

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke 0,7 mg/0,18 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,7 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,18 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke 1,4 mg/0,36 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 1,4 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,36 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke 2,9 mg/0,71 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 2,9 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,71 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke 5,7 mg/1,4 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5,7 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 1,4 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke 8,6 mg/2,1 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 8,6 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2,1 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Elke 11,4 mg/2,9 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 11,4 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2,9 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Een witte tot gebroken witte, ovale tablet, lengte 6,8 mm en breedte 4,0 mm, met de inscriptie “.7” aan één kant.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Een witte tot gebroken witte, driehoekige tablet, basis 7,2 mm en hoogte 6,9 mm, met de inscriptie “1.4” aan één kant.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Een witte tot gebroken witte, D-vormige tablet, hoogte 7,3 mm en breedte 5,65 mm, met de inscriptie “2,9” aan één kant.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Een witte tot gebroken witte, ronde tablet, 7 mm in diameter, met de inscriptie “5.7” aan één kant.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Een witte tot gebroken witte, ruitvormige tablet, lengte 9,5 mm en breedte 8,2 mm, met de inscriptie “8.6” aan één kant.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

Een witte tot gebroken witte, capsulevormige tablet, lengte 10,3 mm en breedte 8,2 mm, met de inscriptie “11.4” aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Een substitutietherapie voor de behandeling van een verslaving aan opioïden, binnen het kader van medische, sociale en psychologische behandeling. De bedoeling van de naloxoncomponent is het ontmoedigen van intraveneus misbruik. De behandeling is geïndiceerd bij volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar, die hebben ingestemd met een behandeling van hun verslaving.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het behandelen van de afhankelijkheid van of verslaving aan opioïden.

Zubsolv is niet verwisselbaar met andere buprenorfineproducten, aangezien verschillende buprenorfineproducten een verschillende biologische beschikbaarheid hebben. Daarom kan de dosis in mg tussen producten verschillen. Zodra de juiste dosis is geïdentificeerd voor een patiënt met een specifiek buprenorfineproduct, moet dat product niet worden verwisseld met een ander product.

Als een patiënt omgezet wordt van of naar buprenorfine of buprenorfine- en naloxonbevattende producten, kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn vanwege de mogelijke verschillen in biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Gebruik van veelvoud van de drie laagste dosisformuleringen van Zubsolv om een van de drie hoogste dosisformuleringen te vervangen (bijvoorbeeld in gevallen waar de hoogste dosisformuleringen niet beschikbaar zijn), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan de inductie

Voorafgaand aan de start van de behandeling, moet aandacht worden besteed aan het type opioïdafhankelijkheid (of deze opioïde lang- of kortwerkend is), hoeveel tijd verstreken is sinds het laatste opioïdgebruik en wat de mate van afhankelijkheid ervan is. Om plotselinge onthouding te vermijden, mag inductie met buprenorfine/naloxon alleen worden toegepast wanneer objectieve en duidelijke tekenen van onthouding zichtbaar zijn (aangetoond bijv. door een score die wijst op lichte

tot matige ontwenningssverschijnselen op de gevalideerde Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS, klinische onthoudingsschaal)).

- Voor patiënten die afhankelijk zijn van heroïne of kortwerkende opioïden, moet de eerste dosis buprenorfine/naloxon worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 6 uur na het laatste opioïdgebruik plaatsvinden.
- Voor patiënten die methadon krijgen, moet de dosis methadon tot een maximum van 30 mg/dag worden verminderd voordat kan worden begonnen met de buprenorfine/naloxon-therapie. Men moet rekening houden met de lange halfwaardetijd van methadon wanneer wordt gestart met buprenorfine/naloxon. De eerste dosis buprenorfine/naloxon mag alleen worden ingenomen zodra verschijnselen van onthouding zich openbaren, maar dit mag niet binnen 24 uur na het laatste methadongebruik door de patiënt plaatsvinden. Buprenorfine kan de symptomen van onthouding bij patiënten die afhankelijk zijn van methadon versnellen.

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het beginnen met de behandeling baseline leverfunctietests en documentatie van de virale hepatitisstatus uit te voeren. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen risico op een versnelde leverbeschadiging. Het wordt aanbevolen een regelmatige monitoring van de leverfunctie uit te voeren (zie rubriek 4.4).

Dosering

Aanvangstherapie

Gedurende de start van de behandeling wordt een dagelijks toezicht op de inname aanbevolen om de juiste sublinguale plaatsing van de dosis te garanderen en de respons van de patiënt op de behandeling te observeren, als leidraad voor de effectieve dosistitratie naargelang van het klinische effect.

Inductie

De aanbevolen startdosis voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar is 1,4 mg/0,36 mg of 2,9 mg/0,71 mg per dag. Op dag 1 kan, afhankelijk van de behoefte van de patiënt, nog één extra tablet Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg of 2,9 mg/0,71 mg worden gegeven.

Aanpassing dosis en onderhoudstherapie:

Na de inductie van de behandeling op dag 1 moet de patiënt gedurende de volgende paar dagen door middel van het progressief aanpassen van de dosis worden gestabiliseerd in overeenstemming met het klinische effect bij de individuele patiënt. De patiënten moeten tijdens de doseringstitratie gemonitord worden. In stappen van 1,4-5,7 mg buprenorfine wordt deze titratie geleid door de herbeoordeling van de klinische en psychologische status van de patiënt en deze mag niet hoger zijn dan maximaal één dagelijkse dosis van 17,2 mg buprenorfine (bijv. gegeven als 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg of 3 x 5,7 mg).

De 0,7 mg/0,18 mg sterkte is bedoeld om de dosering voor patiënten te verfijnen, vooral tijdens het afbouwen van de behandeling of bij tolerantieproblemen tijdens de titratie.

Artsen wordt aanbevolen om waar mogelijk een dosering van eenmaal daags één tablet voor te schrijven, om het risico op doorverkopen te minimaliseren.

Minder dan de dagelijkse dosering

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan de frequentie van de dosering worden verminderd naar het om de andere dag toedienen van tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis. Bij sommige patiënten kan, na het bereiken van voldoende stabilisatie, de doseringsfrequentie worden verminderd naar 3 maal per week (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag). De dosis op maandag en woensdag moet dan tweemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis zijn en de dosis op vrijdag driemaal de individueel getitreerde dagelijkse dosis, waarbij op de tussenliggende dagen geen dosis wordt gegeven. De dosis die per dag wordt gegeven mag echter nooit hoger zijn dan 17,2 mg buprenorfine. Patiënten die een getitreerde dagelijkse dosis nodig hebben van > 5,7 mg buprenorfine/dag vinden dit regime wellicht niet adequaat.

Staken van de medicatie

Nadat voldoende stabilisatie is bereikt, kan, indien de patiënt hiermee akkoord gaat, de dosis geleidelijk aan worden verlaagd naar een lagere onderhoudsdosis en in sommige gunstige gevallen kan de behandeling worden gestaakt. De beschikbaarheid van zes verschillende sterkten maakt het naar beneden titreren van de dosering mogelijk. De patiënten moeten na het staken van de medicatie worden gemonitord vanwege een mogelijke relaps.

Speciale populaties

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine/naloxon bij mensen ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Leverinsufficiëntie

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het beginnen met de behandeling baseline leverfunctietests en documentatie van de virale hepatitisstatus uit te voeren. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen risico op een versnelde leverbeschadiging. Het wordt aanbevolen een regelmatige monitoring van de leverfunctie uit te voeren (zie rubriek 4.4).

Beide werkzame stoffen van Zubsolv, buprenorfine en naloxon, worden uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en de plasmaspiegels bleken hoger voor zowel buprenorfine als naloxon bij patiënten met matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van opioïdontwenning, toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde buprenorfine- en/of naloxonspiegels.

Omdat de farmacokinetiek van buprenorfine/naloxon bij patiënten met leverinsufficiëntie veranderd kan zijn, worden lagere startdoses en zorgvuldige dosistitratie bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie aanbevolen (zie rubriek 5.2). Buprenorfine/naloxon is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij mensen met nierinsufficiëntie is een aanpassing van de buprenorfine/naloxon-dosis niet vereist. Bij het doseren van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt uiterste voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van buprenorfine/naloxon bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Artsen moeten hun patiënten waarschuwen dat de sublinguale toedieningswijze de enige effectieve en veilige toedieningswijze is voor dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4). De tablet moet onder de tong worden geplaatst totdat deze volledig is opgelost. De patiënt mag niet drinken of eten voordat de tablet volledig is opgelost.

Zubsolv valt meestal uiteen binnen 40 seconden, maar het kan 5 tot 10 minuten duren voordat de patiënt het gevoel heeft dat de tablet volledig uit de mond is verdwenen.

