der er blevet rapporteret abstinenssymptomer. For at undgå at fremprovokere abstinenssymptomer bør administration med buprenorphin/naloxon først indledes, når der ses objektive tegn på abstinens (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomerne kan også være relateret til suboptimal dosering.

Nedsat leverfunktion

Effekten af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for buprenorphin og naloxon blev evalueret i et studie efter markedsføring. Da både buprenorphin og naloxon metaboliseres i stort omfang i leveren, blev plasmaniveauerne fundet at være højere for både buprenorphin og naloxon hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på accelererede opioidabstinens, toksicitet eller overdosering forårsaget af forhøjede niveauer af naloxon og/eller buprenorphin.

Det anbefales at udføre baseline-leverfunktionstests og opnå dokumentation for viral hepatitisstatus, inden behandlingen indledes. Patienter, som er positive for viral hepatitis, er i samtidig behandling med andre lægemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunktion, har større risiko for leverskade. Regelmæssig overvågning af leverfunktionen anbefales (se pkt. 4.4).

Zubsolv sublinguale resoribletter skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Hos patienter med svær leverinsufficiens er brugen af buprenorphin/naloxon kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Den renale elimination kan være forlænget, idet 30 % af den administrerede dosis elimineres renalt. Buprenorphins metabolitter akkumuleres hos patienter med nyresvigt. Forsigtighed tilrådes ved dosering for patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP 3A-hæmmere

Lægemidler, der hæmmer enzymet CYP3A4, kan forårsage øgede koncentrationer af buprenorphin. En reduktion af buprenorphin/naloxon-dosis kan være nødvendig. Patienter, der allerede behandles

med CYP3A4-hæmmere, bør omhyggeligt få titreret deres buprenorfin/naloxon dosis, da en mindre dosis kan være tilstrækkelig hos disse patienter (se pkt. 4.5).

Klassevirkninger Opioider kan fremkalde ortostatisk hypotension hos ambulante patienter.

Opioider kan forhøje cerebrospinalvæsketrykket, hvilket kan fremkalde epileptiske anfald. Derfor bør opioider anvendes med forsigtighed til patienter med hovedlæsioner, intrakranielle læsioner, ved andre forhold, hvor cerebrospinaltrykket kan øges, eller hos patienter med en anamnese med krampeanfald.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller uretrastenose.

Opioindiceret miosis, ændringer i bevidsthedsniveau, eller ændringer i opfattelsen af smerter som et symptom på sygdom, kan påvirke patientevalueringen eller sløre diagnosen eller det kliniske forløb af samtidig sygdom.

Opioider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myksødem, hypothyroidisme eller binyrebarkinsufficiens (f.eks. Addisons sygdom).

Opioider har vist sig at øge trykket i choledochus, og bør anvendes med forsigtighed til patienter med dysfunktion i galdevejene.

Opioider bør administreres med forsigtighed til ældre eller svækkede patienter.

Samtidig behandling med monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) kan eventuelt forårsage øgede virkninger af opioiderne, baseret på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Skift mellem produkter indeholdende buprenorfin

Dosis i mg kan variere mellem buprenorfinprodukter, og produkterne kan ikke umiddelbart udskiftes. Derfor bør patienterne overvåges, når der skiftes mellem forskellige buprenorfin-indeholdende produkter, da forskelle i biotilgængelighed (se pkt. 5.2) kan være mærkbar i de individuelle tilfælde. Dosisjusteringer kan derfor være nødvendige.

Pædiatrisk population

Anvendelse til unge (i alderen 15 -<18 år)

På grund af mangel på data hos unge (i alderen 15 -<18 år) skal patienter i denne aldersgruppe monitoreres særligt nøje under behandling.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Zubsolv bør ikke indtages sammen med:

- Alkoholiske drikkevarer eller lægemidler, der indeholder alkohol, da alkohol øger den sedative virkning af buprenorfin (se pkt. 4.7)

Zubsolv bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af:

- Sedativa, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler
Samtidig anvendelse af opioider og sederende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsundertrykkelse, koma og død på grund af den additive undertrykkende virkning på centralnervesystemet. Dosis og varighed af samtidig anvendelse af sederende lægemidler skal begrænses (se pkt. 4.4). Patienterne skal advares om, at det er ekstremt farligt egenhændigt at administrere benzodiazepiner, som ikke er

- ordineret af en læge, samtidigt med dette lægemiddel, og de skal endvidere oplyses om, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner skal ske i henhold til lægens anvisninger (se pkt. 4.4).
- Andre lægemidler, der hæmmer centralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, sederende H1-receptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika end benzodiazepiner, neuroleptika, klonidin og beslægtede stoffer. Disse kombinationer øger CNS-depression. Den nedsatte årvågenhed kan gøre det farligt at føre motorkøretøj og betjene maskiner.
 - Det kan derudover være vanskeligt at opnå tilstrækkelig smertelindring, når en fuld opioidagonist administreres til patienter i behandling med buprenorphin/naloxon. Derfor er der potentiel risiko for at overdosere med en fuld agonist, især ved forsøg på at afhjælpe virkningerne af en partiel buprenorphinagonist, eller når plasma-buprenorphin er faldende.
 - Serotonerge lægemidler, f.eks. MAO-hæmmere, selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller tricykliske antidepressive stoffer, da risikoen for serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand, er øget (se pkt. 4.4).
 - Naltrexon og nalmefen er opioidantagonister, der kan blokere buprenorphins farmakologiske virkninger. Samtidig administration under behandling med buprenorphin/naloxon er kontraindiceret som følge af den potentielt farlige interaktion, der kan fremskynde pludselig opståen af længerevarende og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
 - CYP3A4-hæmmere: En interaktionsundersøgelse med buprenorphin med ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede i øget C_{max} og AUC (areal under kurven) af buprenorphin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad af norbuprenorphin. Patienter, der behandles med Zubsolv skal monitoreres nøje, og en dosisreduktion kan være nødvendig ved samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (såsom proteasehæmmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-svampemidler som f.eks. ketoconazol eller itraconazol, makrolidantibiotika).
 - CYP3A4-inducerende stoffer: Samtidig brug af CYP3A4-inducerende stoffer med buprenorphin kan nedsætte plasmabuprenorphin hvilket potentielt kan resultere i sub-optimal behandling af opioidafhængighed med buprenorphin. Det anbefales, at patienter, der får buprenorphin/naloxon, overvåges nøje, hvis inducerende stoffer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin) administreres samtidig. Dosis af buprenorphin eller det CYP3A4-inducerende stof skal muligvis justeres i overensstemmelse hermed.
 - Samtidig behandling med monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) kan muligvis forårsage øget virkning af opioiderne, baseret på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af buprenorphin/naloxon til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

I slutningen af graviditeten kan buprenorphin fremkalde respirationsdepression hos det nyfødte barn, selv efter en kort behandlingsperiode. Længerevarende behandling med buprenorphin i de sidste tre måneder af graviditeten kan medføre et abstinenssyndrom hos det nyfødte barn (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoclonus eller kramper). Syndromet er sædvanligvis forsinket fra flere timer til flere dage efter fødslen.

