

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti

Yksi 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti sisältää 0,7 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,18 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

### Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti

Yksi 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti sisältää 1,4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,36 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

### Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti

Yksi 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti sisältää 2,9 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,71 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

### Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti

Yksi 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti sisältää 5,7 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 1,4 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

### Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti

Yksi 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti sisältää 8,6 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2,1 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

### Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti

Yksi 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti sisältää 11,4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2,9 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

### Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti

Valkoinen, soikea tabletti, jonka pituus on 6,8 mm ja leveys 4,0 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”.7”.

#### Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti

Valkoinen, kolmionmuotoinen tabletti, jonka pohjaosa on 7,2 mm ja korkeus 6,9 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”1.4”.

#### Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti

Valkoinen, D:n muotoinen tabletti, jonka korkeus on 7,3 mm ja leveys 5,65 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”2.9”.

#### Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti

Valkoinen, pyöreä tabletti, jonka läpimitta on 7 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”5.7”.

#### Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti

Valkoinen, vinoneliön muotoinen tabletti, jonka pituus on 9,5 mm ja leveys 8,2 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”8.6”.

#### Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti

Valkoinen, kapselin muotoinen tabletti, jonka pituus on 10,3 mm ja leveys 8,2 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”11.4”.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Opioidiriippuvuuden korvaushoito lääketieteellisen, sosiaalisen ja psykologisen hoidon osana. Naloksonikomponentin tarkoitus on estää valmisteen suonensisäistä väärinkäyttöä. Hoito on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille, jotka haluavat hoitoa riippuvuuteensa.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoidon tulee tapahtua opioidiriippuvuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Zubsolv ei ole vaihtokelpoinen minkään muun buprenorfiinivalmisteen kanssa, sillä eri buprenorfiinivalmisteiden biologinen hyötyosuus on erilainen. Tästä syystä annos mg:na voi olla erilainen tuotteiden välillä. Kun potilaalle on tunnistettu oikea annos tietyn buprenorfiinivalmisteen kanssa, kyseistä valmistetta ei pitäisi vaihtaa toiseen valmisteeseen.

Jos potilaan lääkitystä vaihdetaan buprenorfiinia tai buprenorfiinia ja naloksonia sisältävien valmisteiden välillä, annosta voidaan joutua muuttamaan biologisten hyötyosuuksien mahdollisten erojen takia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kolmen pienimmän Zubsolv-annoksen moninkertaistamista kolmen suuremman annoksen korvaamiseksi (esimerkiksi tapauksissa, joissa korkeampi annosvahvuus ei ole tilapäisesti saatavilla) ei suositella (ks. kohta 5.2).

#### *Varotoimet ennen hoidon aloittamista*

Ennen hoidon aloittamista on tarkasteltava opioidiriippuvuuden tyyppiä (ts. pitkä- tai lyhytvaikutteinen opioidi), aikaa, joka on kulunut viimeisestä opioidin käyttökerrasta, ja minkä asteista opioidiriippuvuus on. Jotta vältettäisiin vieroitusoireiden provosoituminen induktiohoito tulisi aloittaa buprenorfiinilla/naloksonilla vasta silloin, kun näkyviä vieroitusoireita on selvästi objektiivisesti havaittavissa (osoitettu esim. validoidulla kliinisellä opioidivieroitusoireiden asteikolla

(Clinical Opioid Withdrawal Scale; COWS), jolla saatu pistemäärä viittaa lievista kohtalaisiin vieroitusoireisiin).

- Heroiinista tai lyhytvaikutteisista opioideista riippuvaisilla potilailla ensimmäinen buprenorfiini/naloksoni-annos otetaan vieroitusoireiden ilmaantuessa, mutta aikaisintaan 6 tuntia viimeisestä opioidien käyttökerrasta.
- Metadonia saavilla potilailla metadoniannosta tulee vähentää niin, että se on enintään 30 mg/vrk ennen buprenorfiini/naloksoni-hoidon aloittamista. Metadonin pitkä puoliintumisaika tulee ottaa huomioon buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa. Ensimmäinen buprenorfiini/naloksoni-annos otetaan vasta, kun vieroitusoireet ilmaantuvat, mutta aikaisintaan 24 tuntia viimeisestä metadonin käyttökerrasta. Buprenorfiini saattaa provosoida metadonista riippuvaisten potilaiden vieroitusoireita.

Ennen hoidon aloitusta on suositeltavaa tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet ja dokumentoida mahdollinen virushepatiitti. Potilailla, joilla on viruksen aiheuttama maksatulehdus, joilla on käytössään samanaikaisia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ja/tai joiden maksan toiminta on heikentynyt, maksavaurion vaara on suurentunut. Maksan toiminnan säännöllinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

### Annostus

#### *Hoidon aloitus*

Hoidon alussa suositellaan annostelun päivittäistä valvontaa, jotta voidaan varmistaa annoksen asianmukainen sijoittaminen kielen alle sekä tarkkailla potilaan hoitovastetta annoksen titraamiseksi kliinisen vasteen mukaisesti.

#### *Alkuhoito*

Suosittelut aloitusannos aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille on Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tai 2,9 mg / 0,71 mg kerran vuorokaudessa. Potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan voidaan ensimmäisenä päivänä antaa yksi ylimääräinen Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tai Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg annos.

#### *Annoksen säätäminen ja ylläpitohoito*

Ensimmäisenä päivänä annetun induktiohoidon jälkeen potilas tulee vakiinnuttaa ylläpitoannokselle muutaman seuraavan päivän aikana säätämällä annosta progressiivisesti yksittäisen potilaan kliinisen vaikutuksen mukaisesti. Potilaita pitää seurata annoksen titrauksen aikana. Annosta titrataan välille 1,4–5,7 mg buprenorfiinia potilaan kliinisen ja psykologisen tilan arvion mukaisesti. Yksittäinen vuorokausiannos ei saa minään päivänä olla yli 17,2 mg buprenorfiinia (esim. annetaan 11,4 + 5,7 mg tai 2 x 8,6 mg tai 3 x 5,7 mg).

Vahvuus 0,7 mg / 0,18 mg on tarkoitettu käytettäväksi annoksen hienosäätöön potilaille erityisesti hoidon lopettamisen yhteydessä tai siedettävyysongelmien yhteydessä titrauksen aikana.

Lääkärin on suositeltavaa määrätä annostukseksi yksi tabletti vuorokaudessa, aina kun se on mahdollista.

#### *Annostus harvemmin kuin kerran vuorokaudessa*

Kun potilaan tila on vakiintunut tyydyttävästi, voidaan antotiheyttä pienentää ja siirtyä annostukseen joka toinen päivä, jolloin potilaalle titrattu vuorokausiannos annetaan kaksinkertaisena. Kun tyydyttävä vakaa tila on saavutettu, voidaan siirtyä kolmeen antokertaan viikossa (esim. maanantaisin, keskiviikkoisin ja perjantaisin). Maanantain ja keskiviikon annosten tulee olla kaksi kertaa vakiintunut vuorokausiannos ja perjantaina otettava annos tulee olla kolme kertaa vakiintunut vuorokausiannos. Välipäivinä ei anneta annosta. Buprenorfiinin vuorokausiannos ei saa ylittää koskaan 17,2 mg:aa. Tämä annostusohje ei ole välttämättä sopiva niille potilaille, jotka tarvitsevat yli 5,7 mg:aan buprenorfiinia vuorokaudessa titratun päivittäisen annoksen.

#### *Lääkityksen lopettaminen*

Kun tyydyttävä vakiintunut tila on saavutettu ja jos potilas suostuu, annosta voidaan vähentää asteittain pienemmäksi ylläpitoannokseksi; joissakin sopivissa tapauksissa hoito voidaan lopettaa.

Saatavilla olevat kuusi tablettivahvuutta auttavat yksilöllistä annoksen titrausta ja vähentämistä. Relapsimahdollisuuden vuoksi potilaiden seuranta on tarpeen hoidon päättymisen jälkeen.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät*

Buprenorfiinin/naloksonin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole määritelty. Annostelua koskevia suosituksia ei voida antaa.

#### *Potilaat, joilla maksan toiminta on heikentynyt*

Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet ja dokumentoida mahdollinen virushepatiitti. Potilaat, joilla on hepatiittiviruksen aiheuttama maksatulehdus ja saavat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5), ja/tai joiden maksan toiminta on heikentynyt, on suurentunut maksavaurion riski. On suositeltavaa seurata maksan toimintaa säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Zubsolv-valmisteen molemmat vaikuttavat aineet, buprenorfiini ja naloksoni, metaboloituvat laajasti maksassa. Sekä buprenorfiinin että naloksonin pitoisuuksien plasmassa todettiin olevan korkeammat potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta.

Koska buprenorfiinin/naloksonin farmakokinetiikka voi muuttua potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta, lievästi tai kohtalaisesti heikentyneestä maksan toiminnasta kärsiville potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja varovaista annoksen titrausta (ks. kohta 5.2). Buprenorfiini/naloksoni on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Potilaat, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt*

Buprenorfiini/naloksonin annoksen säätöä ei tarvita potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Buprenorfiini/naloksonin käytön turvallisuutta ja tehoa alle 15-vuotiailla lapsilla ei ole määritelty. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Lääkärin tulee varoittaa potilaita, että tämä lääkevalmiste on tehokas ja turvallinen ainoastaan kielen alle annosteltuna (ks. kohta 4.4). Tablettia tulee pitää kielen alla, kunnes se on kokonaan liuennut. Potilas ei saa niellä eikä nauttia ruokaa tai juomaa ennen kuin tabletti on kokonaan liuennut.