Als meer dan één tablet nodig is, kunnen ze allemaal op hetzelfde moment of in twee porties worden toegediend. De tweede portie moet onmiddellijk na het oplossen van de eerste portie worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Acuut alcoholisme of delirium tremens.

Gelijktijdige toediening van opioïde antagonisten (naltrexon, nalmeleen) voor de behandeling van alcohol- of opioïdafhankelijkheid.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik

Buprenorfine kan net als andere opioïden, legale of illegale, worden misbruikt of verkeerd gebruikt. Risico's van verkeerd gebruik en misbruik kunnen onder meer zijn overdosering, verspreiding van via bloed overdraagbare virale of gelokaliseerde en systemische infecties, ademhalingsdepressie en leverbeschadiging. Misbruik van buprenorfine door iemand anders dan de patiënt voor wie het middel was bedoeld, levert een extra risico op van nieuwe verslaafde patiënten die buprenorfine gebruiken als primair verdovend middel en dit kan optreden wanneer het geneesmiddel direct door de bedoelde patiënt voor clandestien gebruik wordt verdeeld of wanneer het geneesmiddel niet goed tegen diefstal wordt beveiligd.

Sub-optimale behandeling met buprenorfine/naloxon kan aanzetten tot verkeerd gebruik van geneesmiddelen door de patiënt, wat leidt tot overdosering of staken van de behandeling door de patiënt. Een patiënt die een te lage dosering buprenorfine/naloxon krijgt, kan blijven reageren op ongecontroleerde ontwenningsymptomen door zelfmedicatie met opioïden, alcohol of andere sedativa/hypnotica zoals benzodiazepinen.

Om het risico op verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik te minimaliseren, moeten artsen passende maatregelen nemen bij het voorschrijven en verstrekken van buprenorfine, bijvoorbeeld door het vroeg in de behandeling uitschrijven van meerdere herhalingsrecepten te vermijden en door de patiënten terug te laten komen voor follow-upbezoeken met een klinische monitoring die past bij de behoeften van de patiënt.

Het combineren van buprenorfine met naloxon in Zubsolv is bedoeld om verkeerd gebruik en misbruik van buprenorfine te ontmoedigen. Het intraveneus of intranasaal misbruiken van Zubsolv is naar verwachting minder waarschijnlijk dan van alleen buprenorfine, omdat het naloxon in Zubsolv de ontwenning bij mensen die afhankelijk zijn van heroïne, methadon of andere opioïdagonisten kan bespoedigen.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA de totale opioïddosering te verlagen.

Ademhalingsdepressie

Een aantal sterfgevallen als gevolg van ademhalingsdepressie werd gemeld, in het bijzonder voor gevallen waarbij buprenorfine in combinatie met benzodiazepinen werd gebruikt (zie rubriek 4.5) of wanneer buprenorfine niet in overeenstemming met de voorschrijfinformatie werd gebruikt. Ook zijn sterfgevallen gemeld die geassocieerd werden met een gelijktijdige toediening van buprenorfine en andere ademhalingonderdrukkende middelen, zoals alcohol of andere opioïden. Als buprenorfine wordt toegediend aan personen zonder opioïde afhankelijkheid, die de effecten van opioïden niet verdragen, kan mogelijk fatale ademhalingsdepressie optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met astma of ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld chronische obstructieve longaandoening, cor pulmonale, verminderde ademhalingsreserve, hypoxie, hypercapnie, reeds bestaande ademhalingsdepressie of kyfoscoliose (kromming van de wervelkolom die kortademigheid tot gevolg kan hebben).

Buprenorfine/naloxon kan ernstige, mogelijk fatale ademhalingsdepressie veroorzaken bij kinderen en niet-afhankelijke personen die het middel per ongeluk of opzettelijk inslikken. De patiënten moeten worden gewaarschuwd dat de blisterverpakking veilig moet worden opgeborgen, dat de blisterverpakking nooit van tevoren mag worden geopend, dat de blisterverpakking buiten het bereik en zicht van kinderen en andere huisgenoten moet worden bewaard en dat dit geneesmiddel niet in het bijzijn van kinderen mag worden ingenomen. Als het middel per ongeluk is ingenomen of als wordt vermoed dat het middel per ongeluk is ingenomen, moet onmiddellijk spoedeisende hulp worden ingeschakeld.

Depressie van het centraal zenuwstelsel

Buprenorfine/naloxon kan slaperigheid veroorzaken, in het bijzonder indien het in combinatie met alcohol of met middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (zoals tranquillizers, sedativa of hypnotica, zie rubriek 4.5 en 4.7) wordt ingenomen.

Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van buprenorfine/naloxon en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van deze sedativa te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingen niet mogelijk zijn. Indien wordt besloten buprenorfine/naloxon gelijktijdig voor te schrijven met sedatieve geneesmiddelen, dienen de sedativa in de laagst effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt het sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers te wijzen op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Gelijktijdige toediening van Zubsolv en andere serotonerge middelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Afhankelijkheid

Buprenorfine is een partiële agonist op de μ (mu)-opiatreceptor en een chronische toediening veroorzaakt afhankelijkheid van het opioïde type. Onderzoeken bij dieren en klinische ervaringen hebben aangetoond dat buprenorfine afhankelijkheid kan veroorzaken, maar in mindere mate dan bij een volledige agonist zoals bijvoorbeeld morfine.

Het plotseling staken van de behandeling wordt niet aanbevolen, omdat dit kan leiden tot een ontwenningsyndroom dat in aanvang kan worden vertraagd.

Hepatitis en hepatische voorvallen

Gevalen van acute leverbeschadiging zijn gemeld bij patiënten die verslaafd zijn aan opioïden, zowel in klinische onderzoeken als in rapporten over bijwerkingen nadat het middel op de markt was gebracht. Het afwijkingenspectrum varieert van voorbijgaande asymptomatische verhogingen van hepatische transaminasen tot casusrapporten van leverfalen, levernecrose, hepatorenaal syndroom, hepatische encefalopathie en overlijden. In veel gevallen kunnen de aanwezigheid van reeds bestaande mitochondriale afwijkingen (genetische aandoeningen, leverenzymafwijkingen, een infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus, alcoholmisbruik, anorexia, een gelijktijdig gebruik van andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen) of het blijven injecteren van drugs een oorzakelijke of bevorderende rol hebben. Met deze onderliggende factoren moet rekening worden gehouden voordat buprenorfine/naloxon wordt voorgeschreven en gedurende de behandeling.

Wanneer een hepatisch voorval wordt vermoed, is een verdere biologische en etiologische evaluatie vereist. Afhankelijk van de bevindingen, kan het gebruik van het geneesmiddel voorzichtig worden gestaakt om onthoudingssymptomen en de terugkeer naar illegaal drugsgebruik te voorkomen. Als de behandeling wordt voortgezet, moet de leverfunctie zorgvuldig worden gemonitord.

Veroorzaken van het opioïde ontwenningssyndroom

Wanneer een behandeling met buprenorfine/naloxon wordt opgestart, moet de arts zich bewust zijn van het partiële agonistprofiel van buprenorfine en dat dit ontwenningssverschijnselen kan veroorzaken bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden, met name indien dit minder dan 6 uur na het laatste gebruik van heroïne of een ander kortwerkend opioïde wordt toegediend of minder dan 24 uur na de laatste dosis methadon. Om het veroorzaken van ontwenningssverschijnselen te vermijden, moet de inductie met buprenorfine/naloxon worden toegepast wanneer objectieve onthoudingsverschijnselen duidelijk worden (zie rubriek 4.2). De patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord gedurende de periode van overschakeling van buprenorfine of methadon op buprenorfine/naloxon, omdat ontwenningssverschijnselen zijn gemeld.

De ontwenningssverschijnselen kunnen ook verband houden met een suboptimale dosering.

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een postmarketingstudie. Aangezien zowel buprenorfine als naloxon uitgebreid worden gemetaboliseerd in de lever, bleken de plasmaspiegels hoger voor zowel buprenorfine als naloxon bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie na toediening van een enkele dosis. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van opioïdontwenning, toxiciteit of overdosering veroorzaakt door verhoogde naloxon- en/of buprenorfinespiegels.

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het beginnen met de behandeling baseline leverfunctietests en documentatie van de virale hepatitisstatus uit te voeren. Patiënten die positief zijn voor virale hepatitis, gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en/of een bestaande leverdisfunctie hebben, lopen een groter risico op leverbeschadiging. Het wordt aanbevolen een regelmatige monitoring van de leverfunctie uit te voeren (zie rubriek 4.4).