På grund af buprenorphins lange halveringstid bør det sidst i graviditeten overvejes at monitorere moderen og fostret i flere dage for at nedsætte risikoen for respirationsdepression eller abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Desuden bør brugen af buprenorphin/naloxon under graviditet vurderes af lægen.

Buprenorphin/naloxon bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om naloxon/metabolitter udskilles i human mælk. Buprenorfin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Det er påvist, at buprenorfin hæmmer mælkeproduktionen hos rotter. Derfor skal amning ophøre under behandling med Zubsolv.

Fertilitet

Dyrestudier har påvist nedsat fertilitet hos hunner ved høje doser (systemisk eksponering > 2,4 gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede dosis på 17,2 mg buprenorfin, baseret på AUC) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Buprenorfin/naloxon påvirker mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når det administreres til opioidafhængige patienter. Dette lægemiddel kan forårsage sløvhed, svimmelhed eller nedsat tankevirksomhed, særligt i forbindelse med indledende behandling og dosisjustering. Hvis det indtages sammen med alkohol eller CNS-supprimerende midler, vil virkningen sandsynligvis være mere udtalt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, hvis der er fare for, at buprenorfin/naloxon kan have negativ påvirkning på deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af lægemidlets sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet i de pivotale kliniske studier, var obstipation og symptomer, der almindeligvis forbindes med opioidafvænning (dvs. søvnløshed, hovedpine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Enkelte rapporter om krampeanfald, opkastning, diarré og forhøjede levertal blev anset for at være alvorlige.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser en samlet oversigt over de bivirkninger, der blev indberettet fra de centrale kliniske studier, hvor 342 ud af 472 patienter (72,5 %) rapporterede bivirkninger, og de bivirkninger, der er indberettet i forbindelse med overvågningen efter markedsføring.

Hyppigheden af mulige bivirkninger i oversigten herunder er bestemt i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev indberettet fra kliniske studier og via overvågningen efter markedsføring af buprenorfin/naloxon

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>		Influenza Infektion Pharyngitis Rinit	Urinvejsinfektion Vaginal infektion	
<i>Blod og lymfesystem</i>			Anæmi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Immunsystemet</i>			Hypersensitivitet	Anafylaktisk shock
<i>Metabolisme og ernæring</i>			Nedsat appetit Hyperglykæmi Hyperlipidæmi Hypoglykæmi	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Insomni	Angst Depression Nedsat libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømme Agitation Apati Depersonalisering Lægemiddelfafhængighed Eufori Fjendtlighed	Hallucinationer
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine	Migræne Svimmelhed Hypertoni Paræstesi Døsighed	Amnesi Hyperkinesi Krampeanfald Taleforstyrrelser Tremor	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øjne</i>		Amblyopi Ændret tåreflåd	Konjunktivit Miosis	
<i>Øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjerte</i>			Angina pectoris Bradykardi Myokardieinfarkt Palpitationer Takykardi	
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypertension Vasodilatation	Hypotension	Ortostatisk hypotension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspnø Gaben	Bronkospasme Respiratorisk depression
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Forstoppelse Kvalme	Mavesmerter Diarré Dyspepsi Flatulens Opkastning	Oral ulcerea Misfarvning af tungen	
<i>Lever og galdeveje</i>				Hepatitis Akut hepatitis Gulsot Levernekrose Hepatorenalt syndrom

<i>Hud og subkutane væv</i>	Hyperhidrose	Pruritus Udslæt Urticaria	Akne Alopeci Eksfoliativ dermatitis Tør hud Knuder	Angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		Rygsmerte Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Arthritis	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Urin abnormalitet	Albuminuri Dysuri Hæmaturi Nephrolithiasis Urinretention	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>		Eretil dysfunktion	Amenoré Ejakulationsforstyrrelser Menoragi Metroragi	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystsmerter Kuldegysninger Pyreksi Utilpashed Smerter Perifere ødemer	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos det nyfødte barn
<i>Undersøgelser</i>		Unormal leverfunktionstest Vægttab	Forhøjet blodkreatinin	Øgede transaminaser
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>		Traumer	Hedeslag	

Beskrivelse af andre udvalgte bivirkninger

I tilfælde af intravenøst stofmisbrug tilskrives visse bivirkninger misbrugshandlingen snarere end lægemidlet, og de omfatter lokale reaktioner, til tider septiske (abscesser, cellulitis), og der er indberettet potentielt alvorlig akut hepatitis og andre akutte infektioner som f.eks. pneumoni, endocarditis (se pkt. 4.4).

Hos patienter med udpræget stofafhængighed kan indledende administration af buprenorphin fremkalde et abstinenssyndrom svarende til det, der er forbundet med naloxon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirationsdepression som følge af depression i centralnervesystemet er det primære symptom, som kræver intervention i tilfælde af overdosering, da det kan føre til respirationsstop og død. Tegn på overdosis kan også inkludere døsigthed, amblyopi, miosis, hypotension, kvalme, opkastning og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generel understøttende behandling skal initieres, herunder nøje monitorering af patientens respiratoriske og kardielle tilstand. Der skal gives symptomatisk behandling af respirationsdepression, og der skal iværksættes standardprocedurer for intensiv behandling. Frie luftveje og assisteret eller kontrolleret vejrtrækning skal sikres. Patienten skal overføres til et sted, hvor der er fuld mulighed for at foretage genoplivning.

Hvis patienten kaster op, skal der tages forholdsregler for at forebygge aspiration.