Zubsolv liukenee yleensä 40 sekunnin sisällä, mutta voi viedä 5-10 minuuttia ennen kuin potilas tuntee, että tabletti on täysin kadonnut suusta.

Jos useamman kuin yhden tabletin ottaminen on tarpeen, ne voidaan ottaa samaan aikaan tai jaettuna kahteen osa-annokseen siten, että toinen annos otetaan heti kun ensimmäinen on liuennut.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengityksen vajaatoiminta.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Alkoholipäihtymys tai delirium tremens.

Opioidiantagonistien (naltreksoni, nalmefeeni) samanaikainen anto alkoholi- tai opioidiriippuvuuden hoitoon.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Väärinkäyttö ja hoito-ohjelmasta poikkeaminen

Buprenorfiinia voi väärinkäyttää samalla tavoin kuin muita laillisia tai laittomia opioideja. Eräitä riskejä väärinkäyttäjille ovat yliannostus, veren välityksellä leviävien tai paikallisten ja systeemisten infektioiden lisääntyminen, hengityslama ja maksavauriot. Buprenorfiinin väärinkäyttö jonkun muun henkilön kuin tarkoitetun potilaan toimesta luo lisäriskin uusista huumeiden käyttäjistä, joille buprenorfiini on pääasiallinen väärinkäytön kohde. Näin voi käydä, jos lääkevalmiste joutuu laittomille markkinoille joko suoraan tarkoitetun potilaan kautta tai jos sitä ei ole suojattu varkauksilta.

Riittämätön buprenorfiini/naloksonihoito voi johtaa siihen, että potilas väärinkäyttää lääkettä, jolloin seurauksena voi olla yliannostus tai hoidon keskeyttäminen. Vakavien haittavaikutusten, kuten yliannostuksen tai hoidon lopettamisen vaara on suurempi, jos potilas saa liian pienen buprenorfiini-/naloksoniannoksen ja jatkaa vieroitusoireiden itsehoitoa opioideilla, alkoholilla tai muilla sedatiiveilla/unilääkkeillä, erityisesti bentsodiatsepiineilla.

Väärinkäytön riskin minimoimiseksi lääkärin tulee noudattaa tarvittavaa varovaisuutta buprenorfiinia määrätessään ja annostellessaan, kuten välttää lukuisten täydennysannosten määräämistä yhtäaikaisesti hoidon varhaisessa vaiheessa, sekä suorittaa potilaan jatkokäytien yhteydessä kliinistä seuranta potilaan tarpeiden mukaisesti.

Buprenorfiinin yhdistämisen naloksoniin Zubsolv-valmisteessa odotetaan ehkäisevän buprenorfiinin väärinkäyttöä. Zubsolv-valmisteen suonensisäisen tai nenänsisäisen väärinkäytön odotetaan olevan epätodennäköisempää kuin pelkän buprenorfiinin, sillä Zubsolv-valmisteen sisältämä naloksoni voi provosoida vieroitusoireita heroiinista, metadonista tai muista opioidiagonisteista riippuvaisilla henkilöillä.

### Hengityslama

Useita hengityslamasta johtuneita kuolemantapauksia on raportoitu, erityisesti kun buprenorfiinia on käytetty yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa (ks. kohta 4.5) tai kun buprenorfiinia on käytetty ohjeiden vastaisesti. Kuolemantapauksia on myös raportoitu liittyen buprenorfiinin samanaikaiseen käyttöön muiden lamaavien aineiden, kuten alkoholin tai muiden opioidien kanssa.

Jos buprenorfiinia annetaan henkilöille, jotka eivät ole opioidiriippuvaisia eivätkä kestä opioidien vaikutuksia, saattaa aiheutua mahdollisesti kuolemaan johtava hengityslama.

Tätä valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on astma tai hengityksen vajaatoimintaa (esimerkiksi keuhkohtaumatauti, cor pulmonale, heikentynyt hengityskapasiteetti, hypoksia, hyperkapnia, aiempi hengityslama tai kyfoskolioosi (hengenahdistusta mahdollisesti aiheuttava selkärangan käyristyminen)).

Buprenorfiini/naloksoni saattaa aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman lapsilla ja muilla kuin riippuvaisilla henkilöillä, jos sitä joutuu vahingossa tai tarkoituksella heidän elimistöönsä. Potilaita on kehoitettava säilyttämään läpipainopakkaus turvallisessa paikassa, olemaan avaamatta läpipainopakkausta etukäteen, pitämään pakkaus poissa lasten ja muiden talouteen kuuluvien näkyviltä ja ulottuvilta ja ottamaan lääke muutoin kuin lasten nähden. Ensiapuyksikköön on otettava heti yhteyttä, jos lääkettä on nielty vahingossa, tai vahingossa nielemistä epäillään.

### Serotoniinioireyhtymä

Zubsolv -valmisteen ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien, selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton

estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai trisyklisen masennuslääkkeiden, samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5). Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaumus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

### Keskushermoston lamaantuminen

Buprenorfiini/naloksoni voi aiheuttaa uneliaisuutta, erityisesti jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (kuten rauhoittavat, sedatiivit tai unilääkkeet) (ks. kohta 4.5).

### Riippuvuus

Buprenorfiini on osittainen  $\mu$ (myy)-opiaattireseptorien agonisti ja sen jatkuva käyttö saa aikaan opioidityypin riippuvuuden. Eläinkokeet, samoin kuin kliininen kokemus, ovat osoittaneet, että buprenorfiini saattaa aiheuttaa riippuvuutta, mutta vähemmän kuin esimerkiksi morfiini.

Hoidon äkillistä keskeyttämistä ei suositella, koska se voi johtaa viivästyneisiin vieroitusoireisiin.

### Hepatiitti ja maksasairaudet

Opioidiriippuvaisilla on raportoitu akuutteja maksavaurioita sekä kliinisissä tutkimuksissa että valmisteen markkinoille tulon jälkeisissä haattavaikutusraporteissa. Raportoidut poikkeavuudet vaihtelevat ohimenevästä, oireettomasta maksan transaminaasiarvojen kohoamisesta maksan toimintahäiriöön, maksanekroosiin, hepatorenaaliseen oireyhtymään, hepaattiseen enkefalopatiaan ja kuolemaan. Monissa tapauksissa saattaa aiemmalla mitokondrion toiminnan heikkenemisellä (geneettisellä sairaudella, maksaentsyymien poikkeamalla, B- tai C-hepatiittivirusinfektioilla, alkoholin väärinkäytöllä, anoreksialla, muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkeaineiden käytöllä) tai käytössä olevalla pistettävällä aineella olla kausaalinen tai edesauttava rooli. Nämä taustatekijät tulee ottaa huomioon ennen buprenorfiini/naloksonin määräämistä sekä hoidon aikana. Maksasairautta epäiltäessä tarvitaan biologisia ja etiologisia lisäselvityksiä. Löydöksistä riippuen lääkehoito joudutaan mahdollisesti varovasti keskeyttämään, jotta vältettäisiin vieroitusoireiden ilmaantuminen ja huumeiden väärinkäyttöön palaaminen. Jos hoitoa jatketaan, maksan toimintaa on seurattava tarkasti.

### Opioidivieroitusoireyhtymän provosoiminen

Buprenorfiini/naloksoni-hoitoa aloitettaessa lääkärin tulee ottaa huomioon, että buprenorfiini on osittainen agonisti ja että se saattaa provosoida opioidiriippuvaisilla potilailla vieroitusoireita erityisesti, jos sitä annetaan potilaille alle 6 tunnin kuluttua viimeisestä heroiinikäyttökerrasta tai muun lyhytvaikutteisen opioidin käyttökerrasta, tai jos sitä annetaan alle 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadoniannoksesta. Vieroitusoireiden provosoimisen välttämiseksi buprenorfiinin/naloksonin induktiohoito tulisi aloittaa vasta, kun vieroitusoireista ilmenee selkeää ja objektiivista näyttöä (ks. kohta 4.2). Potilasta tulee valvoa tarkkaan siirtymäjaksolla buprenorfiinista tai metadonista buprenorfiini/naloksoni-hoitoon, sillä vieroitusoireita on raportoitu esiintyneen.

Vieroitusoireet voivat myös liittyä liian pieneen annokseen.

## Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiiniin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa. Buprenorfiini sekä naloksoni metaboloituvat suuressa määrin, minkä takia buprenorfiiniin ja naloksonin pitoisuudet plasmassa olivat kerta-annoksen jälkeen suuremmat keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Potilaita on seurattava naloksoni- ja/tai buprenorfiinipitoisuuden suurenemisen aiheuttamien opioidivieroitusoireiden ja toksisuuden ja yliannostuksen oireiden ja löydösten varalta. Zubsolv-resoriblettien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Buprenorfiiniin/naloksonin käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.3).

## Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta poistuminen saattaa viivästyä, sillä annetusta annoksesta 30% eliminoituu munuaisten kautta. Buprenorfiiniin metaboliitit kertyvät potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Käyttö nuorilla (15 – < 18-vuotiaat)

Johtuen tietojen puutteesta nuorten kohdalla (15-<18 -vuotiaat), tämän ikäryhmän potilaita tulisi seurata muita tarkemmin hoidon aikana.