Zubsolv tabletten voor sublinguaal gebruik moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van buprenorfine/naloxon gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Nierinsufficiëntie

De eliminatie via de nieren kan langer duren omdat 30% van de toegediende dosis via de nieren wordt geëlimineerd. Bij patiënten met nierfalen hopen de metabolieten van buprenorfine zich op. Bij het doseren van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt uiterste voorzichtigheid aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

CYP3A4-remmers

Geneesmiddelen die het enzym CYP3A4 remmen, kunnen verhoogde concentraties buprenorfine tot gevolg hebben. Het kan nodig zijn de buprenorfine/naloxon-dosis te verminderen. Bij patiënten die al worden behandeld met CYP3A4-remmers moet de dosis buprenorfine/naloxon zorgvuldig worden getitreerd omdat een lagere dosis bij deze patiënten voldoende zou kunnen zijn (zie rubriek 4.5).

Algemene waarschuwingen die relevant zijn voor het toedienen van opioïden

Opioïden kunnen orthostatische hypotensie veroorzaken bij ambulante patiënten.

Door opioïden kan de druk van het hersenvocht toenemen, wat stuipen tot gevolg kan hebben. Opioïden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsel of een intracraniale laesie, patiënten in andere omstandigheden waarin de druk van het hersenvocht toegenomen kan zijn en patiënten met een voorgeschiedenis van stuipen.

Opioïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie, prostaathypertrofie of ureterstenose.

Opioïdgeïnduceerde miose, veranderingen in het bewustzijnsniveau en veranderingen in de perceptie van pijn als symptoom van een aandoening kunnen de evaluatie van een patiënt verstoren of de diagnose of het klinische verloop van een bijkomende aandoening verhullen.

Opioïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myxoedeem, hypothyreoïdie of adrenocorticale insufficiëntie (bijvoorbeeld de ziekte van Addison).

Het is aangetoond dat opioïden de druk in de ductus choledochus verhogen. Opioïden dienen daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verstoring in de galafvoer.

Opioïden dienen met voorzichtigheid te worden toegediend aan oudere en verzwakte patiënten.

Gelijktijdig gebruik van opioïden en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) kan de effecten van opioïden versterken, gebaseerd op de ervaringen met morfine (zie rubriek 4.5).

Overstappen tussen producten die buprenorfine bevatten

De dosis in mg kan verschillen tussen producten met buprenorfine en de producten zijn niet direct uitwisselbaar. Daarom moeten patiënten worden opgevolgd bij het overstappen naar andere buprenorfinebevattende producten, omdat de verschillen in biologische beschikbaarheid (zie rubriek 5.2) in sommige individuele gevallen merkbaar kunnen zijn. Dosisaanpassingen kunnen derhalve nodig zijn.

Pediatrische populatie

Gebruik bij jongeren (leeftijd 15 tot < 18 jaar)

Vanwege het gebrek aan gegevens over gebruik bij jongeren (leeftijd 15 tot < 18 jaar) moeten de patiënten in deze leeftijdsgroep gedurende de behandeling extra zorgvuldig worden gemonitord.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zubsolv mag niet worden gebruikt in combinatie met:

- naltrexon en nalmeleen zijn opioïde antagonistische middelen die de farmacologische effecten van buprenorfine kunnen blokkeren. Het gelijktijdig toedienen tijdens een behandeling met buprenorfine/naloxon is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijk gevaarlijke interactie die een versnelde en plotselinge aanval van langdurige en hevige opioïdontwenningssymptomen kan veroorzaken (zie rubriek 4.3)

Zubsolv mag niet worden gebruikt in combinatie met:

- alcoholische dranken of geneesmiddelen die alcohol bevatten, omdat alcohol het sedatieve effect van buprenorfine versterkt (zie rubriek 4.7)

Zubsolv moet voorzichtig worden gebruikt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met:

- Sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen
Het gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen vergroot het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege het aanvullende onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4). De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het erg gevaarlijk is om zelf niet-voorgeschreven benzodiazepinen toe te dienen wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt en dat zij alleen gelijktijdig met dit geneesmiddel benzodiazepinen mogen gebruiken wanneer dit door de arts is opgedragen (zie rubriek 4.4).
- Serotonerge geneesmiddelen, zoals MAO-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) of tricyclische antidepressiva, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).
- Overige onderdrukkende middelen van het CZS, andere afgeleiden van opioïden (bijv. methadon, analgetica en hoestmiddelen), bepaalde antidepressiva, sedatieve H1-receptorantagonisten, barbituraten, andere anxiolytica dan benzodiazepinen, neuroleptica, clonidine en verwante stoffen: deze combinaties verhogen de CZS-depressie. De verminderde mate van alertheid kan ervoor zorgen dat het besturen van voertuigen en het gebruik van machines gevaarlijk worden.
- Volledige opioïdagonist: het kan moeilijk zijn een adequate pijnstilling te bereiken wanneer een volledige opioïdagonist wordt toegediend aan patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen. Daardoor bestaat de kans op het toedienen van een overdosis met een volledige agonist, met name bij pogingen om de partieel agonistische effecten van buprenorfine tegen te gaan of wanneer het plasmaniveau van buprenorfine afneemt.
- CYP3A4-remmers: een interactiestudie naar buprenorfine met ketoconazol (een krachtige remmer van CYP3A4) resulteerde in een verhoogde C_{max} en AUC (gebied onder de curve) van buprenorfine (respectievelijk ongeveer 50% en 70%) en, in mindere mate, van norbuprenorfine. Patiënten die Zubsolv krijgen, moeten zorgvuldig worden gemonitord en hebben mogelijk een dosisvermindering nodig indien het middel wordt gecombineerd met krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld proteaseremmers zoals ritonavir, nelfinavir, indinavir of azoolderivaten zoals ketoconazol of itraconazol of macrolide antibiotica).
- CYP3A4-inducers: Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inducers en buprenorfine, kan een verlaging van de plasmaconcentratie van buprenorfine tot gevolg hebben, waardoor mogelijk de behandeling van opioïdafhankelijkheid met buprenorfine niet optimaal is. Het wordt aanbevolen om patiënten die buprenorfine/naloxon krijgen, nauwgezet te volgen als zij tevens inducers (bijvoorbeeld fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine) toegediend krijgen. Het kan nodig zijn de dosis van buprenorfine of de CYP3A4-inducer aan te passen
- Het gelijktijdige gebruik van monoamineoxidaseremmers (MAOI) kan de effecten van opioïden verergeren, op basis van ervaringen met morfine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn ontoereikende gegevens over het gebruik van buprenorfine/naloxon bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Tegen het einde van de zwangerschap kan buprenorfine een ademhalingsdepressie veroorzaken bij de pasgeborene, zelfs na een korte periode van toediening. Een langdurige toediening van buprenorfine gedurende de laatste drie maanden van de zwangerschap kan een ontwenningssyndroom bij de pasgeborene veroorzaken (bijvoorbeeld hypertonie, neonatale tremoren, neonatale agitatie, myoclonus of convulsies). Dit syndroom openbaart zich doorgaans pas enkele uren tot enkele dagen na de geboorte.

Vanwege de lange halfwaardetijd van buprenorfine moet worden overwogen gedurende verscheidene dagen aan het eind van de zwangerschap neonatale monitoring uit te voeren om het risico op ademhalingsdepressie of ontwenningssyndroom bij de pasgeborene te voorkomen.

Daarnaast dient het gebruik van buprenorfine/naloxon tijdens de zwangerschap te worden beoordeeld door de arts. Buprenorfine/naloxon mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de potentiële voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Bij ratten bleek buprenorfine de lactatie te remmen. Buprenorfine/metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of naloxon/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Zubsolv.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat de vrouwelijke vruchtbaarheid vermindert bij hoge doses (systemische blootstelling > 2,4 maal de maximaal aanbevolen blootstelling bij de mens van 17,2 mg buprenorfine, op basis van AUC) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Buprenorfine/naloxon heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen wanneer het wordt toegediend bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden. Dit geneesmiddel kan slaperigheid, duizeligheid of verstoord denken veroorzaken, in het bijzonder tijdens de behandelingsinductie en dosisaanpassing. Indien het tegelijk met alcohol of CZS-onderdrukkende middelen wordt gebruikt, zal het waarschijnlijk een nog sterker effect hebben (zie rubrieken 4.4. en 4.5).

De patiënten moeten ervoor worden gewaarschuwd dat het gebruik van buprenorfine/naloxon het vermogen om een voertuig te besturen of gevaarlijke machines te bedienen, kan aantasten.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gedurende klinische hoofdonderzoeken vaakst gemelde bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de behandeling waren verstopping en symptomen die gewoonlijk in verband worden gebracht met ontwenningverschijnselen (d.w.z. slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, hyperhidrose en pijn). Een aantal meldingen van stuipen, braken, diarree en verhoogde leverfunctietests werd als ernstig beschouwd.