Det anbefales at bruge en opioidantagonist (dvs. naloxon) på trods af den beskedne virkning, det kan have på at modvirke respirationssymptomerne af buprenorfin i forhold til stoffets virkning på rene opioidagonister.

Hvis naloxon anvendes til behandling af en overdosis, skal der tages højde for den lange virkningsvarighed af buprenorfin, når varigheden af behandling og overvågning fastlægges. Naloxon kan elimineres hurtigere end buprenorfin, hvilket giver risiko for tilbagevenden af tidligere kontrollerede symptomer på buprenorfin overdosering. Kontinuerlig infusion kan derfor være nødvendig.

Hvis infusion ikke er mulig, kan gentagen dosering af naloxon være nødvendig. Hastigheden af kontinuerlig intravenøs infusion bør titreres efter patient-respons.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet, midler mod afhængighedslidelser, ATC-kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiel opioidagonist/-antagonist, som binder sig til μ og κ (kappa) opioidreceptorerne i hjernen. Dets virkning i opioidvedligeholdelsesbehandling skyldes dets langsomme reversible binding til μ -opioidreceptorerne, som over en længere periode kan minimere behovet for stoffer hos afhængige patienter.

Der blev observeret et loft for den opioidagonistisk effekt hos opioidafhængige personer i kliniske farmakologiske studier.

Naloxon er en μ -opioidreceptor-antagonist. Når stoffet administreres oralt eller sublingualt i sædvanlige doser til patienter, der lider af opioidabstinenser, har naloxon ringe eller ingen farmakologisk virkning, på grund af stoffets næsten fuldstændige first pass metabolisme. Administreres det derimod intravenøst til opioidafhængige patienter, fremkalder indholdet af naloxon i Zubsolv en udtalt opioid-antagonistvirkning og opioidabstinenser, hvilket modvirker intravenøst misbrug.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dokumentation for virkning og sikkerhed af buprenorfin/naloxon stammer primært fra et et-årigt klinisk studie, der omfattede en 4-ugers randomiseret dobbeltblindet sammenligning af buprenorfin/naloxon, buprenorfin og placebo, efterfulgt af et 48-ugers sikkerhedsstudie af buprenorfin/naloxon. I dette studie blev 326 heroinafhængige forsøgspersoner randomiseret til enten 16 mg buprenorfin/naloxon dagligt, 16 mg buprenorfin dagligt eller placebo. Hos forsøgspersoner, der var randomiseret til en af de aktive behandlinger, startede doseringen med 8 mg buprenorfin på Dag 1, efterfulgt af 16 mg (to 8 mg) buprenorfin på Dag 2. På Dag 3 blev de forsøgspersoner, der var randomiseret til at modtage buprenorfin/naloxon, omstillet til kombinationsresoribletten. Forsøgspersonerne blev tilset dagligt på studiecentret (mandag til fredag) i forbindelse med dosering og virkningsevaluering. Der blev udleveret doser til at tage med hjem til weekenden. Det primære formål med sammenligningsstudiet var at evaluere virkningen og

sikkerheden af henholdsvis buprenorphin og buprenorphin/naloxon i forhold til placebo. Andelen af urinprøver, der blev afgivet tre gange om ugen, som var negative for ikke-studierelaterede opioider var statistisk højere for både buprenorphin/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) og buprenorphin versus placebo ($p < 0,0001$).

I et dobbeltblindet, dobbelt-dummy, parallel-gruppestudie til sammenligning af buprenorphin-ethanolopløsning kontra en ren agonist som aktiv kontrol blev 162 forsøgspersoner randomiseret til at få den sublinguale ethanolopløsning af buprenorphin ved 8 mg/dag (en dosis, som stort set svarer til en dosis buprenorphin/naloxon på 12 mg/dag), eller to relativt lave doser af den aktive kontrol, hvoraf den ene var lav nok til at tjene som alternativ til placebo, i en indledende fase på 3 til 10 dage, en 16-ugers vedligeholdelsesfase og en 7-ugers afvænningsfase. Buprenorphin blev titreret til en vedligeholdelsesdosis på Dag 3 – dosis af den aktive kontrol blev titreret mere gradvist. Baseret på behandlingsretention og andelen af urinprøver, som blev afgivet tre gange om ugen, der var negative for ikke-forsøgsrelaterede opioider, var buprenorphin mere effektivt end den lave dosis af kontrollen med hensyn til at holde heroinmisbrugere i behandlingen og nedsætte deres misbrug af opioider, mens de var i behandling. Virkningen af buprenorphin 8 mg dagligt svarede til virkningen af den moderate dosis aktivt kontrolmiddel, men der blev ikke påvist ækvivalens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Zubsolv opløses normalt inden for 40 sekunder, men det kan vare 5 til 10 minutter, før patienten føler, at resoribletten er helt forsvundet fra munden.

Zubsolv sublinguale resoribletter har en højere biotilgængelighed end konventionelle sublinguale resoribletter. Dosis i mg kan derfor variere mellem produkter. Zubsolv kan derfor ikke udskiftes med andre buprenorphin produkter.

I sammenlignende undersøgelser af biotilgængelighed udviste Zubsolv 11,4/2,9 mg en tilsvarende buprenorphineksponering som 16/4 mg (2 x 8/2 mg) buprenorphin/naloxon administreret som konventionelle sublinguale resoribletter. Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg udviste imidlertid 20 % lavere buprenorphineksponering for 2 x 2/0,5 mg buprenorphin/naloxon administreret som konventionelle sublinguale resoribletter. Eksponering af naloxon var ikke højere for Zubsolv på nogen af de testede dosisniveauer.

Buprenorphin

Absorption

Når det indtages oralt gennemgår buprenorphin first-pass metabolisme med N-dealkylering og glukuronidkonjugering i tyndtarmen og leveren. Dette lægemiddel er derfor ikke egnet til oral administration.

Der er små afvigelser i proportionalitetseksponeringsparametre for buprenorphindosis samt afvigelser fra stringent kompositional proportionalitet for de tre lavere styrker (2,9/0,71, 1,4/0,36 og 0,7/0,18 mg) sammenlignet med de tre højere dosispræsentationer. Flere gange af de tre laveste præsentationer af Zubsolv bør ikke bruges i stedet for nogen af de tre højere dosispræsentationer af Zubsolv.