## Vaihto buprenorfiinia sisältävien valmisteiden välillä

Annos mg:na saattaa vaihdella eri buprenorfiinivalmisteiden välillä, ja ne eivät ole suoraan vaihtokelpoisia. Siksi potilaita tulee seurata, kun vaihdetaan eri buprenorfiinia sisältävien valmisteiden välillä, sillä biologisen hyötyosuuden erot (ks. kohta 5.2) voivat olla huomattavia joissain yksittäisissä tapauksissa. Annoksen muuttaminen voi siksi olla tarpeen.

## CYP 3A:n inhibiittorit

CYP3A4-entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat nostaa buprenorfiiniin pitoisuuksia. Buprenorfiini/naloksoni-annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Jos potilasta hoidetaan CYP3A4-entsyymien estäjällä, buprenorfiini/naloksoni-annosta tulee titrata varovaisesti, sillä näillä potilailla riittää mahdollisesti tavallista pienempikin annos (ks. kohta 4.5).

## Opioidien antamiseen liittyvät yleiset varoitukset

Opioidit saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota jalkeilla olevilla potilailla.

Opioidit saattavat lisätä aivo-selkäydinnesteen painetta, mikä saattaa aiheuttaa kohtauksia. Siksi opioideja on käytettävä varoen potilailla, joilla on pään vamma, kallonsisäisiä leesioita, muita aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista aiheuttavia tiloja tai joilla on ollut aikaisempia kouristuskohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa opioideja potilaille, joilla on hypotensio, eturauhasen liikakasvu tai virtsaputken ahtauma.

Opioidien aiheuttama mioosi, tajunnan tason muutokset tai kipuaistimuksen muutokset taudin oireina saattavat haitata potilaan arviointia tai vaikeuttaa diagnoosin tekemistä tai samanaikaisen sairauden kliinistä kulkua.

Opioideja on käytettävä varoen, jos potilaalla on myksedeema, kilpirauhasen vajaatoimintaa tai lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa (esimerkiksi Addisonin tauti).



Opioidien on todettu kohottavan sapenjohtinten painetta, ja niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on sappiteiden toimintahäiriö.

Opioideja on käytettävä varoen iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla.

Perustuen morfiinin käytöstä saatuihin kokemuksiin, monoamiinoksidaasin inhibiittoreiden (MAOI) samanaikainen käyttö saattaa lisätä opioidien vaikutusta (ks. kohta 4.5).

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zubsolv-valmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- naltreksoni ja nalmefeeni ovat opioidiantagonisteja, jotka saavat estää buprenorfiinin farmakologiset vaikutukset. Samanaikainen käyttö buprenorfiinin/naloksonin kanssa on vasta-aiheista mahdollisen vaarallisen yhteisvaikutuksen vuoksi, joka saattaa aiheuttaa äkillisiä, pitkittyneitä ja voimakkaita vieroitusoireita (ks. kohta 4.3).

Zubsolv-valmistetta ei tule ottaa samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- alkoholi juomat tai alkoholia sisältävät lääkkeet, sillä alkoholi vahvistaa buprenorfiinin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.7).

Zubsolv-valmistetta tulee käyttää varoen samanaikaisesti seuraavien aineiden kanssa:

- bentsodiatsepiinit: Tämä yhdistelmä saattaa johtaa kuolemaan keskushermostoperäisen hengityslaman seurauksena. Annosten tulee siksi olla pieniä ja tätä yhdistelmää tulee välttää, jos väärinkäytön riski on olemassa. Potilaita tulee varoittaa siitä, että on äärimmäisen vaarallista ottaa itsehoitona lääkemääräysten ulkopuolisia bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa, ja heitä tulee kehottaa käyttämään bentsodiatsepiinejä samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa ainoastaan lääkärin määräämänä (ks. kohta 4.4).
- Serotonergiset lääkevalmisteet, kuten MAO:n estäjät, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai trisykliset masennuslääkkeet; näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).
- muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet, muut opioidijohdannaiset (esim. metadoni, analgeetit ja antitussiivit), eräät masennuslääkkeet, sedatiiviset H1-reseptoriantagonistit, barbituraatit, muut anksiolyytit kuin bentsodiatsepiinit, neuroleptit, klonidiini ja sen sukuiset aineet: Nämä yhdistelmät voimistavat keskushermostolamaa. Vireystilan lasku saattaa heikentää vaarallisesti ajokykyä ja kykyä käyttää koneita.
- Riittävää kivunlievitystä saattaa olla vaikea saada aikaan annettaessa vahvaa opioidiagonistia potilaille, jotka saavat buprenorfiini/naloksonia. Siksi vahvan agonistin käyttöön liittyy yliannostuksen mahdollisuus, etenkin, jos yritetään toipua buprenorfiinin osittaisesta agonistivaikutuksesta tai jos buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa ovat laskussa.
- CYP3A4:n inhibiittorit: yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin buprenorfiinin ja ketokonatsolin (CYP3A4:n potentti inhibiittori) yhteisvaikutusta, buprenorfiinin  $C_{max}$ -arvo kohosi noin 50 % ja AUC-arvo noin 70 %. Myös norbuprenorfiinin arvot kohosivat, mutta vähemmän. Zubsolv-valmistetta saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti ja annosta on mahdollisesti penennettävä samanaikaisen potentin CYP3A4:n estäjän käytön yhteydessä (esim. proteaasi-inhibiittoreiden kuten ritonaviiri, nelfinaviiri ja indinaviiri, tai atsoli-sienilääkkeiden kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, tai makrolidiantibioottien kanssa).
- CYP3A4:n induktorit: CYP3A4:n induktorien ja buprenorfiinin samanaikainen käyttö saattaa laskea buprenorfiinin pitoisuuksia plasmassa ja mahdollisesti johtaa suboptimaaliseen opioidiriippuvuuden buprenorfiinihoitoon. On suositeltavaa, että buprenorfiini/naloksonia saavia potilaita valvotaan tarkasti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti induktoreja (esim. fenobarbitaalia, karbamatsepiinia, fenytoiinia, rifampisiiniä). Buprenorfiinin tai CYP3A4:n induktorin annosta on ehkä muutettava niiden mukaan.
- Perustuen morfiinista saatuihin kokemuksiin, monoamiinioksidaasin inhibiittoreiden (MAOI) samanaikainen käyttö saattaa voimistaa opioidien vaikutusta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

## Raskaus

Buprenorfiini/naloksonin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Raskauden loppuvaiheessa buprenorfiiniannokset voivat aiheuttaa hengityslamaa vastasyntyneillä vauvoilla jopa lyhytaikaisen käytön jälkeen. Buprenorfiinin pitkäaikainen käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireyhtymän vastasyntyneellä (esim. hypertonia, vastasyntyneen vapinaa, vastasyntyneen kiihtymystä, myoklonusta tai kouristuksia). Oireyhtymä alkaa yleensä vasta useita tunteja tai useita päiviä syntymän jälkeen.

Buprenorfiinin pitkän puoliintumisajan vuoksi raskauden päättyessä on harkittava vastasyntyneen useiden päivien ajan kestävää seurantaa, jotta voidaan estää vastasyntyneen lapsen hengityslama tai vieroitusoireyhtymä.

Lisäksi lääkärin on arvioitava buprenorfiinin/naloksonin käyttö raskauden aikana. Buprenorfiinia/naloksonia pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat sikiölle aiheutuvia riskejä suuremmat.

## Imetys

Buprenorfiinin on todettu estävän rintamaidon erityistä rotilla. Buprenorfiini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö naloksoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi rintaruokinta on lopettava Zubsolv-hoidon aikana.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu naisen hedelmällisyyden alenemista suurilla annoksilla (systeeminen altistuminen > 2,4 kertaa ihmisen altistuminen suurimmalla suositellulla annoksella 17,2 mg buprenorfiinia, perustuu AUC-arvoon) (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Buprenorfiinilla/naloksonilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn silloin, kun sitä annetaan opioidiriippuvaisille potilaille. Valmiste saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta tai heikentää ajattelukykyä, erityisesti hoidon induktiovaiheessa ja annoksen säätövaiheessa. Jos sitä otetaan yhdessä alkoholin tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa, vaikutus on todennäköisesti merkittävämpi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Potilaita tulee varoittaa ajamisesta tai vaarallisten koneiden käytöstä siltä varalta, että buprenorfiini/naloksoni saattaisi vaikuttaa heidän suorituskykyynsä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuustiedoista

Yleisimmät hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita on raportoitu merkittävimpien kliinisten tutkimusten yhteydessä, olivat ummetus ja yleisesti vieroitusoireisiin liittyvät oireet (unettomuus, päänsärky, pahoinvointi, hikoilu ja kipu). Jotkin kouristuksia, oksentelua, ripulia ja kohonneita maksan toiminta-arvoja kuvaavat raportit arvioitiin vakaviksi.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on yhteenvedo haittavaikutuksista, joita raportoitiin keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa 342 potilasta 472 potilaasta (72,5 %) raportoi haittavaikutuksista, sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista.