Tabel met lijst van bijwerkingen

In tabel 1 wordt een samenvatting gegeven van de bijwerkingen die zijn gemeld bij klinische hoofdonderzoeken waarbij door 342 van de 472 patiënten (72,5%) bijwerkingen werden gemeld en van de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens postmarketingonderzoek.

De frequentie van onderstaande mogelijke bijwerkingen is volgens de volgende conventie gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die in klinische onderzoeken naar buprenorfine/naloxon en in postmarketingonderzoek zijn gemeld

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Influenza Infectie Faryngitis Rinitis	Urineweginfectie Vaginale infectie	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			Anemie Leukocytose Leukopenie Lymfadenopathie Trombocytopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Overgevoeligheid	Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Verminderde eetlust Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
<i>Psychische stoornissen</i>	Slapeloosheid	Angst Depressie Verminderd libido Nervositeit Abnormale gedachten	Abnormale dromen Agitatie Apathie Depersonalisatie Geneesmiddelenafhankelijkheid Eufore stemming Vijandigheid	Hallucinaties
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Hypertonie Paresthesie Slaperigheid	Amnesie Hyperkinesie Convulsie Sprakestoornissen Tremor	Hepatische encefalopathie Syncope
<i>Oogaandoeningen</i>		Amblyopie Traanklier-aandoening	Conjunctivitis Miose	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>			Angina pectoris Bradycardie Myocardinfarct Hartkloppingen Tachycardie	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Hypertensie Vasodilatatie	Hypotensie	Orthostatische hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Hoesten	Astma Dyspneu Geeuwen	Bronchospasme Ademhalingsdepressie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Constipatie Misselijkheid	Buikpijn Diarree Dyspepsie Winderigheid Braken	Zweren in de mond Verkleuring van de tong	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Hepatitis Acute hepatitis Geelzucht Levernecrose Hepatorenaal syndroom

<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Hyperhidrose	Pruritus Huiduitslag Urticaria	Acne Alopecia Exfoliatieve dermatitis Droge huid Huidmassa	Angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		Rugpijn Artralgie Spierspasmen Myalgie	Artritis	
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>		Urine afwijking	Albuminurie Dysurie Hematurie Nefrolithiase Urineretentie	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Erectiele disfunctie	Amenorroe Ejaculatiestoornis Menorragie Metrorragie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Drugsonthoudingssyndroom	Asthenie Pijn op de borst Koude rillingen Pyrexie Pijn door malaise Perifeer oedeem	Hypothermie	Neonataal drugonthoudingssyndroom
<i>Onderzoeken</i>		Abnormale leverfunctietest Gewicht verminderd	Bloedcreatinine verhoogd	Transaminasen verhoogd
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>		Letsel	Hitteberoerte	

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

In gevallen van intraveneus drugsmisbruik worden bijwerkingen eerder toegeschreven aan het misbruik dan aan het middel. Deze omvatten lokale reacties, soms septisch (abces, cellulitis), potentieel ernstige, acute hepatitis, en andere acute infecties zoals longontsteking, endocarditis (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die zich melden met een duidelijke afhankelijkheid van drugs kan een eerste toediening van buprenorfine zorgen voor een ontwenningsyndroom dat te vergelijken is met dat van naloxon (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een ademhalingsdepressie als gevolg van CZS-depressie is het voornaamste symptoom waarvoor een interventie vereist is in het geval van overdosering omdat dit kan leiden tot een ademhalingsstilstand en overlijden. Tot de verschijnselen van overdosering kunnen ook slaperigheid, amblyopia, miose, hypotensie, misselijkheid, braken en/of spraakstoornissen behoren.

Behandeling

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden ingesteld, inclusief een zorgvuldige monitoring van de respiratoire en de cardiale status van de patiënt. Een symptomatische behandeling van de ademhalingsdepressie en standaard intensive care maatregelen moeten worden geïmplementeerd. Een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde ventilatie moeten verzekerd zijn. De patiënt moet worden overgebracht naar een omgeving waar volledige reanimatiefaciliteiten aanwezig zijn.

Als de patiënt braakt, moet worden voorkomen dat het braaksel in de luchtwegen terechtkomt.

Het gebruik van een opioïdantagonist (d.w.z. naloxon) wordt aanbevolen, ondanks het geringe effect dat dit kan hebben bij het omkeren van de ademhalings symptomen van buprenorfine in vergelijking met de effecten ervan op volledige-agonisten-opioïdenagenticia.

Als naloxon wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met de lange werkingsduur van buprenorfine bij het bepalen van de duur van de behandeling en het medische toezicht dat nodig is voor het omkeren van de effecten van een overdosis. Naloxon kan sneller worden geklaard dan buprenorfine, waardoor eerder beheerste symptomen van een buprenorfine-overdosering kunnen terugkomen en een continue infusie nodig kan zijn.

Als infusie niet mogelijk is, kan herhaalde dosering met naloxon vereist zijn. De initiële naloxon doses mogen maximaal 2 mg bedragen en elke 2-3 minuten worden herhaald. Verdere intraveneuze infusie dient te worden getitreerd op basis van de respons van de patiënt. De diagnose van opioïdgerelateerde toxiciteit dient te worden heroverwogen, wanneer er nog steeds geen bevredigende respons is na toediening van in totaal 10 mg naloxon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige zenuwstelselmiddelen, geneesmiddelen gebruikt voor verslavingsaandoeningen, ATC-code: N07BC51.

Werkingsmechanisme

Buprenorfine is een opioïde partiële agonist/antagonist die zich bindt aan de μ en κ (kappa) opioïdreceptoren in de hersenen. De werkzaamheid in de opioïde onderhoudsbehandeling wordt toegeschreven aan de langzaam omkeerbare eigenschappen met de μ -opioïdreceptoren die, gedurende een langere periode, de behoefte aan drugs van patiënten die drugsverslaafd zijn, kunnen minimaliseren.

Opioïdagonist-plafondeffecten zijn bij mensen die afhankelijk zijn van opioïden waargenomen tijdens klinische, farmacologische studies.

Naloxon is een antagonist op de μ -opioïdreceptoren. Wanneer dit in de gebruikelijke doses oraal of sublinguaal wordt toegediend aan patiënten die een opioïdonthouding ervaren, vertoont naloxon weinig of geen farmacologisch effect vanwege zijn bijna volledige first-pass-metabolisme. Wanneer het echter intraveneus wordt toegediend aan opioïdafhankelijke personen, zorgt de aanwezigheid van naloxon in Zubsoolv voor duidelijke opioïdantagonistische effecten en opioïdonthouding, waarmee het intraveneus misbruik zal ontmoedigen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De gegevens over werkzaamheid en veiligheid voor buprenorfine/naloxon zijn hoofdzakelijk afgeleid van een één jaar durend klinisch onderzoek, waarin een 4 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde vergelijking van buprenorfine/naloxon, buprenorfine en placebo plaatsvond, gevolgd door een 48 weken durend veiligheidsonderzoek naar buprenorfine/naloxon. In dit onderzoek werden 326 aan heroïne verslaafde proefpersonen willekeurig toegewezen aan 16 mg buprenorfine/naloxon per dag, 16 mg buprenorfine per dag of placebo. De proefpersonen die aan een van de twee actieve behandelingen waren toegewezen, begonnen met een dosering van 8 mg buprenorfine op dag 1, gevolgd door 16 mg (twee tabletten van 8 mg) buprenorfine op dag 2. Op dag 3 werden de proefpersonen die waren toegewezen aan de groep buprenorfine/naloxon overgeschakeld op de combinatietablet. De proefpersonen werden dagelijks (van maandag tot en met vrijdag) in het ziekenhuis gezien voor beoordelingen met betrekking tot de dosering en werkzaamheid. Voor het weekend werden doseringen voor thuisgebruik verstrekt. De primaire studievergelijking had betrekking op het beoordelen van de werkzaamheid van buprenorfine en buprenorfine/naloxon individueel ten opzichte van placebo. Het percentage van de driemaal per week verzamelde urinemonsters die negatief waren voor andere opioïden dan de opioïden in het onderzoek was statistisch hoger voor zowel buprenorfine/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) als voor buprenorfine versus placebo ($p < 0,0001$).