Maksimale plasmakoncentrationer opnås ca. 90 minutter efter sublingual administration. Plasmaniveauet for buprenorphin steg med stigende sublingual dosis buprenorphin/naloxon. Både C_{max} og AUC af buprenorphin steg i takt med dosisforhøjelsen, selvom stigningen var mindre end proportional med dosis.

Fordeling

Absorptionen af buprenorphin efterfølges af en hurtig distributionsfase (distributionshalveringstid på 2 til 5 timer).

Buprenorphin er meget lipofilt, hvilket fører til en hurtig penetrering af blod-hjernebarrieren. Buprenorphin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

Biotransformation

Buprenorphin metaboliseres primært ved N-dealkylering af mikrosomalt CYP3A4 i leveren. Udgangsmolekylet og den primære dealkylerede metabolit, norbuprenorphin, gennemgår efterfølgende glukuronidering. Norbuprenorphin binder til opioidreceptorer *in vitro*. Det er imidlertid ukendt, om norbuprenorphin bidrager til den samlede virkning af buprenorphin/naloxon.

Elimination

Elimination af buprenorphin er bi- eller tri-eksponentiel med en gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorphin udskilles i fæces (~70 %) ved biliær udskillelse af de glukuronidkonjugerede metabolitter, resten (~30 %) elimineres i urinen.

Naloxon

Absorption

Efter sublingual administration af buprenorphin/naloxon er plasmakoncentrationerne for naloxon lave og falder hurtigt. Naloxons gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer var for lave til at vurdere dosisproportionalitet. Det er ikke påvist, at naloxon påvirker buprenorphins farmakokinetik.

Fordeling

Naloxon er ca. 45 % proteinbundet, primært til albumin.

Biotransformation

Naloxon metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidkonjugering, og udskilles i urinen. Naloxon gennemgår direkte glukuronidering til naloxon-3-glukuronid samt N-dealkylering og reduktion af 6-oxo-gruppen.

Elimination

Naloxon udskilles i urinen med en gennemsnitlig halveringstid for eliminering fra plasma fra 0,9 til 9 timer.

Særlige patientgrupper

Ældre

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Elimination via nyrerne spiller en relativt lille rolle (~ 30 %) i den fuldstændige clearance af buprenorphin/naloxon. Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering baseret på nyrefunktionen, men forsigtighed anbefales ved dosering til personer med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for buprenorphin og naloxon blev evalueret i et studie efter markedsføring.

Tabel 2 sammenfatter resultaterne fra et klinisk forsøg, hvor eksponeringen efter enkeltdosis-administration af buprenorphin/naloxon sublingual resorberet blev fastlagt hos raske forsøgspersoner, og hos forsøgspersoner med varieret grad af nedsat leverfunktion.

Tabel 2. Virkning af nedsat leverfunktion på de farmakokinetiske parametre for buprenorphin og naloxon **efter administration (forskel i forhold til raske forsøgspersoner)**

Farmakokinetisk parameter	Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A)	Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B)	Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C)
----------------------------------	-------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

	(n=9)	(n=8)	(n=8)
Buprenorphin			
C _{max}	1,2-folds stigning	1,1-folds stigning	1,7-folds stigning
AUC _{last}	Samme som kontrol	1,6-folds stigning	2,8-folds stigning
Naloxon			
C _{max}	Samme som kontrol	2,7-folds stigning	11,3-folds stigning
AUC _{last}	0,2-folds fald	3,2-folds stigning	14,0-folds stigning

Overordnet set var plasmaeksposeringen for buprenorphin cirka 3 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion og plasmaeksposeringen for naloxon cirka 14 gange højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Kombinationen af buprenorphin og naloxon er blevet undersøgt i akutte og gentagne doser (op til 90 dage i rotter) i toksicitetsstudier hos dyr. Der er ikke observeret synergistisk øgning af toksiciteten. Bivirkningerne kunne føres tilbage til den kendte farmakologiske aktivitet af opioidagonistiske og/eller antagonistiske stoffer.

Kombinationen af buprenorphinhydrochlorid og naloxonhydrochlorid (4:1) var ikke mutagen i et bakterielt mutationsstudie (Ames test) og var ikke klastogen i et in vitro cytogenetisk studie af humane lymfocytter eller i en intravenøs mikronukleustest på rotter.

Reproduktionsstudier med oral administration af buprenorphin/naloxon (i forholdet 1:1) indikerede at embryoletalitet forekom hos rotter ved tilstedeværelse af maternel toksicitet ved alle doser. Den laveste, undersøgte dosis repræsenterede eksponering for 1x buprenorphin og 5x for naloxon ved den maksimale humane terapeutiske dosis udregnet på basis af mg/m². Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet hos kaniner ved maternelt toksiske doser. Derudover er der hverken observeret teratogenicitet hos rotter eller hos kaniner. Der er ikke gennemført noget peri-postnalt studie med buprenorphin/naloxon, men maternel oral administration af høje doser buprenorphin under drægtighed og diegivning resulterede i svær fødsel (muligvis på grund af buprenorphins sedative virkning), høj neonatal dødelighed og en mindre forsinkelse i udviklingen af visse neurologiske funktioner (oprette-refleks ("surface rightingreflex") og overreaktion på forskrækkelse ("startle response") hos nyfødte rotter.

Buprenorphin/naloxon i foderet til rotter i doser på 500 ppm eller højere forårsagede reduceret fertilitet i form af nedsat befrugtningfrekvens hos hunrotter. Tilskud på 100 ppm (beregnet eksponering ca. 2,4x for buprenorphin ved en human dosis på 17,2 mg buprenorphin/naloxon baseret på AUC, plasmaniveauer for naloxon var under detektionsgrænsen hos rotter) havde ingen utilsigtet virkning på fertiliteten hos hunner.