Jäljempänä lueteltujen haittavaikutusten mahdollinen esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, jotka raportoitiin buprenorfiinilla/naloksonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen**

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>		Influenssa Infektio Nielutulehdus Nuha	Virtsatieinfektio Emätininfektio	
<i>Veri ja imukudos</i>			Anemia Leukosytoosi Leukopenia Lymfadenopatia Trombosytopenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys	Anafylaktinen shokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Ruokahaluttomuus Hyperglykemia Hyperlipidemia Hypoglykemia	
<i>Psykkiset häiriöt</i>	Unettomuus	Ahdistuneisuus Masennus Libidon heikkeneminen Hermostuneisuus Epänormaalit ajatukset	Epänormaalit unet Agitaatio Apatia Depersonalisaatio Lääkeriippuvuus Euforia Vihamielisyys	Hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Migreeni Huimaus Hypertonia Parestesia Uneliaisuus	Muistinmenetys Hyperkinesia Kohtaus Puhehäiriöt Vapina	Hepaattinen enkefalopatia Pyörtyminen
<i>Silmät</i>		Heikkonäköisyys Kynnelerityksen häiriö	Konjunktiviitti Mioosi	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>			Angina pectoris Bradykardia Sydäninfarkti Sydämentykytys Takykardia	
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio Vasodilataatio	Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Yskä	Astma Hengenahdistus Haukottelu	Bronkospasmi Hengityslama

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus Pahoinvointi	Vatsakipu Ripuli Dyspepsia Ilmavaivat Oksentelu	Suun haavaumat Kielen värjäytyminen	
<i>Maksa ja sappi</i>				Hepatiitti Akuutti hepatiitti Keltatauti Maksanekroosi Hepatorenaalinen oireyhtymä
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Liikahikoilu	Kutina Ihottuma Urtikaria	Akne Alopesia Eksfoliatiivinen dermatiitti Ihon kuivuminen Ihon kovettuma	Angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Selkäkipu Nivelkipu Lihaskrampit Lihaskipu	Niveltulehdus	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Virtsan poikkeavuus	Albuminuria Dysuria Hematuria Munuaiskivet Virtsaumpi	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		Erektiohäiriö	Kuukautisten puuttuminen Ejakulaatiohäiriö Runsas kuukautisvuoto Metrorragia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Vieroitusoireyhtymä	Astenia Rintakipu Vilunväristykset Kuume Huonovointisuus Kipu Perifeerinen turvotus	Hypotermia	Vastasyntyneen vieroitusoireyhtymä
<i>Tutkimukset</i>		Poikkeava maksan toimintakokeen tulos Painon alenumina	Veren kreatiniiniarvon suureneminen	Transaminaasiarvojen suureneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		Vamma	Lämpöhalvaus	

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Valmisteen tahalliseen laskimonsisäiseen väärinkäyttöön liittyy haittavaikutuksia, joiden katsotaan liittyvän nimenomaan väärinkäyttötapaan, ei lääkevalmisteeseen. Tällaisia ovat paikalliset, toisinaan septiset reaktiot (paise, selluliitti), vakava akuutti hepatiitti sekä muut akuutit infektiot, kuten keuhkokuume ja endokardiitti (ks. kohta 4.4).

Voimakkaasti aineriippuvaisilla potilailla buprenorfiinin aloitusannos voi aiheuttaa samankaltaisen vieroitusoireyhtymän kuin naloksoni (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Keskushermoston lamasta johtuva hengityslama on tärkein hoitoa vaativa oire yliannostustapauksissa, sillä se voi johtaa hengityksen pysähtymiseen ja kuolemaan. Uneliaisuus, heikkonäköisyys, mioosi, hypotensio, pahoinvointi, oksentelu ja/tai puheen häiriöt voivat myös olla merkkejä yliannostuksesta.

### Hallinta

Yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito tulee aloittaa, mukaan lukien potilaan hengityksen ja sydämen tilan seuranta. Oireenmukainen hengityslamaan liittyvä hoito ja normaalit tehohoitoimenpiteet tulee tällöin toteuttaa. On varmistettava, että hengitystiet pysyvät auki ja hengitystä on avustettava tai tarkkailtava. Potilas tulee siirtää paikkaan, jossa täydelliset elvytysvälineet ovat saatavilla.

Jos potilas oksentaa, on tärkeää estää oksennuksen joutuminen hengitysteihin.

Opioidiantagonistin (esim. naloksoni) antamista suositellaan, vaikka sillä onkin vain vähäinen teho buprenorfiinin aiheuttamien hengitysoireiden kumoamisessa verrattuna sen tehoon puhtaisiin agonistiopioideihin.

Jos käytetään naloksonia, buprenorfiinin pitkä vaikutusaika tulee ottaa huomioon, kun päätetään hoidon pituudesta ja lääketieteellisestä seurannasta, joita tarvitaan yliannostuksen aiheuttamien vaikutusten kumoamiseen. Naloksoni saattaa poistua elimistöstä buprenorfiinia nopeammin, jolloin aiemmin hallinnassa olleet buprenorfiinin yliannostuksen oireet saattavat palata ja jatkuva infuusio saattaa olla tarpeen. Jos infuusio ei ole mahdollinen, saatetaan tarvita toistuvaa naloksonin annostelua. Naloksonin alkuannokset voivat olla 2 mg 2-3 minuutin välein. Jatkuvan laskimoinfuusion määrä tulee titrata potilaan vasteen mukaan. Jos vastetta ei ole saavutettu, kun naloksonia on annettu 10mg, tulee harkita mahdollista opioidien aiheuttamaa toksisuutta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, lääkkeet joita käytetään riippuvaisuushäiriöissä, ATC-koodi: N07BC51.

### Vaikutusmekanismi

Buprenorfiini on osittainen opioidiagonisti/-antagonisti, joka kiinnittyy aivojen  $\mu$  ja  $\kappa$  opioidireseptoreihin. Sen vaikutus opioidiriippuvuuden ylläpitohoidossa perustuu sen hitaasti reversiibleihin ominaisuuksiin  $\mu$ -opioidireseptoreiden suhteen, joka saattaa minimoida riippuvaisen potilaan aineiden tarpeen pitkään.

Opioidiagonistin kattovaikutus havaittiin kliinistä farmakologiaa selvittävässä tutkimuksessa opioidiriippuvaisilla henkilöillä.

Naloksoni on  $\mu$ -opioidireseptorin antagonisti. Kun sitä annetaan normaaliannoksina suun kautta tai kielen alle opioidivieroitusoireita kokeville potilaille, naloksonilla on vain vähän tai ei lainkaan farmakologista vaikutusta johtuen sen lähes täydellisestä alkureitin metaboliasta. Jos sitä annetaan suonensisäisesti opioidiriippuvaisille potilaille, Zubsolv:ssa oleva naloksoni aiheuttaa huomattavan opioidiantagonistivaikutuksen ja estää siten suonensisäistä väärinkäyttöä.

### Kliininen teho

Buprenorfiini/naloksonin tehoa ja turvallisuutta käsittävät tiedot ovat pääosin peräisin vuoden pituisesta kliinisestä tutkimuksesta, johon kuului neljän viikon satunnaistettu buprenorfiini/naloksonin, buprenorfiinin ja lumelääkkeen välinen kaksoissokkovertailu, jota seurasi 48 viikon pituinen buprenorfiinin/naloksonin turvallisuustutkimus. Tässä tutkimuksessa 326 heroiniiriippuvaista potilasta satunnaistettiin saamaan joko buprenorfiini/naloksonia 16 mg vuorokaudessa, 16 mg buprenorfiinia vuorokaudessa tai lumelääkettä. Jompaakumpaa aktiivihoitoa saamaan satunnaistetuilla koehenkilöillä annosta aloitettiin yhdellä 8 mg:n buprenorfiinitabletilla ensimmäisenä päivänä, jonka jälkeen toisena päivänä annettiin 16 mg buprenorfiinia (kaksi 8 mg:n tablettia). Kolmantena päivänä buprenorfiinia/naloksonia saamaan satunnaistetut siirtyivät saamaan yhdistelmätablettia. Henkilöt kävivät klinikalla päivittäin (maanantaista perjantaihin) annoksen ja tehon arvioinneissa. Viikonlopun annos annettiin mukaan kotiin. Tutkimuksen päätarkoitus oli arvioida buprenorfiinin ja buprenorfiinin/naloksonin tehoa yksittäin lumelääkkeeseen verrattuna. Kolmesti viikossa kerätyistä virtsanäytteistä negatiivisia tutkimuksen ulkopuolisten opioidien suhteen oli prosentuaalisesti merkittävästi enemmän sekä buprenorfiini/naloksoniryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,0001$ ) että buprenorfiiniryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna ( $p < 0,0001$ ).

Kaksoissokkoutetussa, kaksoislumetta käyttäneessä rinnakkaisryhmätutkimuksessa verrattiin buprenorfiinin etanoliliuosta puhtaaseen agonistiin aktiivisena vertailulääkkeenä; 162 koehenkilöä satunnaistettiin saamaan buprenorfiinin etanoliliuosta 8 mg/vrk kielen alle (annos on suunnilleen vastaava kuin 12 mg/vrk buprenorfiinia/naloksonia), tai kaksi suhteellisen pientä annosta aktiivista vertailulääkettä, joista toinen oli niin pieni, että se toimi vaihtoehtona lumelääkkeelle, 3-10 päivän induktiovaiheen, 16 viikon ylläpitovaiheen ja 7 viikon katkaisuhoidovaiheen ajan. Buprenorfiini titrattiin ylläpitoannokseen kolmanteen päivään mennessä; aktiiviset vertailulääkkeet titrattiin hitaammin. Perustuen hoidon jatkamiseen ja kolmesti viikossa kerättyjen virtsanäytteiden negatiivisuuteen tutkimuksen ulkopuolisten opioidien suhteen, buprenorfiini oli tehokkaampi kuin pienet annokset aktiivista vertailulääkettä pitämään heroiniiriippuvaiset hoidossa ja vähentämään heidän opioidien käyttöään hoidon aikana. Buprenorfiinin 8 mg vuorokaudessa suuruisen annoksen teho oli vastaava kuin kohtalaisella annoksella aktiivista vertailulääkettä, mutta samanarvoisuutta ei osoitettu.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Zubsolv hajoaa yleensä 40 sekunnissa. Voi kuitenkin kulua 5–10 minuuttia, ennen kuin potilas tuntee tabletin hävinneen kokonaan suusta.