In een dubbelblind, dubbelplacebo- onderzoek met parallelle groepen waarin een buprenorfine ethanoloplossing wordt vergeleken met een actieve controlegroep met volledige agonist werden 162 proefpersonen gerandomiseerd om de sublinguale ethanoloplossing van buprenorfine te krijgen in een dosis van 8 mg/dag (een dosis die ongeveer vergelijkbaar is met een dosis van 12 mg/dag buprenorfine/naloxon) of twee relatief lage doses actieve controle, waarvan één laag genoeg was om te fungeren als een alternatief voor placebo, gedurende een 3 tot 10 dagen durende inductiefase, een 16 weken durende onderhoudsfase en een 7 weken durende detoxificatiefase. Buprenorfine werd getitreerd naar een onderhoudsdosis tegen dag 3. De actieve controledoses werden geleidelijker getitreerd. Op basis van de retentie in de behandeling en het percentage van de driemaal per week afgenomen urinemonsters die negatief bleken voor andere opioïden dan de opioïden in het onderzoek was buprenorfine effectiever dan de lage dosis van het controlemiddel, voor wat betreft het in de behandeling vasthouden van de heroïneverslaafden en het gedurende de behandeling verminderen van hun opioïdgebruik. De werkzaamheid van buprenorfine 8 mg per dag was vergelijkbaar met die van de matig actieve controledosis, maar gelijkwaardigheid werd niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zubsolv valt meestal uiteen binnen 40 seconden, maar het kan 5 tot 10 minuten duren voordat de patiënt het gevoel heeft dat de tablet volledig uit de mond is verdwenen.

Zubsolv tabletten voor sublinguaal gebruik hebben een hogere biologische beschikbaarheid dan conventionele tabletten voor sublinguaal gebruik. Daarom kan de dosis in mg tussen producten verschillen. Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

In bio-equivalentiestudies liet Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg een equivalente buprenorfineblootstelling zien met 16 mg/4 mg (2 x 8 mg/2 mg) buprenorfine/naloxon toegediend via conventionele tabletten voor sublinguaal gebruik, maar Zubsolv 2 x 1,4 mg/0,36 mg liet 20% minder buprenorfineblootstelling zien dan 2 x 2 mg/0,5 mg, buprenorfine/naloxon toegediend als conventionele tabletten voor sublinguaal gebruik. De naloxonblootstelling was op elk van de geteste doseringen niet hoger bij Zubsolv.

Buprenorfine

Absorptie

Buprenorfine ondergaat, indien oraal ingenomen, een first-pass-metabolisme met N-dealkylatie en glucuronconjugatie in de dunne darm en in de lever. Het gebruik van dit geneesmiddel via de orale toedieningsweg is daarom niet geschikt.

Er zijn kleine afwijkingen in de blootstellingsparameters voor dosisproportionaliteit van buprenorfine, alsook afwijkingen van een strikte samenstellingsproportionaliteit voor de drie laagste sterktes (2,9 mg/0,71 mg, 1,4 mg/0,36 mg en 0,7 mg/0,18 mg) ten opzichte van de drie formuleringen met de hoogste dosis. Om een van de drie formuleringen met de hoogste dosis van Zubsolv te vervangen, dienen daarom geen veelvoud van de drie formuleringen met de laagste dosis van Zubsolv te worden gebruikt.

Piekplasmaconcentraties worden ongeveer 90 minuten na de sublinguale toediening bereikt. De plasmaspiegels van buprenorfine stegen met de sublinguale dosis van buprenorfine/naloxon. Zowel de C_{max} als AUC van buprenorfine namen toe bij een toename van de dosis, hoewel de toename minder was dan proportioneel aan de dosis.

Distributie

De absorptie van buprenorfine wordt gevolgd door een snelle distributiefase (distributiehelfwaardetijd van 2 tot 5 uur).

Biotransformatie en eliminatie

Buprenorfine wordt gemetaboliseerd door 14-N-dealkylering en glucuronconjugatie van de oudermolecule en de gedealkyleerde metaboliet. Klinische gegevens bevestigen dat CYP3A4 verantwoordelijk is voor de N-dealkylatie van buprenorfine N-dealkylbuprenorfine is een μ -opioïdagonist met een zwakke intrinsieke activiteit.

De eliminatie van buprenorfine is bi- of tri-exponentieel en buprenorfine heeft een gemiddelde plasmahelfwaardetijd van 32 uur.

Buprenorfine wordt uitgescheiden via de feces door middel van galexcretie van de glucurongegeconjugeerde metabolieten (70%) en de rest wordt via de urine uitgescheiden.

Naloxon

Absorptie en distributie

Na intraveneuze toediening wordt naloxon snel gedistribueerd (distributiehelfwaardetijd ~ 4 minuten). Na orale toediening is naloxon nauwelijks meetbaar in plasma; na sublinguale toediening van buprenorfine/naloxon zijn de plasmaconcentraties van naloxon laag en dalen ze snel.

Biotransformatie

Het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd in de lever, vooral door glucuronideconjugatie, en uitgescheiden in de urine. Naloxon heeft een gemiddelde plasmahelfwaardetijd van 1,2 uur.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over gebruik bij ouderen beschikbaar.

Nierinsufficiëntie

Eliminatie via de nieren speelt een relatief kleine rol (~30%) in de totale klaring van buprenorfine/naloxon. Op basis van de nierfunctie is geen dosisaanpassing nodig, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen bij het doseren van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van buprenorfine en naloxon werd geëvalueerd in een post-marketing studie.

Tabel 2 vat de resultaten van een klinische studie samen waarin de blootstelling na toediening van een enkele dosis buprenorfine/naloxon tablet voor sublinguaal gebruik werd vastgesteld in gezonde proefpersonen en in proefpersonen met leverinsufficiëntie.

Tabel 2: Effect van leverinsufficiëntie op farmacokinetische parameters van buprenorfine en naloxon na toediening (verandering ten opzichte van gezonde proefpersonen)

PK-parameter	Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) (n=9)	Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) (n=8)	Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (n=8)
Buprenorfine			
C _{max}	1,2-voudige toename	1,1-voudige toename	1,7-voudige toename
AUC _{laatste}	Vergelijkbaar met controle	1,6-voudige toename	2,8-voudige toename
Naloxon			
C _{max}	Vergelijkbaar met controle	2,7-voudige toename	11,3-voudige toename
AUC _{laatste}	0,2-voudige afname	3,2-voudige toename	14,0-voudige toename

Globaal gezien nam de plasmablootstelling van buprenorfine ongeveer drievoudig toe bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, terwijl de naloxonplasmablootstelling veertienvoudig toenam bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De combinatie van buprenorfine en naloxon werd onderzocht in toxiciteitsstudies bij dieren met acute en herhaalde dosis (tot 90 dagen bij ratten). Er werd geen synergistische versterking van de toxiciteit waargenomen. Bijwerkingen waren gebaseerd op de bekende farmacologische werking van opioïdagonistische en/of -antagonistische stoffen.

De combinatie (4:1) van buprenorfinehydrochloride en naloxonhydrochloride was niet mutageen in een bacterieel mutatie-assay (de Ames-test) en niet clastogeen in een *in vitro*-cytogenetisch assay in menselijke lymfocyten of in een intraveneuze micronucleustest bij de rat.

Reproductieonderzoek via orale toediening van buprenorfine: naloxon (verhouding 1:1) wees uit dat embryoletaliteit bij ratten optrad in aanwezigheid van maternale toxiciteit bij alle doseringen. De laagste bestudeerde dosis vertegenwoordigde een blootstellingsveelvoud van 1 x voor buprenorfine en 5 x voor naloxon bij de maximale therapeutische dosis voor mensen berekend op basis van mg/m². Er werd geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij konijnen met maternaal toxische doses. Bij zowel ratten als konijnen is verder geen teratogeniciteit waargenomen. Er is geen peri-postnataal onderzoek uitgevoerd met buprenorfine/naloxon. Een maternale orale toediening van buprenorfine tijdens de dracht en lactatie, in hoge doses, resulteerde echter in een moeilijke partus (mogelijk als gevolg van het sedatieve effect van buprenorfine), een hoge neonatale mortaliteit en een lichte ontwikkelingsachterstand van een aantal neurologische functies (oprichtreflex en schrikrespons) bij pasgeboren ratten.

Een toediening met voedsel van buprenorfine bij ratten in doseringen van 500 ppm of meer had een vermindering van de vruchtbaarheid tot gevolg die bleek uit een verminderd aantal concepties bij vrouwelijke ratten. Een dosis van 100 ppm toegediend met voedsel (geschatte blootstelling ongeveer 2,4 x voor buprenorfine in een dosis voor mensen van 17,2 mg buprenorfine/naloxon gebaseerd op AUC, de plasmaspiegels van naloxon lagen onder de detectielimiet bij ratten) vertoonde geen nadelig effect op de vruchtbaarheid van vrouwtjes.