Et karcinogenicitetsstudie med buprenorphin/naloxon blev udført med rotter i doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med estimerede eksponeringsmultipla på 3 til 75 gange, baseret på en Zubsolv-ækvivalent human daglig sublingual dosis på 11,4 mg buprenorphin beregnet ud fra mg/m². Der blev observeret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af benigne testikulære interstitielle (Leydigs) celleadenomer i alle doseringsgrupper.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Citronsyre, vandfri (E330)
Natriumcitrat (E331)
Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium
Sucralose
Levomenthol
Silica, kolloid vandfri
Natriumstearylfumarat

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

0,7 mg/0,18 mg
2 år

1,4 mg/0,36 mg
4 år

2,9 mg/0,71 mg
3 år

5,7 mg/1,4 mg
4 år

8,6 mg/2,1 mg
4 år

11,4 mg/2,9 mg
4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/oPA/Alu/PVC//Alu/PET/papir børnesikrede blisterkort.
Pakningsstørrelse à 7, 28 eller 30 resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/001
EU/1/17/1233/002
EU/1/17/1233/003
EU/1/17/1233/004
EU/1/17/1233/005
EU/1/17/1233/006
EU/1/17/1233/007
EU/1/17/1233/008
EU/1/17/1233/009
EU/1/17/1233/010
EU/1/17/1233/011
EU/1/17/1233/012
EU/1/17/1233/013
EU/1/17/1233/014
EU/1/17/1233/015
EU/1/17/1233/016
EU/1/17/1233/017
EU/1/17/1233/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10 november 2017

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

27/07/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 0,7 mg / 0,18 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 0,7 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,18 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual resoriblet

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter
30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual brug.
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorphinprodukter.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/001 – 30 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/007 – 7 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/008 – 28 sublinguale resoribletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 0,7 mg / 0,18 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold her
Riv her

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 1,4 mg / 0,36 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 1,4 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,36 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual tablet

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter
30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual brug.
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorphinprodukter.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/002 – 30 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/009 – 7 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/010 – 28 sublinguale resoribletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – DATA LÆSBARE FOR MENNESKER

PC:
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 1,4 mg / 0,36 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold her
Riv her

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 2,9 mg / 0,71 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 2,9 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 0,71 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual tablet

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter
30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual brug.
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorphinprodukter.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/003 – 30 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/011 – 7 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/012 – 28 sublinguale resoribletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – DATA LÆSBARE FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 2,9 mg / 0,71 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold her
Riv her

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 5,7 mg / 1,4 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 5,7 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 1,4 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual tablet

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter
30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual brug.
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorphinprodukter.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/004 – 30 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/013 – 7 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/014 – 28 sublinguale resoribletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – DATA LÆSBARE FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 5,7 mg / 1,4 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold her
Riv her

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 8,6 mg / 2,1 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 8,6 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2,1 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual tablet

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter
30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual brug.
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorphinprodukter.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/005 – 30 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/015 – 7 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/016 – 28 sublinguale resoribletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – DATA LÆSBARE FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 8,6 mg / 2,1 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold her
Riv her

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 11,4 mg / 2,9 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver sublingual resoriblet indeholder 11,4 mg buprenorphin (som hydrochlorid) og 2,9 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingual tablet

7 sublinguale resoribletter
28 sublinguale resoribletter
30 sublinguale resoribletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Sublingual brug.
Må ikke sluges.
Hold resoribletten under tungen til den opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Zubsolv kan ikke udskiftes med andre buprenorphinprodukter.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1233/006 – 30 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/017 – 7 sublinguale resoribletter
EU/1/17/1233/018 – 28 sublinguale resoribletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – DATA LÆSBARE FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKNINGSSTØRRELSE MED 7, 28, og 30 RESORIBLETTER 11,4 mg / 2,9 mg STYRKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguale resoribletter
buprenorphin/naloxon

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Fold her
Riv her

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguale resoribletter
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguale resoribletter
buprenorfin/naloxon

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zubsolv
3. Sådan skal du tage Zubsolv
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zubsolv indeholder de aktive stoffer buprenorfin og naloxon. Zubsolv bruges til at behandle afhængighed af opioider (narkotika), såsom heroin eller morfin hos stofmisbrugere, som har indvilliget i at blive behandlet for deres afhængighed. Zubsolv bruges til voksne og unge over 15 år, som får medicinsk, social og psykologisk støtte.

Sådan virker Zubsolv

Resoribletten indeholder buprenorfin, som har til opgave at behandle afhængigheden af opioider (narkotika). Den indeholder ligeledes naloxon, som bruges til at hindre intravenøst misbrug af produktet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zubsolv

Tag ikke Zubsolv, hvis du:

- er allergisk over for buprenorfin, naloxon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zubsolv (angivet i punkt 6)
- har **alvorlige vejrtrækningsproblemer**
- har **alvorlige leverproblemer**
- er beruset af alkohol eller oplever rysten, svedeture, angst, forvirring eller hallucinationer forårsaget af alkohol
- tager naltrexon eller nalmefen til behandling af alkohol- eller opioidafhængighed

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Forkert brug, misbrug og uhensigtsmæssig brug**

Alvorlige tilfælde af infektioner med potentiel dødelig udgang kan forekomme, hvis Zubsolv misbruges ved intravenøs indtagelse.

Dette lægemiddel kan være et mål for personer, der misbruger receptpligtige lægemidler, og det skal derfor opbevares på et sikkert sted for at hindre tyveri (se punkt 5). Giv ikke dette lægemiddel til andre. Lægemidlet kan medføre dødsfald eller på anden vis være skadeligt for dem.

- **Vejrtrækningsproblemer** (se også "Tag ikke Zubsolv" ovenfor)

Enkelte personer er døde af respirationssvigt (manglende evne til at trække vejret), fordi de misbrugte dette lægemiddel eller tog det sammen med andre midler som hæmmer centralnervesystemet, såsom alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler) eller andre opioider.

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed til patienter med allerede eksisterende vejrtrækningsproblemer.

Dette lægemiddel kan forårsage alvorlig, eventuelt dødelig respiratorisk depression (nedsat evne til at trække vejret) hos børn og ikke-opioidafhængige mennesker, som tager lægemidlet ved en fejltagelse eller med overlæg.

- **Døsighed**

Dette lægemiddel kan forårsage døsighed, især når det tages sammen med alkohol eller andre midler som hæmmer centralnervesystemet (såsom beroligende midler, sedativa eller hypnotika).

- **Afhængighed**

Dette lægemiddel kan forårsage afhængighed.

- **Leverskade**

Der er blevet rapporteret leverskade efter indtagelse af buprenorphin/naloxon, især når lægemidlet misbruges. Dette kan også skyldes virusinfektioner (kronisk hepatitis C), alkoholmisbrug, anoreksi eller brug af anden medicin, der kan skade din lever (se punkt 4). Din læge kan tage regelmæssige blodprøver for at overvåge din levers tilstand. **Fortæl din læge, hvis du har nogen form for leverproblemer, inden du starter behandling med Zubsolv.**

- **Abstinenssymptomer**

Dette lægemiddel kan give abstinenser, hvis du tager det mindre end seks timer efter, at du bruger en korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin eller heroin), eller mindre end 24 timer efter, at du bruger en langtidsvirkende opioid såsom metadon.

