

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En 0,7 mg/0,18 mg sublingual resoriblett innehåller 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,18 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

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

En 1,4 mg/0,36 mg sublingual resoriblett innehåller 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,36 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

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

En 2,9 mg/0,71 mg sublingual resoriblett innehåller 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,71 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

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

En 5,7 mg/1,4 mg sublingual resoriblett innehåller 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 1,4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

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

En 8,6 mg/2,1 mg sublingual resoriblett innehåller 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,1 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

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

En 11,4 mg/2,9 mg sublingual resoriblett innehåller 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,9 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett

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

Vita, ovala resoribletter, längd 6,8 mm och bredd 4,0 mm, märkta med "0,7" på ena sidan.

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

Vita, triangulära resoribletter, bas 7,2 mm och höjd 6,9 mm, märkta med "1,4" på ena sidan.

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

Vita, D-formade resoribletter, höjd 7,3 mm och bredd 5,65 mm, märkta med "2,9" på ena sidan.

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

Vita, runda resoribletter, 7 mm i diameter, märkta med "5,7" på ena sidan.

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

Vita, rombformade resoribletter, längd 9,5 mm och bredd 8,2 mm, märkta med "8,6" på ena sidan.

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

Vita, kapselformade resoribletter, längd 10,3 mm och bredd 8,2 mm, märkta med "11,4" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling vid opioiddrogberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Behandlingen är avsedd för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opioidberoende/missbruk.

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel eftersom olika buprenorfinläkemedel har olika biotillgänglighet. Dosen i milligram kan därför skilja sig mellan olika läkemedel. När den lämpliga dosen för ett särskilt buprenorfinläkemedel har fastställts bör detta läkemedel inte bytas ut mot ett annat.

Om en patient byter mellan läkemedel innehållande buprenorfin och läkemedel innehållande buprenorfin och naloxon kan en dosjustering vara nödvändig på grund av de potentiella skillnaderna i biotillgänglighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det rekommenderas inte att använda multipler av de tre lägre styrkorna Zubsolv som ersättning för någon av de tre högre styrkorna (t.ex. i fall där högre styrkor tillfälligt inte finns tillgängliga) (se avsnitt 5.2).

Försiktighetsåtgärder innan behandling

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska behandlingen startas med buprenorfin/naloxon först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider ska första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med

buprenorfin/naloxon bör tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymptom hos patienter som är beroende av metadon.

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Inledande behandling

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublinguallt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

Rekommenderad startdos

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är en resoriblett Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg eller en resoriblett Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg per dag. Ytterligare en resoriblett Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg eller en resoriblett Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg kan ges dag 1, beroende på den enskilda patientens behov.

Doseringsjustering och underhållsbehandling

Efter en dags inledande behandling bör dosen justeras successivt under de följande dagarna tills patienten stabiliseras till en underhållsdos, baserat på den kliniska effekten hos den enskilde patienten. Patienter bör övervakas under dositering. Dositering i steg om 1,4–5,7 mg buprenorfin baseras på upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status, och ska inte överstiga en maximal daglig engångsdos på 17,2 mg buprenorfin (t.ex. som ges som 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg eller 3 x 5,7 mg).

Styrkan 0,7 mg/0,18 mg är avsedd för att finjustera dosen till patienter, särskilt under nedtrappning av behandlingen eller vid problem med tolerabilitet under titrering.

Läkare uppmanas att ordinera en doseringsregim som avser en resoriblett dagligen där detta är möjligt, för att minimera risken för felanvändning.

Icke-daglig dosering

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 17,2 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 5,7 mg buprenorfin/dag.

Utsättning av läkemedel

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan doseringen minskas gradvis till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Tillgängligheten av sex olika resoriblettstyrkor tillåter individuell dositering och nedtrappning av dosen. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester vid baseline samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv hepatitserologi, som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt 4.5) och/eller har nedsatt leverfunktion riskerar att få en accelererande leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

De båda aktiva substanserna i Zubsoolv, buprenorfin och naloxon, metaboliseras i stor utsträckning i levern, och plasmanivåerna av både buprenorfin och naloxon var högre hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienterna ska övervakas för tecken och symptom på opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin.

Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för detta läkemedel (se avsnitt 4.4). Resoribletten ska ligga kvar under tungan tills den har lösts upp fullständigt. Patienterna bör inte svälja eller konsumera mat eller dryck tills resoribletten har lösts upp fullständigt.

Zubsoolv upplöses vanligen inom 40 sekunder men det kan ta 5 till 10 minuter innan patienten känner att resoribletten helt försvunnit ur munnen.

Om fler än en resoriblett behövs kan de tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller delirium tremens.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) för behandling av alkohol- eller opioidberoende.