Een onderzoek naar de carcinogeniciteit met buprenorfine/naloxon werd uitgevoerd bij ratten in doses van 7, 30 en 120 mg/kg/dag, met geschatte blootstellingsveelvouden van 3 tot 75 maal, op basis van

een gelijkwaardige dagelijkse sublinguale dosis van Zubsolv voor mensen van 11,4 mg buprenorfine, berekend op basis van mg/m². Statistisch significante stijgingen van de incidentie van goedaardige testiculaire interstitiële (Leydig-)celadenomen werden in alle dosisgroepen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Citroenzuur (E 330)
Natriumcitraat (E 331)
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Sucralose
Levomenthol
Colloïdaal waterdrij silica
Natriumstearylfumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

0,7 mg/0,18 mg

2 jaar

1,4 mg/0,36 mg

4 jaar

2,9 mg/0,71 mg

3 jaar

5,7 mg/1,4 mg

4 jaar

8,6 mg/2,1 mg

4 jaar

11,4 mg/2,9 mg

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/oPA/Alu/PVC//Alu/PET/Papier kindveilige blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootte van 7, 28 of 30 tabletten voor sublinguaal gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2017

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 751 05
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 0,7 mg / 0,18 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,7 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,18 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

7 tabletten voor sublinguaal gebruik
28 tabletten voor sublinguaal gebruik
30 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Niet inslikken.
Houd de tablet onder de tong totdat deze oplost.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1233/001 - 30 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/007 - 7 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/008 - 28 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 0,7 mg / 0,18 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Hier vouwen
Hier scheuren

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 1,4 mg / 0,36 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 1,4 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,36 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

7 tabletten voor sublinguaal gebruik
28 tabletten voor sublinguaal gebruik
30 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Niet inslikken.
Houd de tablet onder de tong totdat deze oplost.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1233/002 - 30 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/009 - 7 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/010 - 28 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS
MOETEN WORDEN VERMELD**

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 1,4 mg / 0,36 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Hier vouwen
Hier scheuren

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTENSTERKTE 2,9 mg / 0,71 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 2,9 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,71 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

7 tabletten voor sublinguaal gebruik
28 tabletten voor sublinguaal gebruik
30 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Niet inslikken.
Houd de tablet onder de tong totdat deze oplost.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1233/003 - 30 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/011 - 7 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/012 - 28 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 2,9 mg / 0,71 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Hier vouwen
Hier scheuren

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS
MOETEN WORDEN VERMELD**

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 5,7 mg / 1,4 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5,7 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 1,4 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

7 tabletten voor sublinguaal gebruik
28 tabletten voor sublinguaal gebruik
30 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Niet inslikken.
Houd de tablet onder de tong totdat deze oplost.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1233/004 - 30 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/013 - 7 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/014 - 28 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 5,7 mg / 1,4 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Hier vouwen
Hier scheuren

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 8,6 mg / 2,1 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 8,6 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2,1 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

7 tabletten voor sublinguaal gebruik
28 tabletten voor sublinguaal gebruik
30 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Niet inslikken.
Houd de tablet onder de tong totdat deze oplost.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1233/005 - 30 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/015 - 7 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/016 - 28 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 8,6 mg / 2,1 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Hier vouwen
Hier scheuren

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 11,4 mg / 2,9 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 11,4 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2,9 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet voor sublinguaal gebruik

7 tabletten voor sublinguaal gebruik
28 tabletten voor sublinguaal gebruik
30 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Niet inslikken.
Houd de tablet onder de tong totdat deze oplost.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Zubsolv is niet uitwisselbaar met andere producten met buprenorfine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1233/006 - 30 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/017 - 7 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/17/1233/018 - 28 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

VERPAKKING VAN 7, 28 en 30 TABLETTEN STERKTE 11,4 mg / 2,9 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Hier vouwen
Hier scheuren

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
buprenorfine/naloxon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zubsolv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zubsolv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zubsolv bevat de werkzame stoffen buprenorfine en naloxon. Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van de afhankelijkheid van opioïde middelen (verdovende middelen) zoals heroïne of morfine bij drugsverslaafden die akkoord zijn gegaan met een behandeling van hun verslaving. Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar, die ook medische, sociale en psychologische ondersteuning krijgen.

Hoe werkt dit middel?

De tablet bevat buprenorfine dat verantwoordelijk is voor de behandeling van opioïde (verdovende middelen) verslaving. Het bevat ook naloxon dat wordt gebruikt om intraveneus misbruik (door inspuiting in een ader) van het geneesmiddel te ontmoedigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft **ernstige ademhalingsproblemen**
- U heeft **ernstige leverproblemen**
- U bent bedwelmd door alcoholgebruik of u heeft last van trillen, zweten, angstgevoelens, verwardheid of hallucinaties als gevolg van alcoholgebruik.
- U neemt naltrexon of nalmeleen voor de behandeling van afhankelijkheid van alcohol of opioïden

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Verkeerd gebruik, misbruik en recreatief gebruik**

Ernstige gevallen van infectie met mogelijk fatale afloop kunnen optreden als dit middel wordt misbruikt door het in een ader (intraveneus) toe te dienen.

Dit middel kan een doel zijn voor mensen die voorgeschreven geneesmiddelen misbruiken en dit middel moet dan ook ter bescherming tegen diefstal op een veilige plaats worden bewaard. Geef dit geneesmiddel nooit aan anderen. Het kan dodelijk of op een andere wijze schadelijk voor hen zijn.

- **Ademhalingsproblemen** (zie ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’)

Sommige patiënten zijn overleden ten gevolge van ademhalingsfalen (niet kunnen ademen) omdat ze dit middel misbruikten of innamen in combinatie met andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol, benzodiazepinen (kalmerende middelen) of andere opioïden.

Dit middel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande ademhalingsproblemen.

Dit middel kan ernstige, mogelijk fatale, ademhalingsdepressie (verminderd vermogen om te ademen) veroorzaken bij kinderen en niet-opioïde afhankelijke mensen die het middel onopzettelijk of opzettelijk innemen.

- **Slaperigheid**

Dit middel kan slaperigheid veroorzaken, vooral wanneer het wordt ingenomen in combinatie met alcohol of andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (zoals kalmerende middelen, verdovende middelen of slaapmiddelen).

- **Afhankelijkheid**

Dit middel kan afhankelijkheid veroorzaken.

- **Leverbeschadiging**

Leverbeschadiging is gemeld na het gebruik van dit middel, in het bijzonder wanneer het middel werd misbruikt. Dit kan ook het gevolg zijn van een virusinfectie (chronische hepatitis C), alcoholmisbruik, anorexia of het gebruik van andere medicijnen die leverbeschadiging kunnen veroorzaken. Uw arts kan regelmatig bloedonderzoek laten uitvoeren om de conditie van uw lever te controleren. **Licht uw arts in als u leverproblemen heeft voordat u de behandeling met dit middel start.**

- **Onthoudingsverschijnselen**

Dit middel kan onthoudingsverschijnselen veroorzaken als u het minder dan zes uur na een dosis van een kortwerkende opioïde (bijv. morfine, heroïne) inneemt of minder dan 24 uur na een dosis van een langwerkende opioïde, zoals methadon.

Dit middel kan ook onthoudingsverschijnselen veroorzaken wanneer u het gebruik ervan plotseling staakt.

- **Bloeddruk**

Dit middel kan ervoor zorgen dat uw bloeddruk plotseling daalt, waardoor u duizelig kunt worden als u te vlug opstaat vanuit een zittende of liggende houding.

- **Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen**

Zubsolv kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (pauze van de ademhaling tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). De klachten kunnen zijn: pauze van de ademhaling tijdens de slaap, ‘s nachts wakker worden als gevolg van kortademigheid, moeite om in slaap te blijven of overmatige slaperigheid gedurende de dag. Neem contact op met uw arts als u of iemand anders deze klachten opmerkt. Uw arts kan overwegen uw dosis te verlagen.

- **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Uw arts zal u mogelijk nauwlettender controleren als u jonger bent dan 18 jaar. U mag dit middel niet innemen als u jonger bent dan 15 jaar.

- **Diagnose van niet-gerelateerde medische aandoeningen**

Dit middel kan pijnklachten maskeren die kunnen helpen bij de diagnose van sommige ziekten. Vergeet niet uw arts hierover in te lichten als u dit middel gebruikt.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, als u:

- een depressie hebt of andere aandoeningen die met antidepressiva worden behandeld. Het gebruik van deze geneesmiddelen samen met Zubsolv kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen”)
- lijdt aan een nieraandoening
- recentelijk hoofdletsel of een hersenaandoening heeft gehad
- een lage bloeddruk heeft, een vergrote prostaat, of moeite met plassen door vernauwing van de urinebuis
- een traag werkende schildklier heeft, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- een slechte bijnierfunctie heeft (bijvoorbeeld de ziekte van Addison)
- lijdt aan een aandoening van de galwegen (bijvoorbeeld galblaas, galbuis)
- op oudere leeftijd bent
- verzwakt bent

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Zubsolv nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts.