Zubsolv-resoribleteilla on suurempi biologinen hyötyosuus kuin konventionaalisilla resoribleteilla. Tämän vuoksi milligrammoina ilmoitettu annos voi vaihdella eri valmisteiden välillä. Zubsolv-valmiste ei ole vaihtokelpoinen toisten buprenorfiinivalmisteiden kanssa.

Tutkimusten mukaan Zubsolv 11,4/2,9 mg oli hyötyosuudeltaan yhdenvertainen konventionaalisten buprenorfiini/naloksoni 16/4 mg (2 x 8/2 mg) resoriblettien kanssa. Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg -valmisteella oli kuitenkin 20 % pienempi buprenorfiinialtistus kuin 2 x 2/0,5 mg buprenorfiini/naloksonilla, joka annosteltiin konventionaalisina resoribletteina. Naloksonialtistus ei ollut suurempi Zubsolv-valmisteella millään testatulla annostasolla.

### Buprenorfiini

### *Imeytyminen*

Oraalisesti otettu buprenorfiini käy läpi alkureitin metabolian, N-dealkylaation ja glukurokonjugaation ohutsuolessa ja maksassa. Tämän vuoksi oraalinen antoreitti ei ole tälle lääkevalmisteelle sopiva.

Buprenorfiinin altistusta suhteessa annokseen kuvaavissa parametreissa on pieniä poikkeamia. Myös tiukasta koostumusriippuvaisuudesta on poikkeamia kolmen pienimmän vahvuuden (2,9/0,71; 1,4/0,36 ja 0,7/0,18 mg) osalta verrattuna kolmeen suurimpaan annosvahvuuteen. Tästä syystä Zubsolv-valmisteen kolmen pienimmän annosvahvuuden moninkertaistamista ei saa käyttää korvaamaan mitään kolmesta suurimmasta Zubsolv-valmisteen annosvahvuudesta.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 90 minuuttia sublinguaalisen annon jälkeen. Buprenorfiinin pitoisuudet plasmassa lisääntyivät annosta suurennettaessa, kun buprenorfiini/naloksonia käytettiin sublinguaalisesti. Buprenorfiinin sekä  $C_{max}$  että AUC-arvot kasvoivat, vaikka kasvu olikin vähäisempää kuin suhteessa annoksen kokoon.

### *Jakautuminen*

Buprenorfiinin imeytymistä seuraa nopea jakautumisvaihe (jakautumisen puoliintumisaika 2–5 tuntia).

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Buprenorfiini metaboloituu 14-N-dealkylaation sekä kantamolekyylin ja dealkyloituneen metaboliitin glukurokonjugaation kautta. Kliiniset tiedot osoittavat, että CYP3A4-entsyymi saa aikaan buprenorfiinin N-dealkylaation. N-dealkyylibuprenorfiini on  $\mu$ -opioidiagonisti, jolla on heikko luontainen aktiivisuus.

Buprenorfiini eliminoituu bi- tai tri-eksponentiaalisesti ja sen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 32 tuntia.

Buprenorfiini eliminoituu glukurokonjugoitujen metaboliittien sappierityksen kautta pääasiallisesti (70 %) ulosteisiin, loppu eliminoituu virtsaan.

## Naloksoni

### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Suonensisäisen annon jälkeen naloksoni jakautuu nopeasti (jakautumisen puoliintumisaika ~ 4 minuuttia). Suun kautta otettuna naloksoni on tuskin mitattavissa plasmasta; buprenorfiinin/naloksonin kielen alle antamisen jälkeen plasman naloksonipitoisuudet ovat matalat ja laskevat nopeasti.

### *Biotransformaatio*

Naloksoni metaboloituu maksassa pääosin glukuronidikonjugaation kautta ja se erittyy virtsaan. Naloksonin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 1,2 tuntia.

## Erityiset potilasryhmät

### *Iäkkäät*

Tietoa farmakokineetikasta iäkkäillä potilailla ei ole.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminoitumisella on suhteellisen vähäinen osuus (~30 %) buprenorfiinin/naloksonin kokonaispuhdistumasta. Munuaisten toimintaan perustuvaa annoksen säätöä ei tarvita, mutta varovaisuutta on syytä noudattaa, kun lääkettä annetaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikkaan arvioitiin markkinoilletulon jälkeisessä tutkimuksessa.

Taulukossa 2 on yhteenveto kliinisen tutkimuksen tuloksista. Tutkimuksessa altistus määriteltiin terveillä ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, joille annettiin kerta-annos buprenorfiini-/naloksoniresoribletteja.

**Taulukko 2: Maksan vajaatoiminnan vaikutus buprenorfiinin ja naloksonin annon jälkeen farmakokineettisiin parametreihin (muutos suhteessa terveisiin tutkittaviin)**

Farmakokineettinen parametri	Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) (n=9)	Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B) (n=8)	Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) (n=8)
<b>Buprenorfiini</b>			
C <sub>max</sub>	1,2-kertainen suurenema	1,1-kertainen suurenema	1,7-kertainen suurenema
AUC <sub>viimeinen</sub>	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	1,6-kertainen suurenema	2,8-kertainen suurenema
<b>Naloksoni</b>			
C <sub>max</sub>	Samaa luokkaa kuin verrokkiryhmässä	2,7-kertainen suurenema	11,3-kertainen suurenema
AUC <sub>viimeinen</sub>	0,2-kertainen pienemä	3,2-kertainen suurenema	14,0-kertainen suurenema

Kaiken kaikkiaan buprenorfiinialtistus plasmassa suureni noin 3-kertaisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun taas naloksonialtistus plasmassa suureni 14-kertaisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buprenorfiinin ja naloksonin yhdistelmää on tutkittu akuuteissa ja toistuvan annon (maksimissaan 90 vuorokautta rotilla) toksisuuskokeissa eläimillä. Toksisuuden synergististä voimistusta ei ole havaittu. Haittavaikutukset perustuivat opioididiagonistin ja/tai antagonistin tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen.

Buprenorfiinihydrokloridin ja naloksonihydrokloridin yhdistelmä (4:1) ei ollut mutageeninen bakteerien mutaatiokokeessa (Amesin testi), eikä klastogeeninen sytogeneettisessä in vitro-kokeessa ihmisen lymfosyyteillä ja intravenoosissa mikronukleuskokeessa rotilla.

Oraalisella buprenorfiini/naloksoni-yhdistelmällä (suhde 1:1) tehdyissä lisääntymistutkimuksissa embryoletaalista vaikutusta todettiin rotilla maternaalisen toksisuuden yhteydessä kaikilla annoksilla. Pienin tutkittu annos oli 1 x buprenorfiinin ja 5 x naloksonin suurin ihmiselle tarkoitettu hoitoannos laskettuna mg/m<sup>2</sup> kohti. Kaniineilla ei havaittu kehitystoksisuutta maternaalisesti toksisilla annoksilla. Rotilla ja kaniineilla ei ole havaittu myöskään teratogeenisuutta. Buprenorfiinilla/naloksonilla ei ole tehty peri-postnataalista tutkimusta; suurien buprenorfiiniannosten antaminen suun kautta naarasrotille tiineyden ja imetyksen aikana johti kuitenkin vaikeaan synnytykseen (mahdollisesti buprenorfiinin sedatiivisen vaikutuksen vuoksi), vastasyntyneiden korkeaan kuolleisuuteen ja joidenkin neurologisten toimintojen lievään viivästyneeseen kehitykseen (oikaisurefleksi ja säpsähdyshäijaste) vastasyntyneillä rotilla.

Buprenorfiinin antaminen ravinnon yhteydessä rotille vähintään 500 ppm:n annoksina alensi hedelmällisyyttä, mikä todettiin naaraiden alentuneina hedelmöittymislukuina. Ravinnon yhteydessä annettuna 100 ppm:n annoksella (arvioitu altistus buprenorfiinille noin 2,4-kertainen ihmisen 17,2 mg:n buprenorfiini/naloksoni-annokseen nähden AUC-arvoon perustuen, naloksonin pitoisuudet rottien plasmassa olivat alle havaitsemisrajan) ei ollut haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen.