4.4 Varningar och försiktighet

Felanvändning, missbruk och diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller illegala opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som

den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymptom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör läkare vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när buprenorfin ordinerar och dispenserar, såsom att undvika förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen och att genomföra uppföljningsbesök hos patienten med klinisk övervakning enligt patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Zubsolv är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i Zubsolv påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Zubsolv kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning.

Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt 4.5) eller när buprenorfin inte användes enligt ordination. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider.

Om buprenorfin administreras till vissa icke-opioidberoende individer utan tolerans mot effekterna av opioider kan potentiellt dödlig andningsdepression förekomma.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Zubsolv och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

CNS-depression

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsighet, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel) (se avsnitt 4.5).

Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till μ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom som kan vara fördröjt.

Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare, både i kliniska prövningar och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska ökning av levertransaminaser till leverskada, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzym, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska mediciner) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan avbrytande av behandling ske med försiktighet för att förhindra abstinenssymptom och för att förhindra ett återvändande till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

Påskyndande av opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt 4.2). Patienterna bör noggrant övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymptom har rapporterats.

Abstinenssymptom kan även ha samband med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon utvärderades i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom både buprenorfin och naloxon i stor utsträckning metaboliseras i levern observerades förhöjda plasmanivåer för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning efter en singeldosadministrering. Patienterna ska övervakas för tecken och symptom på plötslig opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin. Zubsolv sublinguala resoribletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Bruk hos ungdomar (15– < 18 år)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15– < 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

Byte mellan läkemedel innehållande buprenorfin

Dosen i milligram kan skilja sig mellan buprenorfinläkemedel och läkemedel som inte är direkt utbytbara. Patienter ska därför övervakas vid byte mellan olika läkemedel innehållande buprenorfin eftersom skillnader i biotillgänglighet (se avsnitt 5.2) kan vara uttalad i vissa enskilda fall. Dosjusteringar kan därför vara nödvändiga.

CYP 3A-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av buprenorfin-/naloxondosen kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt 4.5).

Allmänna varningar som är relevanta vid administrering av opioider

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller funktionsnedsatta patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zubsolv får inte tas tillsammans med:

- naltrexon och nalmeften är opioidantagonister som kan blockera den farmakologiska effekten av buprenorfin. Samadministrering under buprenorfin-/naloxonbehandling är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktionen som kan påskynda en plötslig debut av långvariga och intensiva opioidabstinenssymptom (se avsnitt 4.3).

Zubsolv ska inte tas tillsammans med:

- alkoholhaltiga drycker eller mediciner som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa

effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Zubsolv ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- benzodiazepiner: Denna kombination kan leda till dödsfall p.g.a. av andningsdepression av centralt ursprung. Doseringar måste därför begränsas och denna kombination måste undvikas i fall där det finns en risk för missbruk. Patienter bör varnas om att det är extremt farligt att självadministrera icke-ordinerade bensodiazepiner samtidigt som man tar det här läkemedlet och bör också förmanas om att endast använda bensodiazepiner samtidigt med detta läkemedel om så ordinerats av deras läkare (se avsnitt 4.4).
- serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).
- andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.
- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat C_{max} och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ca 70 % respektive 50 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Zubsolv ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.
- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av buprenorfin/naloxon hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren. Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Hos råttor har buprenorfin setts hämma mjölkproduktionen. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om naloxon/metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Amning ska därför avbrytas under behandling med Zubsolv.

Fertilitet

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 17.2 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Läkemedlet kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Patienter bör varnas för att framföra fordon eller använda farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon påverkar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symptom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporten om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Frekvenserna för nedanstående möjliga biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ej känt
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa Infektion Faryngit Rinit	Urinvägsinfektion Vaginal infektion	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Anemi Leukocytos Leukopeni Lymfadenopat Trombocytopeni	

<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet	Anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	Sömnlöshet	Ångest Depression Nedsatt libido Nervositet Onormala tankar	Onormala drömmar Agitation Apati Personlighetsförändring Läkemedelsberoende Eufori Fientlighet	Hallucination
<i>Sjukdomar i nervsystemet</i>	Huvudvärk	Migrän Yrsel Hypertoni Parestesi Sömnighet	Amnesi Hyperkinesi Anfall Talstörning Tremor	Leverencefalopati Syncope
<i>Ögon</i>		Amblyopi Sjukdomar i tårapparat	Konjunktivit Mios	
<i>Öron och balansorgan</i>				Vertigo
<i>Hjärtat</i>			Angina Pectoris Bradykardi Hjärtinfarkt Palpitation Takykardi	
<i>Blodkärl</i>		Hypertoni Vasodilatation	Hypotoni	Ortostatisk hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	Astma Dyspné Gäspningar	Bronkospasm Andningsdepression
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning Illamående	Buksmäta Diarré Dyspepsi Flatulens Kräkningar	Munsår Missfärgning av tungan	
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit Akut hepatit Gulsot Levernekros Hepatorenalt syndrom
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Svettningar	Klåda Utslag Urtikaria	Akne Alopeci Exofoliativ dermatit Torr hud Hudknutor	Angioödem
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Ryggont Artralgi Muskelspasmer Myalgi	Artrit	