Sommige medicijnen kunnen de bijwerkingen van dit middel verergeren en soms zeer ernstige reacties teweegbrengen. Neem geen andere medicijnen in als u dit middel inneemt zonder eerst uw arts te raadplegen, vooral:

- antidepressiva zoals **moclobemide, tranylcypromine, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, doxepine en trimipramine**. Deze geneesmiddelen kunnen een interactie hebben met Zubsolv en er kunnen symptomen optreden als onwillekeurige, ritmische contracties van spieren, waaronder de spieren die de oogbewegingen sturen, agitatie, hallucinaties, coma, overmatig zweten, tremor, overdreven reflexen, verhoogde spierspanning, lichaamstemperatuur hoger dan 38 °C. Neem contact op met uw arts wanneer u dergelijke symptomen heeft.
- **Naltrexon en nalmefeen** (geneesmiddelen die worden gebruikt om verslaving te behandelen) kunnen de werkzaamheid van dit middel verhinderen. Ze mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met een behandeling met dit middel, omdat u last kunt krijgen van een plotselinge aanval van langdurige en hevige ontwenningssymptomen.
- **Benzodiazepinen** (die worden gebruikt voor de behandeling van angst of slaapproblemen) bijvoorbeeld diazepam, temazepam, alprazolam. Het gelijktijdige gebruik van Zubsolv en kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op slaperigheid, ademhalingsmoeilijkheden (ademhalingsdepressie) en coma en kan levensbedreigend zijn. Daarom mag het gelijktijdige gebruik alleen worden overwogen als er geen andere behandeling mogelijk is. Als uw arts toch Zubsolv met een kalmerend middel voorschrijft, dan moeten de dosis en de duur van de gelijktijdige behandeling beperkt blijven. Laat uw arts weten welke kalmerende middelen u gebruikt en houd u strikt aan de dosis die uw arts aanbeveelt. Het kan handig zijn om vrienden en familie te wijzen op de bovengenoemde tekenen en symptomen. Neem contact op met uw arts wanneer u last heeft van dergelijke symptomen.
- **Andere medicijnen die worden gebruikt om in slaap te vallen** en die worden gebruikt om ziekten te behandelen zoals angst, slapeloosheid, stuipreukingen/toevallen, pijn en andere psychische stoornissen. Door deze soorten geneesmiddelen wordt u minder alert, waardoor het gevaarlijk voor u is om te rijden en machines te bedienen. Ze kunnen ook onderdrukking van

het centrale zenuwstelsel veroorzaken, wat zeer ernstig is. Hieronder vindt u een lijst met voorbeelden van deze soorten medicijnen:

- andere medicijnen die opioïden bevatten, zoals methadon, bepaalde pijnstillers en hoestonderdrukkers
- sommige antidepressiva (voor de behandeling van depressie), zoals isocarboxazide, fenelzine, selegiline, tranylcypromine, valproaat en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) kunnen de effecten van dit medicijn versterken.
- sedatieve H₁ receptorantagonisten (voor de behandeling van allergische reacties) zoals difenhydramine en chloorfenamine
- barbituraten (gebruikt als slaap- of kalmeringsmiddel), zoals fenobarbital, secobarbital
- bewustzijnsverlagende middelen (gebruikt als slaap- of kalmeringsmiddel), zoals chloralhydraat
- clonidine (voor de behandeling van verhoogde bloeddruk) en verwante medicijnen kunnen de effecten van dit medicijn verlengen
- antiretrovirale middelen (voor de behandeling van HIV), zoals ritonavir, nelfinavir, indinavir, kunnen de effecten van dit medicijn versterken
- sommige antimycotica (voor de behandeling van schimmelinfecties), zoals ketoconazol, itraconazol en bepaalde antibiotica, kunnen het effect van dit medicijn verlengen
- sommige medicijnen kunnen het effect van dit middel verminderen. Hiertoe behoren medicijnen voor de behandeling van epilepsie (zoals carbamazepine en fenytoïne) en medicijnen voor de behandeling van tuberculose (rifampicine)

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Alcohol kan slaperigheid versterken en het risico op ademhalingsfalen vergroten wanneer dit wordt ingenomen in combinatie met dit middel. **Neem dit middel niet in met alcoholische dranken.** Niet eten of drinken totdat de tablet volledig is opgelost.

Zwangerschap en borstvoeding

De risico's van het gebruik van dit middel bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Vertel het uw arts als u zwanger bent of zwanger wilt worden. Uw arts zal beslissen of uw behandeling moet worden voortgezet met een ander geneesmiddel.

Wanneer medicijnen als dit middel tijdens de zwangerschap, met name de gevorderde zwangerschap, worden gebruikt, kunnen ontwenningssverschijnselen en ademhalingsproblemen optreden bij uw pasgeborene. Deze verschijnselen openbaren zich mogelijk enkele dagen na de geboorte.

Omdat dit middel overgaat in de moedermelk moet u stoppen met het geven van borstvoeding gedurende de tijd dat u dit middel gebruikt. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan slaperigheid veroorzaken. Dit kan vaker gebeuren in de eerste weken van uw behandeling wanneer uw dosis wordt aangepast, maar het kan ook optreden wanneer u alcohol drinkt of andere verdovende middelen inneemt in de periode dat u dit middel gebruikt. Bestuur geen voertuig, gebruik geen gereedschap of machines en voer geen gevaarlijke handelingen uit voordat u weet op welke wijze dit geneesmiddel effect heeft op u.

Zubsolv bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw behandeling wordt voorgeschreven en gecontroleerd door artsen die ervaring hebben met het behandelen van de afhankelijkheid van drugs.

Uw arts zal de voor u meest geschikte dosis bepalen. Hij kan, afhankelijk van uw reactie op het middel, uw dosis tijdens de behandeling aanpassen.

Starten met de behandeling

De aanbevolen startdosis voor volwassenen en jongeren ouder dan 15 jaar is:

- één tablet Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg per dag, of
- één tablet Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg per dag

Het is mogelijk dat u op dag 1 één extra tablet van 1,4 mg/0,36 mg of 2,9 mg/0,71 mg krijgt, afhankelijk van uw behoeften.

Er zijn andere sterktes beschikbaar om door uw arts te worden gebruikt, die zal beslissen welke de beste behandeling voor u is. Dit kan betekenen dat u een combinatie van verschillende sterktes inneemt, maar uw dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 17,2 mg buprenorfine.

De onthoudingsverschijnselen moeten duidelijk zijn voordat u uw eerste dosis van dit middel krijgt. De beoordeling van een arts om te bepalen of u klaar bent voor de behandeling zal een richtlijn zijn voor de timing van uw eerste dosis van dit middel.

- Starten met de behandeling met dit middel terwijl u afhankelijk bent van heroïne:
Als u afhankelijk bent van heroïne of van een kortwerkende opioïde, moet uw eerste dosis van dit middel worden ingenomen zodra onthoudingsverschijnselen zich openbaren, maar dit mag niet minder dan 6 uur na uw laatste gebruik van opioïden plaatsvinden.
- Starten met de behandeling met dit middel terwijl u afhankelijk bent van methadon:
Als u methadon of een langwerkende opioïde heeft gebruikt, moet de dosis methadon bij voorkeur eerst worden verminderd tot minder dan 30 mg/dag voordat u begint met de behandeling met dit middel. De eerste dosis van dit middel moet worden ingenomen zodra onthoudingsverschijnselen zich openbaren, maar dit mag niet minder dan 24 uur na uw laatste methadongebruik plaatsvinden.

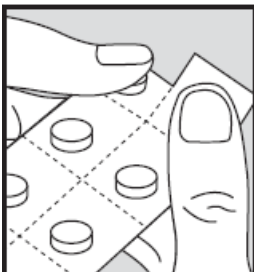
Zubsolv innemen

- Neem de dosis eenmaal per dag of zoals geadviseerd door uw arts.
- Verwijder de tablet zoals hieronder beschreven. Open de blister alleen direct voorafgaand aan het nemen van de dosis. Open de blister nooit van tevoren, omdat de tablet gevoelig voor vocht is.
- Plaats de tabletten onder de tong.
- Houd de tabletten op hun plaats onder de tong totdat ze volledig zijn opgelost.
- De tabletten niet kauwen of doorslikken, omdat het medicijn dan niet werkt en u ontwenningsverschijnselen kunt krijgen.
- Niet eten of drinken totdat de tabletten volledig zijn opgelost. Hoewel u zult merken dat de tablet grotendeels uiteenvalt binnen 40 seconden, kan het 5 tot 10 minuten duren voordat de gehele tablet uit uw mond verdwenen is.