Buprenorfiinin/naloksonin karsinogeenisuustutkimus tehtiin rotilla annoksilla 7, 30 ja 120 mg/kg/vrk, jotka vastaavat noin 3-75-kertaisesti ihmisen saamaa annosta perustuen 11,4 mg:n Zubsolvian vastaavaan sublinguaaliseen buprenorfiiniannokseen ihmisellä ja pinta-alaan suhteutettuna (mg/m<sup>2</sup>). Kaikissa annosryhmissä havaittiin hyvänlaatuisen kivesten välisolujen (Leydigin solujen) adenoomien tilastollisesti merkittävä lisääntyminen.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Sitruunahappo, vedetön  
Natriumsitraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Sukraloosi  
Levomentoli  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Natriumstearyylifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

0,7 mg / 0,18 mg

2 vuotta

1,4 mg / 0,36 mg

4 vuotta

2,9 mg / 0,71 mg

30 kuukautta

5,7 mg / 1,4 mg

4 vuotta

8,6 mg / 2,1 mg

3 vuotta

11,4 mg / 2,9 mg

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Lapsiturvallinen läpipainopakkaus, jonka materiaali on PVC/OPA/Al/PVC // Al/PET/paperi.  
Pakkauskoko 7 (1 x 7) tablettia  
Pakkauskoko 28 (4 x 7) tablettia  
Pakkauskoko 30 (3 x 10) tablettia  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10 marraskuu 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Orexo AB  
Virdings allé 32 A  
Uppsala 751 05  
Ruotsi

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 0,7 mg / 0,18 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 0,7 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,18 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 resoriblettia  
28 resoriblettia  
30 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Ei saa niellä.  
Pidä tabletti kielen alla, kunnes se on liuennut.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Zubsolvia ei voi vaihtaa toisiin buprenorfiinivalmisteisiin.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1233/001  
EU/1/17/1233/007  
EU/1/17/1233/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZUBSOLV 0,7 mg / 0,18 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN  
SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 0,7 mg /0,18 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti

buprenorfiini/naloksoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexo AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Taita tästä

Revi tästä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 1,4 mg / 0,36 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 1,4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,36 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 resoriblettia  
28 resoriblettia  
30 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Ei saa niellä.  
Pidä tabletti kielen alla, kunnes se on liuennut.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Zubsolvia ei voi vaihtaa toisiin buprenorfiinivalmisteisiin.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1233/002  
EU/1/17/1233/009  
EU/1/17/1233/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZUBSOLV 1,4 mg / 0,36 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN  
SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 1,4 mg / 0,36 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexo AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Taita tästä  
Revi tästä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 2,9 mg / 0,71 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 2,9 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,71 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 resoriblettia  
28 resoriblettia  
30 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Ei saa niellä.  
Pidä tabletti kielen alla, kunnes se on liuennut.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Zubsolvia ei voi vaihtaa toisiin buprenorfiinivalmisteisiin.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1233/003  
EU/1/17/1233/011  
EU/1/17/1233/012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZUBSOLV 2,9 mg / 0,71 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN  
SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 2,9 mg / 0,71 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti

buprenorfiini/naloksoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexo AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Taita tästä

Revi tästä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 5,7 mg / 1,4 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 5,7 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 1,4 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 resoriblettia  
28 resoriblettia  
30 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Ei saa niellä.  
Pidä tabletti kielen alla, kunnes se on liuennut.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Zubsolvia ei voi vaihtaa toisiin buprenorfiinivalmisteisiin.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1233/004  
EU/1/17/1233/013  
EU/1/17/1233/014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZUBSOLV 5,7 mg / 1,4 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN  
SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 5,7 mg / 1,4 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti

buprenorfiini/naloksoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexo AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Taita tästä  
Revi tästä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 8,6 mg / 2,1 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 8,6 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2,1 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 resoriblettia  
28 resoriblettia  
30 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Ei saa niellä.  
Pidä tabletti kielen alla, kunnes se on liuennut.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Zubsolvia ei voi vaihtaa toisiin buprenorfiinivalmisteisiin.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1233/005  
EU/1/17/1233/015  
EU/1/17/1233/016

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZUBSOLV 8,6 mg / 2,1 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN  
SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 8,6 mg / 2,1 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexo AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Taita tästä  
Revi tästä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 11,4 mg / 2,9 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 11,4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2,9 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 resoriblettia  
28 resoriblettia  
30 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Ei saa niellä.  
Pidä tabletti kielen alla, kunnes se on liuennut.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Zubsolvia ei voi vaihtaa toisiin buprenorfiinivalmisteisiin.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1233/006  
EU/1/17/1233/017  
EU/1/17/1233/018

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZUBSOLV 11,4 mg / 2,9 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN  
SEURAAVAT MERKINNÄT**

**7, 28, ja 30 RESORIBLETIN PAKKAUS, VAHVUUS 11,4 mg / 2,9 mg**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Orexo AB

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Taita tästä  
Revi tästä



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti  
Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti  
Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti  
Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti  
Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti  
Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti  
buprenorfiini/naloksoni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zubsolv on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zubsolv-valmistetta
3. Miten Zubsolv-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zubsolv-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Zubsolv on ja mihin sitä käytetään

Zubsolv sisältää buprenorfiinia ja naloksonia. Zubsolv-valmistetta käytetään huumeriippuvuuden hoitoon opioidihumeista (kuten heroini tai morfiini) riippuvaisilla, hoitoon suostuvilla potilailla. Zubsolv- valmistetta käytetään aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille osana lääketieteellistä, sosiaalista ja psykologista hoito-ohjelmaa.

#### Miten Zubsolv vaikuttaa

Tabletti sisältää buprenorfiinia, jolla hoidetaan opioidi(huume)riippuvuutta. Se sisältää myös naloksonia, jolla estetään valmisteen suonensisäinen väärinkäyttö.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zubsolv-valmistetta

##### Älä ota Zubsolv-valmistetta jos

- olet allerginen buprenorfiinille, naloksonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on **vakavia hengitysvaikeuksia**
- sinulla on **vakavia maksaongelmia**
- olet alkoholihumalassa tai jos sinulla on alkoholin aiheuttamaa vapinaa, hikoilua, ahdistuneisuutta, sekavuutta tai hallusinaatioita
- käytät naltreksonia tai nalmefeeniä alkoholi- tai opioidiriippuvuuden hoitoon.

#### Varoitukset ja varotoimet

- **Väärinkäyttö, päihdekäyttö ja hoito-ohjelmasta poikkeaminen**

Vakavia, mahdollisesti hengenvaarallisia infektioita saattaa esiintyä, jos Zubsolv-valmistetta väärinkäytetään suonensisäisesti.

Tämä lääke voi kiinnostaa reseptilääkkeitä väärinkäyttäviä henkilöitä, joten se tulee säilyttää varkaudelta suojatussa paikassa. Älä anna tätä lääkettä muille. Se voi aiheuttaa kuoleman tai muuten vahingoittaa heitä.

- **Hengitysvaikeudet** (ks. ”Älä ota Zubsolv-valmistetta”-kohta)

Jotkut henkilöt ovat kuolleet hengityksen vajaatoimintaan (kykenemättömyys hengittää), käytettyään väärin tai otettuaan tätä lääkettä samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten alkoholin, bentsodiatsepiinien (rauhottavia aineita) tai muiden opioidien kanssa.

Tätä valmistetta pitää käyttää varoen potilailla, joilla on hengitysongelmia.

Tämä lääke saattaa aiheuttaa vaikean, mahdollisesti kuolemaan johtavan hengityslaman (heikentynyt kyky hengittää) lapsilla ja muilla kuin opioideista riippuvaisilla henkilöillä.

- **Uneliaisuus**

Samanaikainen alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (kuten rauhoittavat tai unilääkkeet) käyttö aiheuttaa uneliaisuutta.

- **Riippuvuus**

Tämä valmiste voi aiheuttaa riippuvuutta.

- **Maksavauriot**

Maksavaurioita on raportoitu buprenorfiinin/naloksonin ottamisen jälkeen, erityisesti lääkkeen väärinkäytön yhteydessä. Tämä saattaa johtua myös virusinfektioista (krooninen hepatiitti C), alkoholin väärinkäytöstä, anoreksiasta tai muiden maksaa mahdollisesti vaurioittavien lääkkeiden käytöstä. Lääkäri voi seurata maksasi tilaa säännöllisillä verikokeilla. **Kerro lääkärille mahdollisista maksuongelmista ennen Zubsolv-hoidon aloittamista.**

- **Vieroitusoireet**

Tämä valmiste voi aiheuttaa vieroitusoireita, jos sitä otetaan alle kuusi tuntia jonkin lyhytvaikutteisen opioidin (esim. morfiini, heroini) käyttämisen jälkeen tai alle 24 tuntia pitkävaikutteisen opioidin, kuten metadonin, käyttämisen jälkeen.

Zubsolv voi aiheuttaa vieroitusoireita, jos sen käyttäminen lopetetaan äkillisesti.

- **Verenpaine**

Tämä valmiste saattaa laskea äkillisesti verenpainetta, mikä aiheuttaa huimausta noustessasi liian nopeasti istuma- tai makuuasennosta.

- **Lapset ja nuoret**

Lääkäri saattaa seurata vointiasi tavallista tarkemmin, jos olet alle 18-vuotias. Alle 15-vuotiaat eivät saa käyttää tätä lääkettä.

- **Hoitoon liittymättömien sairauksien diagnosointi**

Tämä lääke saattaa peittää joihinkin sairauksiin liittyvän kivun, joka voisi auttaa joidenkin sairauksien taudinmäärityksessä. Muista kertoa lääkärille, jos käytät tätä lääkettä.

**Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Zubsolv-valmistetta, jos:**

- sinulla on masennus tai muu sairaus, jota hoidetaan masennuslääkkeillä. Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Zubsolv-valmisteen kanssa voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Zubsolv”)

- sinulla on jokin munuaissairaus
- sinulla on ollut äskettäin päävamma tai aivosairaus
- sinulla on matala verenpaine, suurentunut eturauhanen tai virtsaamisvaikeuksia kaventuneen virtsaputken vuoksi
- sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua
- sinulla on lisämunuaiskuoren häiriö (esim. Addisonin tauti)
- sinulla on sappitesairaus (esim. sappirakossa, sappiteissä)
- olet iäkäs
- olet heikkokuntoinen.

### Muut lääkevalmisteet ja Zubsolv

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkut lääkevalmisteet saattavat lisätä Zubsolv-valmisteen haittavaikutuksia ja aiheuttaa joskus erittäin vakavia reaktioita. Älä käytä muita lääkkeitä Zubsolv-valmisteen yhteydessä, keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Tämä koskee erityisesti seuraavia lääkkeitä:

- masennuslääkkeet, esimerkiksi **moklobemidi, tranylysypromiini, sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini, duloksetiini, venlafaksiini, amitriptyliini, doksepiini tai trimipramiini**. Näillä lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia Zubsolv-valmisteen kanssa, ja sinulle voi ilmaantua seuraavia oireita: tahattomat rytmiset lihassupistukset (myös silmänliikkeitä kontrolloivissa lihaksissa), kiihtymys, aistiharhat, kooma, liukahikoilu, vapina, heijasteiden kiihtyminen, lisääntynyt lihasjännitys ja yli 38 C:n ruumiinlämpö. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulle kehittyy tällaisia oireita.
- **Naltreksoni ja nalmefeeni** (käytetään riippuvuuden hoitoon) saattavat estää Zubsolv-valmisteen hoitovaikutukset. Niitä ei pidä käyttää samanaikaisesti Zubsolv-hoidon kanssa, sillä ne saattavat laukaista äkillisesti pitkittyneitä ja voimakkaita vierotusoireita.
- **Bentsodiatsepiinit** (ahdistuneisuuden tai inihäiriöiden hoitoon), kuten diatsepaami, tematsepaami, alpratsolaami. Lääkäri määrää sinulle oikean annoksen. **Väärän bentsodiatsepiiniannoksen ottaminen saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavan hengityksen vajaatoiminnan (kyvyttömyyden hengittää).**
- **Muut uneliaisuutta mahdollisesti aiheuttavat lääkkeet**, joita käytetään esim. ahdistuneisuuden, unettomuuden, kouristusten/kohtauksen, kivun ja muiden mielenterveyshäiriöiden hoitoon. Tällaiset lääkkeet vähentävät valppautta, mikä vaikeuttaa autolla ajamista ja koneiden käyttämistä. Ne voivat myös aiheuttaa erittäin vakavan keskushermostolaman. Alla on lueteltu esimerkkejä tällaisista lääkkeistä:
  - muut opioideja sisältävät lääkkeet, kuten metadoni, tietyt särkylääkkeet ja yskänlääkkeet
  - jotkut depressiolääkkeet (masennuksen hoitoon), kuten isokarboksatsidi, feneliksiini, selegiliini, tranylysypromiini, valproaatti ja monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät), saattavat vahvistaa tämän lääkkeen vaikutusta
  - sedatiiviset H<sub>1</sub>-reseptoriantagonistit (allergisten reaktioiden hoitoon), kuten difenhydramiini ja klorfenamiini
  - barbituraatit (käytetään nukutuksessa tai rauhoittamiseen), esim. fenobarbitaali, sekobarbitaali
  - rauhoittavat lääkkeet (käytetään nukutuksessa tai rauhoittamiseen), esim. kloraalihydraatti
  - klonidiini (korkean verenpaineen hoitoon) ja samankaltaiset lääkkeet saattavat pitkittää tämän lääkkeen vaikutuksia
- antiretroviruslääkkeet (HIV:n hoitoon), kuten ritonaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, voivat voimistaa tämän lääkkeen vaikutusta
- jotkin sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, sekä tietyt antibiootit voivat pitkittää tämän lääkkeen vaikutusta
- jotkut lääkkeet voivat vähentää Zubsolv-valmisteen vaikutusta. Näihin kuuluvat epilepsian hoitoon käytetyt lääkkeet (kuten karbamatsepiini ja fenytoiini) sekä tuberkuloosin hoitoon käytetty lääke (rifampisiini).

### Zubsolv ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Alkoholi saattaa lisätä uneliaisuutta ja hengityslaman riskiä yhdessä Zubsolv-valmisteen kanssa käytettynä. **Älä ota Zubsolv-valmistetta samanaikaisesti alkoholin kanssa.** Älä niele tai nauti ruokaa tai mitään juomaa ennen kuin tabletti on liennut täysin.

### **Raskaus ja imetys**

Zubsolv-valmisteen käytön aiheuttamaa riskiä raskauden aikana ei tunneta. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri päättää, jatketaanko hoitoasi jollain vaihtoehtoisella lääkkeellä.

Zubsolv-valmisteen kaltaiset lääkkeet saattavat aiheuttaa vastasyntyneelle vieroitusoireita ja hengitysvaikeuksia erityisesti raskauden loppuvaiheessa otettuna. Oireet saattavat alkaa useita päiviä syntymän jälkeen.

Älä imetä käyttäessäsi tätä lääkettä, sillä Zubsolv erittyy rintamaitoon.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Zubsolv saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Se saattaa olla yleisempää muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, kun annostasi muutetaan. Uneliaisuutta saattaa kuitenkin esiintyä myös silloin, kun juot alkoholia tai otat muita väsyttäviä aineita samanaikaisesti Zubsolv-valmisteen kanssa. Älä aja, käytä työkaluja tai koneita tai suorita vaarallisia toimintoja ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun.

## **3. Miten Zubsolv-valmistetta otetaan**

Lääkärit, jotka ovat aineriippuvuuden hoitoon perehtyneitä asiantuntijoita, määräävät hoitosi ja seuraavat sitä.

Lääkäri määrittää sinulle oikean annoksen. Annosta voidaan muuttaa hoidon aikana riippuen hoidon tehosta.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Hoidon aloittaminen**

Suosittelut aloitusannos aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille on:

- yksi Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg -tabletti vuorokaudessa tai
- yksi Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg -tabletti vuorokaudessa.

Ensimmäisenä päivänä saatetaan annostella ylimääräinen Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg -tabletti tai Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg -tabletti tarpeittesi mukaan.

Muita vahvuuksia on lääkärisi saatavilla, joka päättää siitä mikä on sinulle paras hoito. Tämä voi tarkoittaa useiden vahvuuksien ottamista yhtä aikaa, mutta päivittäisen buprenorfiiniannoksesi ei saa ylittää 17,2 mg:aa.

Vieroitusoireiden tulisi ilmetä selvästi ennen ensimmäisen Zubsolv-annoksen ottamista. Lääkäri arvioi hoitovalmiudestasi määrää ensimmäisen Zubsolv-annoksen ajoituksen.

- Zubsolv-hoidon aloittaminen heroiiniriippuvuuden aikana:  
Jos olet riippuvainen heroiinista tai lyhytvaikutteisesta opioidista, ensimmäinen Zubsolv-annos otetaan vieroitusoireiden ilmaantuessa, mutta ei alle 6 tuntia viimeisestä opioidien

käyttökerrasta.

- Zubsolv-hoidon aloittaminen metadoniriippuvuuden aikana:  
Jos olet käyttänyt metadonia tai pitkävaikutteista opioidia, metadoniannosta tulisi vähentää alle 30 mg:aan/vrk ennen Zubsolv-hoidon aloittamista. Ensimmäinen Zubsolv-annos otetaan vieroitusoireiden ilmaantuessa, mutta aikaisintaan 24 tunnin kuluttua viimeisestä metadonin käyttökerrasta.

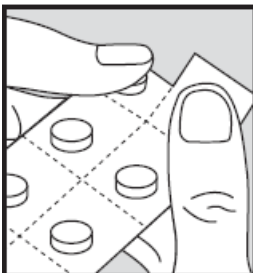
### Zubsolv-valmisteen ottaminen

- Ota annos kerran vuorokaudessa tai lääkärin ohjeiden mukaisesti.
- Poista tabletti alla kuvatulla tavalla. Avaa läpipainopakkaus ainoastaan juuri ennen annoksen ottamista. Älä koskaan avaa läpipainopakkauksia etukäteen, sillä tabletti on arka kosteudelle.
- Aseta tabletti kielen alle.
- Pidä tabletteja paikallaan kielen alla, kunnes ne ovat lienneet kokonaan.
- Älä pureskele tai niele tabletteja, sillä lääke ei tehoa muuten ja saatat saada vieroitusoireita.
- Älä nauti ruokaa tai juomaa, ennen kuin tabletit ovat täysin lienneet. Suurin osa tabletitista liukenee 40 sekunnin kuluessa, koko tabletti häviää suustasi noin 5–10 minuutissa.

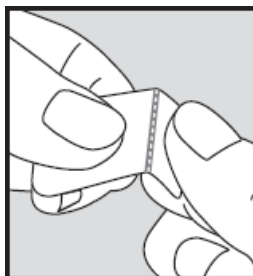
### Resoribletin irrottaminen läpipainopakkauksesta



1. Älä paina resoriblettia taustakalvon läpi.