<i>Njurar och urinvägar</i>		Onormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Njursten Urinretention	
<i>Reproduktionssystem och bröstvävnad</i>		Erektill dysfunktion	Amenorré Ejakulationsproblem Menorragi Metrorragi	
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringssättet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Bröstmärta Frossa Pyrexia Sjukdomskänsla Smärta Perifera ödem	Hypotermi	Abstinenssyndrom hos nyfödda
<i>Undersökningar</i>		Avvikande leverfunktionsvärden Viktminskning	Ökad mängd kreatinin i blodet	Förhöjda transaminaser
<i>Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer</i>		Skada	Värmeslag	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet. Dessa inkluderar lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, cellulit) och potentiellt allvarlig akut hepatit och andra akuta infektioner som pneumoni och endokardit (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symptom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symptom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och dödsfall. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

Hantering

Allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symptomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekten den kan ha för att häva andningssymptomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verknings tiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymptom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion. De initiala naloxondoserna kan sträcka sig upp till 2 mg och upprepas varannan till var tredje minut. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion. Diagnosen opioidrelaterad toxicitet bör omprövas om patienten fortfarande inte svarar efter att sammanlagt 10 mg naloxon har administrerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd. ATC-kod: N07BC51.

Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till μ och κ (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till μ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till μ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguellt i normala doser till patienter som går genom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras peroralt eller sublinguellt i normala doser till patienter som går genom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Zubsoolv dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

Klinisk effekt

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårs-studie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växlades de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationsresoribletten. Försökspersonerna besökte kliniken dagligen (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. Ta hem-doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ($p < 0,0001$) och buprenorfin jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till underhållsdos vid dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Zubsolv upplöses vanligen inom 40 sekunder, men det kan ta 5 till 10 minuter för patienten känner att resoribletten helt försvunnit ur munnen.

Zubsolv sublinguala resoribletter har högre biotillgänglighet än konventionella sublinguala resoribletter. Dosen i milligram kan därför skilja sig mellan läkemedel. Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

I jämförande biotillgänglighetsstudier visade Zubsolv 11,4/2,9 mg motsvarande buprenorfinexponering för 16/4 mg (2 x 8/2 mg) buprenorfin/naloxon som administrerades som konventionella sublinguala resoribletter. Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg visade dock 20 % lägre buprenorfinexponering för 2 x 2/0,5 mg buprenorfin/naloxon, som administrerades som konventionella sublinguala resoribletter. Naloxonexponering var inte högre från Zubsolv vid någon av de testade dosnivåerna.

Buprenorfin

Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

För de tre lägre tillgängliga dosstyrkorna (2,9/0,71, 1,4/0,36 och 0,7/0,18 mg) förekommer små avvikelser för såväl buprenorfins exponeringsparametrar för dosproportionalitet som avvikelser från strikt kompositionsproportionalitet i jämförelse med de tre högre tillgängliga dosstyrkor. Multipler av de tre lägsta tillgängliga doserna Zubsolv ska därför inte användas som ersättning för någon av de tre högre tillgängliga doserna Zubsolv.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både C_{max} och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos, även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distribueringsfas (med en halveringstid för distribuering på 2 till 5 timmar).

Biotransformation och elimination

Buprenorfin metaboliseras genom 14-N-dealkylering och glukuronkonjugering av modersubstansen och den dealkylerade metaboliten. Kliniska data bekräftar att CYP3A4 är ansvarig för N-dealkylering av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin är en μ -opioidagonist med svag egenaktivitet.

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid från plasma på 32 timmar.

Buprenorfin elimineras i fekalier genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna (70 %), och resten elimineras via urinen.

Naloxon

Absorption och distribution

Efter intravenös administrering distribueras naloxon snabbt (halveringstid för distribution är ca 4 minuter). Efter peroral administrering är naloxon knappt mätbar i plasma. Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationen av naloxon låg och sjunker snabbt.

Biotransformation

Läkemedlet metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering och utsöndras via urinen. Naloxon har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 1,2 timmar.

Särskilda populationer

Äldre

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfins/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion, men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon utvärderades i en studie efter marknadsintroduktion.