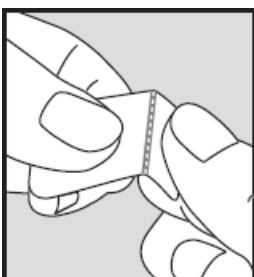
De tablet uit de blisterverpakking halen



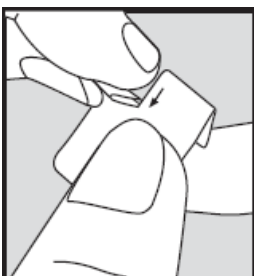
1. Duw de tablet niet door de folie heen.



2. Verwijder slechts een deel van de blisterverpakking, door het langs de geperforeerde lijn af te scheuren.



3. Vouw de folierand langs de stippellijn.



4. Afscheuren in de richting van de pijl. Als de blisterverpakking beschadigd is, gooi de tablet dan weg.

Dosisaanpassing en onderhoudstherapie

Uw arts kan de dosis naargelang uw behoeften verhogen. Raadpleeg uw arts of apotheker als u de indruk heeft dat het effect van dit middel te sterk of te zwak is voor u. De maximale dagelijkse dosis is 17,2 mg.

Na een succesvolle behandeling kunt u met uw arts afspreken om de dosis geleidelijk aan af te bouwen tot een lagere onderhoudsdosis.

Stoppen met de behandeling

Wijzig de behandeling op geen enkele manier of stop de behandeling niet zonder de toestemming van uw behandelende arts.

Afhankelijk van uw toestand zal de dosis van dit middel verder afgebouwd kunnen worden onder strikt medisch toezicht, totdat de behandeling uiteindelijk eventueel stopgezet kan worden.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u of iemand anders te veel van dit geneesmiddel inneemt, moet u onmiddellijk voor behandeling naar de spoeddienst of het ziekenhuis gaan of worden vervoerd, aangezien een **overdosis** van dit middel ernstige en levensbedreigende ademhalingsproblemen kan veroorzaken.

Verschijnselen van een overdosis zijn onder meer verzwakte en vertraagde ademhaling, een gevoel van slaperigheid, een vermindering van de grootte van de pupillen, lage bloeddruk, misselijkheid, braken en/of onduidelijke spraak.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u een dosis gemist heeft.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Wijzig de behandeling op geen enkele manier of stop de behandeling niet zonder de toestemming van uw behandelende arts. **Plotseling stoppen met de behandeling kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp als u ernstige bijwerkingen ervaart, zoals:

- zwelling van het gezicht, lippen, tong of keel waardoor u problemen kunt krijgen met slikken of ademen, ernstige netelroos/huiduitslag. Dit kunnen verschijnselen zijn van een levensbedreigende allergische reactie
- zich slaperig voelen, ongecoördineerd zijn, wazig zien, onduidelijke spraak hebben, niet goed of helder kunnen denken of veel langzamer ademen dan normaal is voor u
- ernstige vermoeidheid, jeuk waarbij uw huid of oogwit geel worden. Dit kunnen verschijnselen van leverbeschadiging zijn
- dingen zien of horen die er niet zijn (hallucinaties)

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- slapeloosheid (niet in slaap kunnen vallen)
- hoofdpijn
- verstopping, misselijkheid
- overmatig zweten
- abstinentiesyndroom (reeks verschijnselen na onthouding van drugs of geneesmiddelen)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 op de 10 gebruikers):

- griepachtige symptomen, infectie, keelpijn en pijn bij het slikken, loopneus
- angst, depressie, verminderd libido, nervositeit, abnormale gedachten
- migraine, duizeligheid, flauwvallen, meer spierspanning, tintelingen, slaperigheid
- verhoogde traanproductie (tranende ogen) of andere traanstoornis, wazig zicht
- verhoogde bloeddruk, opvliegers
- toegenomen hoest
- buikpijn, maagirritatie of andere maagklachten, diarree, winderigheid, braken
- huiduitslag, jeuk, netelroos
- rugpijn, gewrichtspijn, spierpijn, kramp in de benen (spierspasmen)
- afwijkende urine
- moeite om een erectie te krijgen of te houden
- gevoel van zwakte, pijn op de borst, koude rillingen, koorts, gevoel van algemeen ongemak,

- pijn, zwelling (van handen en voeten)
- abnormale leverfunctie, gewichtsverlies
- verwonding veroorzaakt door verlaagde alertheid of coördinatie

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- abnormale bloedtests, gezwollen klieren (lymfeklieren)
- abnormale dromen, opwinding, verlies van interesse, depersonalisatie (het gevoel niet zichzelf te zijn), afhankelijkheid van geneesmiddelen, overdreven gevoel van welzijn, vijandige gevoelens
- amnesie (geheugenstoornis), convulsie (stuipen), spraakstoornis, tremor (trillen)
- oogontsteking of -infectie, kleine pupillen
- snelle of trage hartslag, myocardinfarct (hartaanval), hartkloppingen, beklemmend gevoel op de borst
- lage bloeddruk
- astma, kortademigheid, geeuwen
- pijn en zweertjes in de mond, verkleuring van de tong
- acne, haarverlies, droge of afschilferende huid, huidknobbels
- ontsteking van de gewrichten
- eiwitten in de urine, urineweginfectie, pijnlijk of moeilijk urineren, bloed in de urine, nierstenen
- menstruele of vaginale problemen, abnormale ejaculatie
- gevoeligheid voor hitte of koude
- zonnesteek

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- verslechtering van de hersenfunctie als ernstige complicatie van leverziekte
- draaiërig gevoel
- daling van de bloeddruk bij verandering in positie vanuit zittende of liggende houding naar staande houding
- plotseling onthoudingssyndroom veroorzaakt doordat het product te snel na het gebruik van illegale opioïden wordt ingenomen, onthoudingssyndroom bij de pasgeborenen

Misbruik van dit geneesmiddel door injecteren kan onthoudingsverschijnselen, infecties, andere huidreacties en mogelijk ernstige leverproblemen veroorzaken (zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht..

Dit middel kan een doel zijn voor mensen die verkeerd gebruik maken van voorgeschreven geneesmiddelen. Bewaar dit middel op een veilige plaats ter bescherming tegen diefstal.

Bewaar de blisterverpakking op een veilige plaats.

Open de blister nooit op voorhand.

Neem dit middel niet in het bijzijn van kinderen.

Schakel onmiddellijk de spoedeisende hulpdienst in bij onopzettelijke inname of vermoeden van inname.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn buprenorfine en naloxon.

Elke Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 0,7 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,18 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Elke Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 1,4 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,36 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Elke Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 2,9 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 0,71 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

Elke Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5,7 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 1,4 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).



Elke Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 8,6 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2,1 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).





Elke 11,4 mg/2,9 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 11,4 mg buprenorfine (als hydrochloride) en 2,9 mg naloxon (als hydrochloridedihydraat).

De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, citroenzuur, natriumcitraat, microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, sucralose, levomenthol, watervrij colloïdaal silica en natriumstearylfumaat (zie rubriek 2 'Zubsolv bevat natrium').

Hoe ziet Zubsolv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zubsolv is verkrijgbaar in zes verschillende sterkten, die verschillend zijn door hun vorm en inscriptie:

Zubsolv tabletsterkte (buprenorfine/naloxon)	Zubsolv tablet beschrijving	Zubsolv tablet inscriptie	Uiterlijk
0,7 mg/0,18 mg	Een witte tot gebroken witte, ovale tablet, lengte 6,8 mm en breedte 4,0 mm	“.7” aan één kant	
1,4 mg/0,36 mg	Een witte tot gebroken witte, driehoekige tablet,	“1.4” aan één kant	

	basis 7,2 mm en hoogte 6,9 mm		
2,9 mg/0,71 mg	Een witte tot gebroken witte, D-vormige tablet, hoogte 7,3 mm en breedte 5,65 mm	“2.9” aan één kant	
5,7 mg/1,4 mg	Een witte tot gebroken witte, ronde tablet, 7 mm in diameter	“5.7” aan één kant	
8,6 mg/2,1 mg	Een witte tot gebroken witte, ruitvormige tablet, lengte 9,5 mm en breedte 8,2 mm	“8.6” aan één kant	
11,4 mg/2,9 mg	Een witte tot gebroken witte, capsulevormige tablet, lengte 10,3 mm en breedte 8,2 mm	“11.4” aan één kant	

Zubsolv is verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 7, 28 of 30 tabletten voor sublinguaal gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 751 05
Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.