Zubsolv kan også give abstinenssymptomer, hvis du pludseligt stopper med at tage det.

- **Blodtryk**

Dette lægemiddel kan få dit blodtryk til at falde pludseligt, og få dig til at føle dig svimmel, hvis du rejser dig op for hurtigt fra siddende eller liggende stilling.

- **Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser**

Zubsolv kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan omfatte pauser i vejrtrækningen under søvn, natlige opvågninger på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Kontakt din læge, hvis du eller en anden person observerer disse symptomer. Din læge kan overveje at nedsætte din dosis.

- **Børn og unge**

Din læge kan overvåge dig nøjere, hvis du er under 18 år. Dette lægemiddel må ikke tages af børn og unge under 15 år.

- **Diagnosticering af ikke-relaterede medicinske tilstande**

Dette lægemiddel kan skjule smertesymptomer, der kan bidrage til at diagnosticere visse sygdomme. Husk at fortælle din læge det, hvis du tager dette lægemiddel.

Kontakt lægen før du tager Zubsolv, hvis du:

- har en depression eller andre tilstande, der behandles med antidepressive midler. Brug af disse lægemidler sammen med Zubsolv kan medføre serotonin syndrom, der er en potentielt livstruende tilstand (se "Brug af anden medicin sammen med Zubsolv")
- har nyreproblemer
- for nyligt har slået hovedet eller har haft en hjernesygdom
- har lavt blodtryk, forstørret prostata eller svært ved at lade vandet på grund af forsnævring af urinrøret
- har en underaktiv skjoldbruskkirtel, hvilket kan forårsage træthed eller vægtforøgelse
- har dårlig binyrefunktion (f.eks. Addisons sygdom)
- har problemer med galdevejen (f.eks. galdeblæren, galdegangen)
- er ældre
- er svækket

Brug af anden medicin sammen med Zubsolv

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Nogle lægemidler kan øge bivirkningerne af Zubsolv og kan i visse tilfælde forårsage alvorlige reaktioner. Tag ikke anden medicin, mens du tager Zubsolv uden først at fortælle det til din læge, især:

- antidepressive lægemidler, f.eks. **moclobemid, tranlycypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin og trimipramin**. Disse lægemidler kan interagere med Zubsolv, og du kan opleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrækninger, herunder i de muskler, der styrer øjnenes bevægelser, rastløs uro, hallucinationer, koma, kraftig svedtendens, skælven, forstærkede reflekser, øget muskelspænding og kropstemperatur over 38 °C. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.
- **Naltrexon og nalmefen** (lægemidler, der anvendes til behandling af afhængighed), da de kan forhindre Zubsolvs terapeutiske virkning. De må ikke tages samtidig med Zubsolv-behandlingen, da du kan opleve pludselige, langvarige og intense abstinenser.
- **Benzodiazepiner** (som benyttes til behandling af angsttilstande eller søvnforstyrrelser) såsom diazepam, temazepam, alprazolam. Samtidig anvendelse af Zubsolv og beroligende lægemidler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for dødsghed, vejtrækningsbesvær (respirationsundertrykkelse), koma og kan være livstruende. På grund af dette må samtidig anvendelse kun overvejes, når andre behandlingsmuligheder ikke er mulige. Hvis din læge imidlertid ordinerer Zubsolv sammen med beroligende lægemidler, skal dosis og varighed af den samtidige behandling begrænses af lægen. Fortæl din læge om alle de beroligende lægemidler, du tager, og følg nøje lægens dosisbefalinger. Det kan være en god idé at oplyse venner eller familiemedlemmer om, at de skal være opmærksomme på ovenstående tegn og symptomer. Kontakt lægen, hvis du oplever sådanne symptomer.
- **Anden medicin, som kan gøre dig søvnløs**, som bruges til behandling af lidelser såsom angst, søvnløshed, kramper/krampeanfald, smerter og andre psykiske lidelser. Disse typer lægemidler vil nedsætte din årvågenhed og gøre det svært for dig at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. De kan også forårsage centralnervesystemsdepression, hvilket er meget alvorligt. Nedenfor er en liste med eksempler på disse typer medicin:
 - andre opioider, som indeholder medicin såsom metadon, visse smertestillende midler og hostedæmpende midler
 - nogle antidepressiva (som bruges til behandling af depression), såsom isocarboxazid, phenelzin, selegilin, tranlycypromin, valproat og monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere), kan øge virkningen af dette lægemiddel
 - sederende H₁ receptorantagonister (som bruges til behandling af allergiske reaktioner), såsom diphenhydramin og chlorphenamin
 - barbiturpræparater (som bruges til at frembringe søvn eller sedation), såsom phenobarbital, secobarbital

- beroligende midler (som bruges til at frembringe søvn eller sedation), såsom chloralhydrat
- clonidin (som bruges til behandling af forhøjet blodtryk) og relateret medicin kan forlænge dette lægemiddels virkning
- antiretrovirale midler (som bruges til behandling af HIV) såsom ritonavir, nelfinavir, indinavir kan forlænge virkningen af dette lægemiddel
- visse svampelægemidler (som bruges til behandling af svampeinfektioner), såsom ketoconazol, itraconazol og visse antibiotika, kan forlænge virkningen af dette lægemiddel
- visse lægemidler kan reducere effekten af Zubsolv. Disse omfatter medicin til behandling af epilepsi (såsom carbamazepin og phenytoin) samt medicin til behandling af tuberkulose (rifampicin)

Brug af Zubsolv sammen med mad, drikke og alkohol

Alkohol kan forstærke døsigthed og risikoen for respirationssvigt, hvis det indtages sammen med Zubsolv. **Tag ikke Zubsolv sammen med alkohol.** Du må ikke synke eller indtage mad eller drikke, før resoribletten er helt opløst.

Graviditet og amning

Risikoen ved, at gravide kvinder tager Zubsolv kendes ikke. Fortæl din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil beslutte, om din behandling skal fortsættes med et alternativt lægemiddel.