Tabell 2 sammanfattar resultaten från en klinisk prövning där exponeringen efter en singeldos buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett bestämdes hos friska försökspersoner och hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Tabell 2: Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering (relativ förändring jämfört med friska försökspersoner)

PK-parameter	Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (n = 9)	Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) (n = 8)	Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-faldig ökning	1,1-faldig ökning	1,7-faldig ökning
AUC _{last}	Liknande kontroll	1,6-faldig ökning	2,8-faldig ökning
Naloxon			
C _{max}	Liknande kontroll	2,7-faldig ökning	11,3-faldig ökning
AUC _{last}	0,2-faldig minskning	3,2-faldig ökning	14,0-faldig ökning

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ca 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos råttor) toxicitetsstudier på djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i en bakteriell mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i en cytogenetisk in vitro-test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos råtta.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryoletalitet förekom hos råtta vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m² basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret. Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råtta eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin tillsammans med föda till råtta vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ca 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 17,2 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råtta) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råtta med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en Zubsolevkivalent human daglig buprenorfindos om 11,4 mg sublinguallt beräknad på mg/m² basis. Statistiskt signifikanta ökning av incidensen för godartat testikulärt interstitiellt (Leydig's) celladenom observerades i alla doseringsgrupperna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Vattenfri citronsyra
Natriumcitrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Sukralos
Levomentol
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

0,7 mg/0,18 mg

2 år

1,4 mg/0,36 mg

4 år

2,9 mg/0,71 mg

30 månader

5,7 mg/1,4 mg

4 år

8,6 mg/2,1 mg

3 år

11,4 mg/2,9 mg

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/OPA/Al/PVC//Al/PET/barnskyddande blisterkort.

Förpackningar med 7 (1 x 7) resoribletter.

Förpackningar med 28 (4 x 7) resoribletter.

Förpackningar med 30 (3 x 10) resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 november 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 751 05
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 0,7 mg / 0,18 mg STYRKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 sublingual resoriblett innehåller 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,18 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter
30 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 0,7 mg / 0,18 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vik här
Riv här

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 1,4 mg / 0,36 mg STYRKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 sublingual resoriblett innehåller 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,36 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter
30 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 1,4 mg / 0,36 mgSTYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vik här
Riv här

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 2,9 mg / 0,71 mg STYRKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zubsolv 2,9 mg/ 0,71 mg mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 sublingual resoriblett innehåller 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,71 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter
30 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 2,9 mg / 0,71 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vik här
Riv här

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 5,7 mg / 1,4 mg STYRKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 sublingual resoriblett innehåller 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 1,4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter
30 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 5,7 mg / 1,4 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vik här
Riv här

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 8,6 mg / 2,1 mg STYRKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 sublingual resoriblett innehåller 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,1 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter
30 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 8,6 mg / 2,1 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vik här
Riv här

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 11,4 mg / 2,9 mg STYRKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 sublingual resoriblett innehåller 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,9 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 sublinguala resoribletter
28 sublinguala resoribletter
30 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får ej sväljas.
Håll resoribletten under tungan till dess att den lösts upp.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Zubsolv är inte utbytbar mot andra buprenorfinläkemedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

FÖRPACKNING MED 7, 28, och 30 RESORIBLETTER 11,4 mg / 2,9 mg STYRKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguala resoribletter
buprenorfin/naloxon

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orexo AB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Vik här
Riv här

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

buprenorfin/naloxon

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zubsolv är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zubsolv
3. Hur du tar Zubsolv
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zubsolv ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zubsolv är och vad det används för

Zubsolv innehåller de aktiva substanserna buprenorfin och naloxon. Zubsolv används för att behandla drogmissbrukare som är beroende av opioiddroger (narkotika), som heroin eller morfin, som har gett sitt medgivande till att behandlas för sitt missbruk. Behandling med Zubsolv är avsedd för vuxna och ungdomar över 15 år, som även får medicinskt, socialt och psykologiskt stöd.

Hur Zubsolv verkar

Resoribletten innehåller buprenorfin som ger den behandlande effekten av opioid (narkotika)-beroende. Den innehåller också naloxon, som används för att förhindra intravenöst missbruk av produkten.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zubsolv

Ta inte Zubsolv om du:

- är allergisk mot buprenorfin, naloxon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har **allvarliga andningsproblem**
- har **allvarliga leverproblem**
- är berusad av alkohol eller har skakningar, svettningar, ångest, förvirring eller hallucinationer orsakade av alkohol
- tar naltrexon eller nalmefen för behandling av alkohol eller opioidberoende.

Varningar och försiktighet

- **Missbruk och felaktig användning**

Om Zubsolv används på fel sätt, t.ex. genom injektion i en ven (intravenös användning) kan allvarliga fall av infektioner med potentiellt dödlig utgång inträffa.