2. Irrota läpipainopakkauksesta vain yksi osio repäisemällä se rei'itettyä viivaa pitkin.



3. Taita pakkaus katkoviivaa pitkin.



4. Repäise nuolen suuntaisesti. Jos läpipainopakkaus on vahingoittunut, hävitä resoribletti.

### **Annoksen säätäminen ja ylläpitohoito**

Lääkäri saattaa lisätä Zubsolv-annostasi tarpeittesi mukaisesti. Jos sinusta tuntuu, että Zubsolv-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Enimmäisannos vuorokaudessa on 17,2 mg.

Kun hoitoa on jatkettu jonkin aikaa onnistuneesti, lääkäri saattaa sopia kanssasi annoksen pienentämisestä vähitellen pienempään ylläpitoannokseen.

### **Hoidon lopettaminen**

Älä muuta hoitoa millään tavalla tai lopeta sitä ilman sinua hoitavan lääkärin suostumusta.

Voinnistasi riippuen Zubsolv-annosta voidaan pienentää varovasti lääkärin valvonnassa, kunnes lopulta hoito voidaan lopettaa.

### **Jos otat enemmän Zubsolv-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos sinä otat tai joku muu henkilö ottaa tätä lääkettä liikaa, sinun on mentävä / sinut tai muu henkilö on vietävä välittömästi päivystykseen tai sairaalaan saamaan hoitoa, sillä Zubsolv-yliannostus saattaa aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia hengitysvaikeuksia.

Yliannostuksen oireita saattavat olla normaalia hitaampi ja heikompi hengitys, tavallista voimakkaampi väsymys, pupillien pieneneminen, matala verenpaine, huono olo, oksentelu ja/tai puuroutuva puhe.

### **Jos unohdat ottaa Zubsolv-valmistetta**

Kerro heti lääkärille, jos unohdat ottaa annoksen.

### **Jos lopetat Zubsolv-valmisteen oton**

Älä muuta hoitoa millään tavalla tai lopeta sitä ilman sinua hoitavan lääkärin suostumusta. **Hoidon äkillinen lopettaminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro lääkärille välittömästi tai hakeudu nopeasti lääkärinhoitoon**, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen, joka saattaa aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia, vakava nokkosrokko/-ihottuma. Ne saattavat olla merkkejä hengenvaarallisesta allergisesta reaktiosta.
- uneliaisuus ja koordinaation puutteen tunne, näön hämärtyminen, epäselvä puhe, ajattelukyvyyn hämärtyminen tai hengitysrytmin hidastuminen paljon normaalia hitaammaksi.
- voimakas väsymys, kutina sekä ihon tai silmien keltaisuus. Ne saattavat olla oireita maksavauriosta.
- olemattomien asioiden näkeminen tai kuuleminen (hallusinaatiot).

## **Muut haittavaikutukset**

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

- unettomuus (kyvyttömyys nukkua)
- päänsärky
- ummetus, pahoinvointi
- liiallinen hikoilu
- vieroitusoireyhtymä.

**Yleiset haittavaikutukset** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- vilustumisoireet, infektio, kipeä kurkku ja nielemiskipu, vuotava nenä
- ahdistus, masennus, vähentynyt sukupuoli-kiitos, hermostuneisuus, epänormaalit ajatukset
- migreeni, heitehuimaus, pyörtyminen, lihasjännityksen lisääntyminen, kihelmöinti, uneliaisuus
- lisääntynyt silmien vuotaminen (vetistävät silmät) tai muu kyynelerityksen häiriö
- kohonnut verenpaine, punastuminen
- lisääntynyt yskä
- vatsakipu, vatsavaivat tai epämukava olo vatsassa, ripuli, ilmavaivat, oksentelu
- ihottuma, kutina, nokkosrokko
- selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, jalkakramppit (lihaskouristus)
- virtsaamishäiriö
- vaikeus saada tai ylläpitää erektio
- heikkous, rintakipu, vilunväreet, kuume, yleinen epämukavuuden tunne, kipu, turvotus (käsissä ja jaloissa)
- poikkeava maksan toiminta, painon aleneminen
- valppauden ja koordinaation puutteesta johtuvat tapaturmat.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- poikkeavat verikoetulokset, rauhasen turvotus (imusolmukkeet)
- epänormaalit unet, levottomuus, kiinnostuksen häviäminen, depersonalisaatio (itsensä epätodelliseksi ja vieraaksi tunteminen), lääkeriippuvuus, liioiteltu hyvinolontunne, vihamielisyyden tunne
- muistinmenetys (muistihäiriö), kouristukset (kohtaukset), puheen häiriö, vapina
- silmätulehdus- tai infektio, pienentynyt pupilli
- nopea tai hidas sydämen syke, sydäninfarkti (sydänkohtaus), sydämentykytykset, kireyden tunne rinnassa
- matala verenpaine
- astma, hengenahdistus, haukottelu
- kipu ja haavaumat suussa, kielen värjäytyminen
- akne, hiusten lähtö, kuiva tai hilseilevä iho, ihon kyhmyt
- niveltulehdus
- proteiinin esiintyminen virtsassa, virtsatieinfektio, virtsaamisvaikeudet, kipu virtsatessa tai virtsaamisvaikeus, veren esiintyminen virtsassa, munuaiskivet
- emättimeen tai kuukautisiin liittyvät ongelmat, epänormaali siemensyöksy
- kuumen- tai kylmänherkkyys
- lämpöhalvaus.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- aivotoiminnan heikkeneminen, joka on vakava komplikaatio maksasairaudessa
- pyörimisen tunne
- verenpaineen lasku noustessa istumasta tai makuulta seisomaan
- äkillinen vieroitusoireyhtymä, joka johtuu Zubsolv-valmisteen käytöstä liian pian laittomien opioidien käytön jälkeen, vieroitusoireyhtymä vastasyntyneellä.

Tämän lääkkeen väärinkäyttö pistämällä voi aiheuttaa vieroitusoireita, infektioita, muita ihoreaktioita ja mahdollisesti vakavia maksaongelmia (ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”).



## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Zubsolv- valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25°C. Herkkä kosteudelle.

Zubsolv voi kiinnostaa henkilöitä, jotka väärinkäyttävät reseptilääkkeitä. Säilytä tämä lääke varkaudelta suojatussa paikassa.

Säilytä läpipainopakkaus turvallisessa paikassa.

Älä koskaan avaa läpipainopakkausta etukäteen.

Älä ota lääkettä lasten nähdessä.

Ensiapuyksikköön on otettava heti yhteyttä, jos lääkettä on nielty vahingossa tai vahingossa nielemistä epäillään.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Zubsolv sisältää**

Vaikuttavat aineet ovat buprenorfiini ja naloksoni.

Yksi 0,7 mg / 0,18 mg resoribletti sisältää: 0,7 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,18 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Yksi 1,4 mg / 0,36 mg resoribletti sisältää: 1,4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,36 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Yksi 2,9 mg / 0,71 mg resoribletti sisältää: 2,9 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 0,71 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Yksi 5,7 mg / 1,4 mg resoribletti sisältää: 5,7 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 1,4 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).







Yksi 8,6 mg / 2,1 mg resoribletti sisältää: 8,6 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2,1 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Yksi 11,4 mg / 2,9 mg resoribletti sisältää: 11,4 mg buprenorfiinia (hydrokloridina) ja 2,9 mg naloksonia (hydroklorididihydraattina).

Muut aineet ovat mannitoli, vedetön sitruunahappo, natriumsitraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, sukraloosi, levomentoli, vedetön kolloidinen piidioksidi ja natriumstearyyylifumaraatti.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zubsolv-resoribletteja on saatavana kuutena eri vahvuutena, jotka eroavat toisistaan muodon ja merkinnän mukaan:

Zubsolv-resoribletin vahvuus (buprenorfiini/naloksoni)	Zubsolv-resoribletin kuvaus	Zubsolv-resoribletin merkintä	Ulkonäkö
0,7 mg / 0,18 mg	valkoinen, soikea tabletti, pituus 6,8 mm ja leveys 4,0 mm	kaiverrettu ”.7” toisella puolella	
1,4 mg / 0,36 mg	valkoinen, kolmionmuotoinen tabletti, pohjaosa 7,2 mm ja korkeus 6,9 mm	kaiverrettu ”1.4” toisella puolella	
2,9 mg / 0,71 mg	valkoinen, D:n muotoinen tabletti, korkeus 7,3 mm ja leveys 5,65 mm	kaiverrettu ”2.9” toisella puolella	
5,7 mg / 1,4 mg	valkoinen, pyöreä tabletti, läpimitta 7 mm	kaiverrettu ”5.7” toisella puolella	
8,6 mg / 2,1 mg	valkoinen, vinoneliön muotoinen tabletti, pituus 9,5 mm ja leveys 8,2 mm	kaiverrettu ”8.6” toisella puolella	
11,4 mg / 2,9 mg	valkoinen, kapselin muotoinen tabletti, pituus 10,3 mm ja leveys 8,2 mm	kaiverrettu ”11.4” toisella puolella	

Kaikkia vahvuuksia on saatavana 7, 28, ja 30 tabletin pakkauksissa alumiiniläpipainopakkauksina. Kaikkia vahvuuksia ja pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### Myyntiluvan haltija

Orexo AB  
Box 303  
751 05 Uppsala  
Ruotsi

#### Valmistaja

Orexo AB  
Virdings allé 32 A  
Uppsala 751 05  
Ruotsi

#### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.