Hvis lægemidler som Zubsolv indtages under graviditet, især sidst i graviditeten, kan det medføre, at barnet fødes med abstinenssymptomer, inklusiv vejrtrækningsproblemer. Dette kan forekomme flere dage efter fødslen.

Du må ikke amme, når du er i behandling med dette lægemiddel, da Zubsolv udskilles i modermælken.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemidler.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zubsolv kan forårsage døsigthed, svimmelhed eller forstyrre din tankegang. Dette kan ske oftere i de første uger af behandlingen, når din dosis ændres, men det kan også ske, hvis du drikker alkohol eller tager anden beroligende medicin, samtidig med, at du tager Zubsolv. Undgå at føre motorkøretøj, arbejde med værktøj eller maskiner, eller udføre farlige aktiviteter, indtil du ved, hvordan dette lægemiddel påvirker dig.

Zubsolv indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Zubsolv

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din behandling ordineres og overvåges af læger med erfaring i behandlingen af opioidafhængighed.

Lægen vil fastlægge den dosis, der er bedst for dig. Under din behandling kan lægen justere din dosis, alt afhængigt af, hvordan du reagerer på lægemidlet.

Behandlingsstart

Den anbefalede startdosis til voksne og unge over 15 år er:

- én Zubsolv resoriblet på 1,4 mg/0,36 mg hver dag, eller

- én Zubsolv resorbilet på 2,9 mg/0,71 mg hver dag.

Yderlige én Zubsolv resorbilet på 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg kan gives på dag 1, afhængigt af dit behov.

Din læge vil, ud fra de tilgængelige styrker, beslutte, hvad der er den bedste behandling til dig. Dette kan involvere indtagelse af en kombination af forskellige styrker, men din daglige dosis bør ikke overstige 17,2 mg buprenorphin.

Du skal have tydelige tegn på abstinenser, før du tager din første dosis Zubsolv. En læge skal bedømme, hvorvidt du er parat til behandling og vil angive tidspunktet for din første dosis Zubsolv.

- Påbegyndelse af behandling med Zubsolv mens du er afhængig af heroin:
Hvis du er afhængig af heroin eller en kortvirkende opioid, skal din første dosis Zubsolv tages, når der ses tegn på abstinenser, dog mindst 6 timer efter, at du sidst brugte opioider
- Påbegyndelse af behandling med Zubsolv mens du er afhængig af metadon:
Hvis du tager metadon eller en langtidsvirkende opioid, skal metadondosen ideelt set reduceres til under 30 mg/dag, inden du påbegynder behandling med Zubsolv. Den første dosis Zubsolv skal tages, når der ses tegn på abstinenser, dog mindst 24 timer efter, du sidst brugte metadon

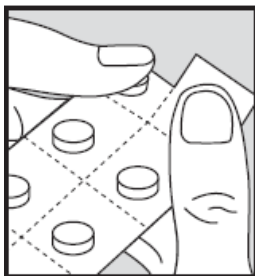
Sådan tages Zubsolv

- Tag dosen én gang om dagen, eller som anvist af din læge.
- Fjern resorbiletten som beskrevet herunder. Åbn først blisterpakningen umiddelbart før, du tager dosen. Åbn aldrig på forhånd, da resorbiletten er følsom over for fugt
- Læg resorbiletterne under tungen
- Lad resorbiletterne blive under tungen, indtil de er helt opløst
- Lad være med at tygge eller sluge resorbiletterne, da lægemidlet ikke vil virke, og du kan udvikle abstinenser
- Lad være med at spise eller drikke noget, før resorbiletterne er helt opløste. Selvom du måske bemærker, at det meste af resorbiletten opløses inden for 40 sekunder, kan det tage 5 til 10 minutter før hele resorbiletten er forsvundet fra din mund

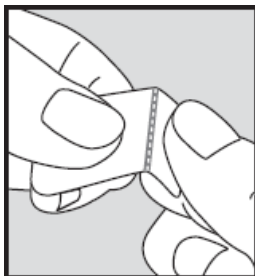
Sådan tager du resorbiletten ud af blisterpakken



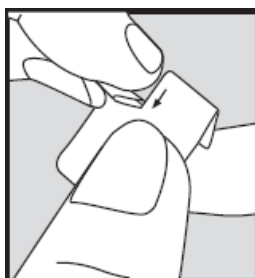
1. Pres ikke resorbiletten igennem foliet.



2. Fjern kun én blisterlomme fra blisterkortet ved at trække langs den perforerede linje.



3. Fold pakken langs den stiplede linje.



4. Riv i pilens retning. Hvis blisterpakken er beskadiget, skal resoribletten smides ud.

Dosisjustering og vedligeholdelsesbehandling

Din læge vil eventuelt øge den dosis Zubsolv, du tager, alt afhængigt af dine behov. Hvis du føler, at virkningen af Zubsolv er for kraftig eller svag, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet. Den maksimale daglige dosis er 17,2 mg.

Når behandling har været vellykket i et stykke tid kan du i samråd med din læge beslutte at reducere din dosis gradvist til en lavere vedligeholdelsesdosis.

Ophør af behandlingen

Du må på ingen måde ændre eller stoppe behandlingen uden at drøfte dette med lægen, som behandler dig.

Alt afhængigt af din tilstand vil din dosis af Zubsolv enten fortsætte eller blive nedsat under nøje lægelig overvågning for eventuelt helt at ophøre til sidst.

Hvis du har taget for meget Zubsolv

Hvis du eller nogen anden tager for meget af dette lægemiddel, skal du straks tage eller bringes til skadestuen eller hospitalet til behandling, idet en **overdosis** af Zubsolv kan forårsage alvorlige og livstruende vejrtrækningsproblemer.

Symptomer på en overdosis kan omfatte langsommere og svagere vejrtrækning end normalt, følelse af at være mere søvngig end normalt, mindre pupiller, lavt blodtryk, følelse af at være skidt tilpas, opkastning og/eller sløret tale.

Hvis du har glemt at tage Zubsolv

Fortæl hurtigst muligt din læge, hvis du glemmer at tage en dosis.