Detta läkemedel kan vara begärligt för personer som missbrukar receptbelagda läkemedel, och bör förvaras på ett säkert ställe för att skydda det mot stöld. Ge inte detta läkemedel till någon annan. Det kan orsaka dödsfall eller på annat sätt skada dem.

- **Andningsproblem** (se även ”Ta inte Zubsolv” ovan)

Några personer har dött av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas) på grund av felanvändning av detta läkemedel eller att de tagit det i kombination med andra medel som orsakar nedsättning av centrala nervsystemet, såsom alkohol, bensodiazepiner (lugnande läkemedel), eller andra opioider.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter som har andningsproblem.

Detta läkemedel kan orsaka allvarlig, eventuellt livshotande, andningsförlamning (nedsatt förmåga att andas) hos barn och personer som inte har ett opioidberoende.

- **Dåsighet**

Detta läkemedel kan orsaka dåsighet, speciellt när det tas tillsammans med alkohol eller andra läkemedel som orsakar nedsättning av centrala nervsystemet (såsom lugnande medel, eller sömnmedel).

- **Beroende**

Detta läkemedel kan vara beroendeframkallande.

- **Leverskada**

Leverskador har rapporterats i samband med användning av buprenorfin/naloxon, särskilt när läkemedlet använts felaktigt. Dessa leverskador kan också bero på virusinfektioner (kronisk hepatit C), alkoholmissbruk, anorexi eller användning av andra läkemedel som kan skada levern. Regelbundna blodprover kan utföras av din läkare för att övervaka ditt levertillstånd. **Tala om för läkaren om du har några leverproblem innan du börjar behandlingen med Zubsolv.**

- **Abstinenssymptom**

Detta läkemedel kan orsaka abstinenssymptom om du tar det tidigare än sex timmar efter att du använt en kortverkande opioid (t.ex. morfin, heroin) eller tidigare än 24 timmar efter att du använt en långverkande opioid såsom metadon.

Zubsolv kan även orsaka abstinenssymptom om du plötsligt slutar att ta det.

- **Blodtryck**

Detta läkemedel kan göra att blodtrycket sjunker plötsligt, vilket leder till att du känner dig yr om du reser dig upp hastigt från sittande eller liggande ställning.

- **Barn och ungdomar**

Läkaren kan komma att följa upp dig mer noggrant om du är under 18 år. Detta läkemedel får inte tas av personer under 15 år.

- **Diagnos av orelaterade medicinska tillstånd**

Detta läkemedel kan dölja smärtsymptom som är tecken på vissa sjukdomar. Kom ihåg att meddela läkaren att du tar detta läkemedel.

Tala med läkare innan du tar Zubsolv om du:

- har en depression eller andra tillstånd som behandlas med antidepressiva läkemedel. Om dessa läkemedel används tillsammans med Zubsolv kan detta leda till serotonergt syndrom, ett tillstånd som kan vara livshotande (se ”Andra läkemedel och Zubsolv”).
- har njurproblem
- nyligen har drabbats av en huvudskada eller hjärnsjukdom
- har lågt blodtryck, förstörd prostatakörtel eller svårigheter att kissa på grund av förträngning i urinröret
- har underaktiv sköldkörtel som kan orsaka trötthet eller viktökning
- har försämrad binjurefunktion (t.ex. Addisons sjukdom)
- har problem med gallvägarna (t.ex. gallblåsan, gallgången)
- är äldre
- har fysisk eller mental svaghet

Andra läkemedel och Zubsolv

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan förstärka biverkningarna av Zubsolv och kan i vissa fall orsaka mycket allvarliga reaktioner. Ta inga andra läkemedel samtidigt som du tar Zubsolv utan att först tala med läkaren, särskilt:

- antidepressiva läkemedel som **moklobemid, tranlycypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin eller trimipramin**. Dessa läkemedel kan påverka eller påverkas av Zubsolv och du kan få symtom som ofrivilliga rytmiska muskelryckningar, även i de muskler som styr ögonens rörelser, upprördhet, hallucinationer, koma, kraftig svettning, darrningar, förstärkta reflexer, spända muskler och kroppstemperatur över 38 °C. Kontakta läkaren om du får sådana symtom.
- **Naltrexon och nalmefen** (läkemedel för behandling av beroende), eftersom de kan motverka de terapeutiska effekterna av Zubsolv. De får inte tas tillsammans med behandling av Zubsolv eftersom du kan uppleva ett plötsligt utbrott av långvariga och intensiva abstinensbesvär.
- **Bensodiazepiner** (används för att behandla ångest eller sömnstörningar) såsom diazepam, temazepam och alprazolam. Läkaren kommer att förskriva korrekt dos åt dig. **Om du tar fel dos bensodiazepiner kan detta orsaka dödsfall på grund av andningsdepression (allvarliga svårigheter att andas).**
- **Andra läkemedel som kan få dig att känna dig sömnig** och som används för att behandla sjukdomar såsom ångest, sömnlöshet, kramper/anfall, smärta och andra psykiska sjukdomar. Dessa typer av läkemedel minskar din vakenhetsnivå, vilket kan göra det riskfyllt att framföra fordon och använda maskiner. De kan även orsaka nedsättning av centrala nervsystemet, vilket är mycket allvarligt. Nedan finns en lista över exempel på dessa typer av läkemedel:
 - andra läkemedel som innehåller opioider, såsom metadon, vissa smärtstillande läkemedel eller hostdämpande läkemedel
 - vissa antidepressiva läkemedel (som används för att behandla depression) såsom isokarboxazid, fenelzin, selegilin, tranlycypromin, valproat och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan förstärka effekten av detta läkemedel
 - sedativa H₁-receptorantagonister (som används för att behandla allergiska reaktioner) såsom difenhydramin och klorfenamin
 - barbiturater (som används för att framkalla sömn eller ge lugnande effekt) såsom fenobarbital och sekobarbital
 - lugnande läkemedel (som används för att framkalla sömn eller ge lugnande effekt) såsom kloralhydrat
 - klonidin (som används för att behandla högt blodtryck) och relaterade läkemedel kan förlänga effekterna av detta läkemedel
- antiretrovirala läkemedel (som används för att behandla hiv) såsom ritonavir, nelfinavir och indinavir, kan förlänga effekten av detta läkemedel
- vissa svamppläkemedel (används för att behandla svampinfektioner) såsom ketokonazol, itrakonazol och vissa antibiotika kan förlänga effekterna av detta läkemedel

- vissa läkemedel kan minska effekten av Zubsolv. Det är bland annat läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. karbamazepin och fenytoin), och läkemedel för behandling av tuberkulos (rifampicin).

Zubsolv med mat, dryck och alkohol

Alkohol kan öka dåsigheten och öka risken för andningsdepression, om det används tillsammans med Zubsolv. **Ta inte Zubsolv tillsammans med alkohol.** Svälj inte eller intag inte mat eller dryck av något slag innan resoribletten har lösts upp fullständigt.

Graviditet och amning

Riskerna för gravida kvinnor att använda Zubsolv är inte kända. Informera läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid. Läkaren kommer att bestämma om din behandling bör fortsätta med ett annat läkemedel.

Om läkemedel som Zubsolv tas under graviditet, särskilt under framskriden graviditet, kan de orsaka abstinenssymptom och dessutom andningsproblem hos det nyfödda barnet. Dessa problem kan uppstå flera dagar efter födseln.

Amma inte medan du tar det här läkemedlet, eftersom Zubsolv passerar över i bröstmjölk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Zubsolv kan orsaka dåsighet. Det kan ske oftare under de första veckorna av behandlingen, när din dos ändras, men det kan också hända om du dricker alkohol eller tar andra lugnande medel samtidigt som du tar Zubsolv. Kör inte, använd inte verktyg eller maskiner och utför inte farliga aktiviteter innan du vet hur detta läkemedel påverkar dig.

3. Hur du tar Zubsolv

Din behandling ordineras och övervakas av läkare som har erfarenhet av behandling av drogmissbruk.

Läkaren kommer att bestämma vilken dos som passar dig bäst. Under din behandling kan läkaren justera dosen beroende på hur du reagerar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Inledande behandling

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är:

- en resoriblett Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg varje dag eller
- en resoriblett Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg varje dag.

Ytterligare en resoriblett Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg kan ges på Dag 1, beroende på ditt behov.

Det finns andra styrkor tillgängliga för användning. Läkaren avgör vilken behandling som är den bästa för dig. Detta kan innebära att du får ta en kombination av olika styrkor, men din dagliga dos ska inte överstiga 17,2 mg buprenorfin.

Tydliga tecken på abstinens ska vara uppenbara innan du tar första dosen av Zubsolv. Läkarens bedömning av hur redo du är för behandling, avgör när du ska få den första dosen med Zubsolv.

- Inledande behandling med Zubsolv under heroinberoende:

Om du är beroende av heroin eller en kortverkande opioid, bör din första dos av Zubsolv tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 6 timmar efter att du senast använde opioider.

- Inledande behandling med Zubsolv under metadonberoende:
Om du har tagit metadon eller en långverkande opioid, bör dosen av metadon helst minskas till under 30 mg/dag innan behandling med Zubsolv påbörjas. Den första dosen av Zubsolv tas när tecken på abstinens uppstår, men inte tidigare än 24 timmar efter att du senast använde metadon.

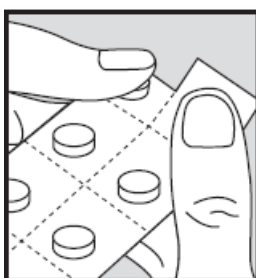
Hur du tar Zubsolv

- Ta dosen en gång per dag eller enligt vad som rekommenderas av din läkare.
- Ta ut resoribletterna ur blisteret så som beskrivs nedan. Öppna endast blisteret precis innan du ska ta dosen. Öppna aldrig blisteret i förväg eftersom resoribletten är fuktkänslig.
- Lägg resoribletterna under tungan.
- Håll resoribletterna på plats under tungan tills de är helt upplösta.
- Du får inte tugga eller svälja resoribletterna. Läkemedlet kommer då inte fungera, och det kan leda till abstinenssymptom.
- Du får inte äta eller dricka något förrän resoribletterna har lösts upp helt. Även om du kanske märker att det mesta av resoribletten löses upp inom 40 sekunder, kan det ta 5 till 10 minuter för hela resoribletten att försvinna från munnen.

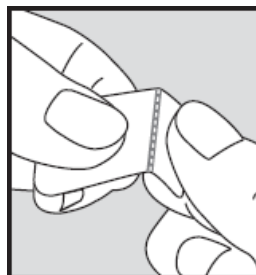
Gör så här för att ta ut resoribletten ur blisterkartan



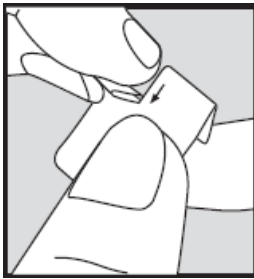
1. Tryck inte ut resoribletten genom folien.



2. Ta bort en ruta av blisterkartan, genom att dra längs den perforerade linjen.



3. Vik kartan längs den prickade linjen.



4. Dra bort folien i pilens riktning. Om blisterkartan är skadad, kasta resoribletten.

Dosjustering och underhållsbehandling

Läkaren kan öka dosen av Zubsolv enligt dina behov. Tala med läkaren eller apotekspersonal om du tycker att effekten av Zubsolv är för stark eller för svag. Den maximala dagliga dosen är 17,2 mg.

Efter en period av framgångsrik behandling kan du komma överens med läkaren om att gradvis minska dosen till en lägre underhållsdos.

Avslutning av behandlingen

Ändra inte på behandlingen på något sätt, och avbryt inte behandlingen utan samtycke från den läkare som behandlar dig.

Beroende på ditt tillstånd, kan man fortsätta att minska dosen av Zubsolv under noggrann medicinsk övervakning, tills den eventuellt kan avslutas helt.

Om du har tagit för stor mängd av Zubsolv

Om du eller någon annan tar för stor mängd av detta läkemedel, måste du omedelbart ta dig till eller tas till en akutmottagning eller sjukhus för behandling, eftersom överdosering med Zubsolv kan orsaka allvarliga och livshotande andningsproblem.

Symptom på överdosering kan inkludera långsammare och svagare andning än normalt, att du känner dig mer sömning än normalt, minskning av pupillernas storlek, lågt blodtryck, sjukdomskänsla, kräkningar och/eller sluddrigt tal.

Om du har glömt att ta Zubsolv

Berätta för läkaren så snart som möjligt om du missar en dos.

Om du slutar att ta Zubsolv

Ändra inte behandlingen på något sätt och avbryt inte behandlingen utan samtycke från den läkare som behandlar dig. **Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till abstinenssymptom.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Meddela genast läkare eller sök akutvård om du upplever biverkningar såsom:

- uppsvällt ansikte, läppar, tunga eller hals, som kan göra det svårt att svälja eller andas, allvarliga utslag/nässelutslag. Dessa kan vara tecken på en livshotande allergisk reaktion
- känsla av sömning och klumpighet, dimsyn, sluddrigt tal, svårigheter att tänka klart eller att andningen blir mycket långsammare än vad som är normalt för dig
- svår trötthet, klåda med gulfärgning av hud eller ögon. Dessa kan vara symptom på leverskada.
- att man ser eller hör saker som inte finns (hallucinationer).