Hvis du holder op med at tage Zubsolv

Du må på ingen måde ændre eller stoppe behandlingen uden at have aftalt det med lægen, som behandler dig. **Pludseligt behandlingsophør kan forårsage abstinenser.**

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får alvorlige bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge eller omgående søge lægehjælp. Disse bivirkninger kan være:

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan gøre det vanskeligt at synke eller trække vejret, alvorlig nældefeber/udslæt. Dette kan være tegn på en livsfarlig allergisk reaktion
- fornemmelse af at være søvnløs eller manglende koordinationsevne, sløret syn, sløret tale, ude af stand til at tænke klart eller din vejrtrækning bliver betydeligt langsommere, end hvad der er normalt for dig
- ekstrem træthed, kløe med gulfarvning af huden eller øjnene. Dette kan være symptomer på leverskade
- ser eller hører ting, som ikke er der (hallucinationer)

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- søvnløshed
- hovedpine
- forstoppelse, kvalme
- stærkt forøget svedtendens
- abstinenssymptomer

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- influenzalignende symptomer, infektion, ondt i halsen og smerter når du synker, løbenæse
- angst, depression, nedsat seksualdrift, nervøsitet, unormal tankegang
- migræne, svimmelhed, besvimelse, øget muskelspænding, prikkende fornemmelse, døsigthed
- øget tåreflåd (øjnene løber i vand) eller på anden måde ændret tåreflåd, sløret syn
- forhøjet blodtryk
- øget hoste
- mavesmerter, mavebesvær eller andet maveubehag, diarré, luft i maven, opkastning
- udslæt, kløe, nældefeber
- rygsmerter, ledsmerter, muskelsmerter, lægkramper (muskelkramper)
- unormal urin
- vanskelighed ved at få eller holde en erektion
- svaghed, brystmerter, kulderystelser, feber, følelse af generelt ubehag, smerter, hævelse (hænder og fødder)
- unormal leverfunktion, vægttab
- utilsigtet tilskadecomst forårsaget af manglende årvågenhed eller koordinationsevne

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- unormale blodprøver, hævede kirtler (lymfeknuder)
- unormale drømme, agitation, manglende interesse, depersonalisation (fornemmelse af ikke at være sig selv), lægemiddelafhængighed, overdreven følelse af velvære, følelse af fjendtlighed
- amnesi (hukommelsesforstyrrelse), kramper (anfald), taleforstyrrelser, skælven
- inflammation eller infektion i øjnene, små pupiller
- hurtig eller langsom puls, myokardieinfarkt (hjerteanfald), hjertebanken, trykken for brystet

- lavt blodtryk
- astma, åndenød, gaben
- smerter og sår i munden, misfarvning af tungen
- akne, hårtab, tør eller afskallende hud, buler i huden
- inflammation i leddene
- protein i urinen, urinvejsinfektion, vandladningsbesvær, smertefuld eller vanskelig vandladning, blod i urinen, nyresten
- menstruationsmæssige eller vaginale problemer, unormal ejakulation
- følsomhed over for varme eller kulde
- hedeslag
- overdrevet muskelaktivitet
- appetitløshed

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- langsom eller besværet vejrtrækning
- leverskade med eller uden gulsot
- hallucinationer
- hævelse af ansigt og svælg eller livstruende allergiske reaktioner
- blodtryksfald efter at have skiftet stilling fra at være siddende eller liggende til at stå op
- pludselige abstinenser forårsaget af at tage produktet for hurtigt efter brug af ulovlige opioider
- abstinenssyndrom hos nyfødte

Misbrug af lægemidlet ved indsprøjtning kan forårsage abstinenser, infektioner, andre hudreaktioner og potentielt alvorlige leverproblemer (jf. punkt 2, Advarsler og forsigtighedsregler).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

Zubsolv kan være et mål for personer, der misbruger receptpligtig medicin. Opbevar dette lægemiddel på et sikkert sted, for at undgå tyveri.

Opbevar blisterpakningen sikkert.

Åbn aldrig en blister, før det er nødvendigt.

Tag ikke dette lægemiddel foran børn.

Kontakt straks skadestuen ved utilsigtet indtagelse af lægemidlet, eller hvis der er mistanke herom.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zubsolv indeholder:

- Aktive stoffer: buprenorfin og naloxon.

Hver sublingual resoriblet på 0,7 mg/0,18 mg indeholder 0,7 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 0,18 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hver sublingual resoriblet på 1,4 mg/0,36 mg indeholder 1,4 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 0,36 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hver sublingual resoriblet på 2,9 mg/0,71 mg indeholder 2,9 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 0,71 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

Hver sublingual resoriblet på 5,7 mg/1,4 mg indeholder 5,7 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 1,4 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).




Hver sublingual resoriblet på 8,6 mg/2,1 mg indeholder 8,6 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 2,1 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).




Hver sublingual resoriblet på 11,4 mg/2,9 mg indeholder 11,4 mg buprenorfin (som hydrochlorid) og 2,9 mg naloxon (som hydrochloriddihydrat).

- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, citronsyre, natriumcitrat, cellulose mikrokrystallinsk, croscarmellosenatrium, sucralose, levomenthol, silica kolloid vandfri og natriumstearylfulmarat (se punkt 2 „Zubsolv indeholder natrium“).

Udseende og pakningsstørrelser

Zubsolv fås i seks forskellige styrker, hvor forskellen ses i form og prægning:

Zubsolv resoribletstyrke (buprenorfin/naloxon)	Zubsolv resoribletbeskrivelse	Zubsolv resoribletprægning	Udseende
0,7 mg/0,18 mg	En hvid til råhvid, oval resoriblet, længde 6,8 mm og bredde 4,0 mm	”0.7” på den ene side	
1,4 mg/0,36 mg	En hvid til råhvid, trekantet resoriblet, bund 7,2 mm og højde 6,9 mm	”1.4” på den ene side	
2,9 mg/0,71 mg	En hvid til råhvid, D-formet resoriblet, højde 7,3 mm og bredde 5,65 mm	”2.9” på den ene side	

5,7 mg/1,4 mg	En hvid til råhvid, rund resoriblet, 7 mm i diameter	”5.7” på den ene side	
8,6 mg/2,1 mg	En hvid til råhvid, rombeformet resoriblet, længde 9,5 mm og bredde 8,2 mm	”8.6” på den ene side	
11,4 mg/2,9 mg	En hvid til råhvid, kapselformet resoriblet, længde 10,3 mm og bredde 8,2 mm	”11.4” på den ene side	

Zubsolv fås i blister med 7, 28, eller 30 sublinguale resoribletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
08039 Barcelona
Spanien

Fremstiller

Orexo AB
Virdings all  32 A
Uppsala 754 50
Sverige

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/    

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.