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- sömnlöshet (oförmåga att sova)
- huvudvärk
- förstoppning, illamående

- kraftig svettning
- drogabstinenssyndrom.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- influensaliknande symptom, infektion, halsont och ont att svälja, rinnande näsa
- ångest, depression, minskad sexlust, nervositet, onormala tankar
- migrän, yrsel, svimning, ökade muskelspänningar, stickande känsla i huden, dåsighet
- ökat tårflöde (rinnande ögon) eller annan rubbning i tårflödet
- förhöjt blodtryck, värmevallningar
- ökad hosta
- magsmärta, orolig mage eller andra magbesvär, diarré, gaser, kräkningar.
- utslag, klåda, nässelutslag
- ryggvärk, ledvärk, muskelsmärta, benkramp (muskelspasmer)
- urinbesvär
- svårigheter att få eller behålla en erektion
- svaghet, bröstsmärta, frossa, feber, känsla av allmänt obehag, smärta, svullnad (händer och fötter)
- onormal leverfunktion, viktminskning
- skada vid olycksfall på grund av sänkt medvetandegrad eller koordination.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- avvikande blodprover, svullna körtlar (lymfknutor)
- onormala drömmar, upprördhet (agitation), ointresse, personlighetsförändring (inte känna sig som sig själv), läkemedelsberoende, överdriven känsla av välbefinnande, känslor av fientlighet
- minnesförlust (minnesstörning), krampanfall, talsvårigheter, darrningar
- ögoninflammation eller ögoninfektion, liten pupillstorlek
- snabba eller långsamma hjärtslag, hjärtinfarkt (hjärtattack), hjärtklappning, tryck över bröstet
- lågt blodtryck
- astma, andfåddhet, gäspningar
- smärta och sår i munnen, missfärgning av tungan
- akne, håravfall, torr eller fjällande hud, hudknöl
- ledinflammation
- protein i urinen, urinvägsinfektion, svårigheter att kissa, smärta när du kissar blod i urinen, njursten
- menstruella eller vaginala problem, onormal ejakulation (sädesuttömning)
- känslighet för värme eller kyla
- värmeslag.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- försämring av hjärnans funktion, som är en allvarlig komplikation vid leversjukdom
- känsla av att allt snurrar
- blodtrycksfall vid ändring av läge från sittande eller liggande till stående
- plötsligt abstinenssyndrom som orsakats av att läkemedlet tagits för tidigt efter användning av otillåtna opioider, drogabstinenssyndrom hos nyfödda.

Felanvändning av detta läkemedel genom injektion kan orsaka abstinenssymptom, infektioner, andra hudreaktioner och potentiellt allvarliga leverproblem (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zubsolv ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

Zubsolv kan vara begärligt för personer som missbrukar receptbelagda läkemedel. Förvara detta läkemedel på en säker plats, för att skydda det från stöld.

Förvara blistret säkert.

Öppna aldrig blistret i förväg.

Ta inte detta läkemedel framför barn.

Vid oavsiktligt intag eller misstanke om intag ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är buprenorfin och naloxon.

En 0,7 mg/0,18 mg sublingual resoriblett innehåller 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,18 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

En 1,4 mg/0,36 mg sublingual resoriblett innehåller 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,36 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

En 2,9 mg/0,71 mg sublingual resoriblett innehåller 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,71 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

En 5,7 mg/1,4 mg sublingual resoriblett innehåller 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 1,4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).







En 8,6 mg/2,1 mg sublingual resoriblett innehåller 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,1 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

En 11,4 mg/2,9 mg sublingual resoriblett innehåller 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,9 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Övriga innehållsämnen är manitol, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, sukralos, levomentol, kolloidal vattenfri kiseldioxid och natriumstearylfumarat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zubsolv sublinguala resoribletter finns i sex olika styrkor, som skiljs åt genom dess form och prägling:

Zubsolv resoriblettstyrka (buprenorfin/naloxon)	Beskrivning av Zubsolv- resoriblett	Prägling av Zubsolv resoriblett	Utseende
0,7 mg/0,18 mg	Vit, oval resoriblett, längd 6,8 mm och bredd 4,0 mm	”7” på ena sidan	
1,4 mg/0,36 mg	Vit, triangelformad resoriblett, bas 7,2 mm och höjd 6,9 mm	”1.4” på ena sidan	
2,9 mg/0,71 mg	Vit, D-formad resoriblett, höjd 7,3 mm och bredd 5,65 mm	”2.9” på ena sidan	
5,7 mg/1,4 mg	Vit, rund resoriblett, 7 mm i diameter	”5.7” på ena sidan	
8,6 mg/2,1 mg	Vit, rombformad resoriblett, längd 9,5 mm och bredd 8,2 mm	”8.6” på ena sidan	
11,4 mg/2,9 mg	Vit, kapselformad resoriblett, längd 10,3 mm och bredd 8,2 mm	”11.4” på ena sidan	

Alla styrkor kommer att vara tillgängliga i förpackningar om 7, 28, och 30 resoribletter i blisterkartor av aluminium.

Eventuellt kommer inte alla styrkor och förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Orexo AB
Box 303
751 05 Uppsala
Sverige

Tillverkare

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 751 05
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.