

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg keelealused tabletid

Üks 0,7 mg/0,18 mg keelealune tablett sisaldab 0,7 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,18 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg keelealused tabletid

Üks 1,4 mg/0,36 mg keelealune tablett sisaldab 1,4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,36 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg keelealused tabletid

Üks 2,9 mg/0,71 mg keelealune tablett sisaldab 2,9 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,71 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg keelealused tabletid

Üks 5,7 mg/1,4 mg keelealune tablett sisaldab 5,7 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 1,4 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg keelealused tabletid

Üks 8,6 mg/2,1 mg keelealune tablett sisaldab 8,6 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2,1 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg keelealused tabletid

Üks 11,4 mg/2,9 mg keelealune tablett sisaldab 11,4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2,9 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Keelealune tablett

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg keelealused tabletid

Valged ovaalsed tabletid pikkusega 6,8 mm ja laiusel 4,0 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „.7“.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg keelealused tabletid

Valged kolmnurksed tabletid, kolmnurga alusega 7,2 mm ja kõrgusega 6,9 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „1.4“.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg keelealused tabletid

Valged D-kujulised tabletid kõrgusega 7,3 mm ja laiusega 5,65 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „2.9“.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg keelealused tabletid

Valged ümmargused tabletid läbimõõduga 7 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „5.7“.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg keelealused tabletid

Valged rombikujulised tabletid pikkusega 9,5 mm ja laiusega 8,2 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „8.6“.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg keelealused tabletid

Valged kapslikujulised tabletid pikkusega 10,3 mm ja laiusega 8,2 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „11.4“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opioidisõltuvuse asendusravi meditsiinilise jälgimise, sotsiaalse ja psühholoogilise abi raames. Naloksoon on lisatud intravenoosse väärkasutamise takistamiseks. Zubsolv on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel ja üle 15-aastastele noorukitel, kes on andnud nõusoleku sõltuvuse raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma opioidisõltuvuse ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Zubsolv ei ole asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega, kuna erinevatel buprenorfiini sisaldavatel ravimpreparaatidel on erinev biosaadavus. Seega võib annus mg-des erinevate ravimite puhul olla erinev. Kui konkreetse buprenorfiini sisaldava ravimpreparaadi puhul on patsiendi jaoks kindlaks tehtud sobiv annus, siis ei tohi seda ravimpreparaati mõne teise ravimiga asendada.

Kui patsient on üle viidud ühelt buprenorfiini või buprenorfiini ja naloksooni sisaldavalt ravimpreparaadilt teisele, võib biosaadavuse võimalike erinevuste tõttu vajalikuks osutuda annuse kohandamine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kolme suurema annusega ravimvormi asendamiseks (näiteks juhtudel, kus suurema annusega ravimvormid ei ole ajutiselt kättesaadavad) ei ole soovitatav kasutada Zubsolv'i kolme madalama annuse mitmekordistamist (vt lõik 5.2).

Vajalikud ettevaatusabinõud enne ravi alustamist

Enne ravi alustamist tuleb hinnata opioidisõltuvuse liiki (st pika- või lühitoimeline opioid), viimasest opioidide kasutamisest möödunud aega ning opioidisõltuvuse astet. Tugevate ärajätunähtude ärahoidmiseks tuleb ravi buprenorfiini/naloksooniga või buprenorfiiniga alustada üksnes siis, kui esinevad objektiivsed ning selged ärajätunähud (tõendab nt kerge või mõõdukas ärajätuskoor valideeritud kliinilise opioidivõrutuse skaalal - *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS).

- Heroiinist või lühitoimelistest opioididest sõltuvatele patsientidele peab esimene annus buprenorfiini/naloksooni manustada ärajätunähtude ilmnemisel, kuid mitte vähem kui 6 tundi pärast viimast opioidide kasutamist.

- Metadooniga ravitavatel patsientidel peab metadooni annust vähendada kuni maksimaalselt 30 mg-ni ööpäevas enne ravi alustamist buprenorfiini/naloksooniga. Ravi alustamisel buprenorfiini/naloksooniga tuleb arvesse võtta metadooni pikka poolväärtusaega. Buprenorfiini/naloksooni esimene annus tuleb manustada üksnes ärajätunähtude ilmnemisel, kuid mitte varem kui 24 tundi pärast viimast metadooni kasutamist. Buprenorfiin võib esile kutsuda ärajätunähud metadoonist sõltuvatel patsientidel.

Annustamine

Ravi alustamine (induktsioon)

Soovitav algannus täiskasvanutele ning üle 15-aastastele noorukitele on 1,4 mg/0,36 mg või 2,9 mg/0,71 mg Zubsolv'i ööpäevas. Esimesel päeval võib olla vajalik täiendav Zubsolv'i annus 1,4 mg/0,36 mg või 2,9 mg/0,71 mg, sõltuvalt patsiendi individuaalsest vajadusest.

Ravi alguses on soovitatav manustamine igapäevase järelevalve all, et tagada annuse õige manustamine keele alla ning jälgida patsientide reaktsiooni ravile, et annust efektiivselt tiitrida vastavalt kliinilisele toimele.

Annuse kohandamine ning säilitusravi

Pärast ravi alustamist 1. päeval tuleb patsient tiitrimise teel kiiresti stabiliseerida piisava säilitusannusega, et saavutada annus, mis hoiab patsienti ravil ja supresseerib opioidi ärajätunähte, lähtudes patsiendi kliinilise ning psühholoogilise seisundi uuesti hindamisest. Maksimaalne ühekordne ööpäevane annus ei tohi ületada 17,2 mg (manustatuna nt 11,4+5,7 mg, 2 x 8,6 mg või 3 x 5,7 mg).

Säilitusravi ajal võib osutada vajalikuks patsienti olenevalt patsiendi vajaduste muutumisest perioodiliselt uuesti stabiliseerida uue säilitusannusega.

0,7 mg/0,18 mg tugevus on ette nähtud annuste täpsemaks kohandamiseks patsientidele, eeskätt ravi katkestamise ajal või kui tiitrimise ajal esineb probleeme ravimi taluvusega.

Arstidel on soovitatav määrata võimalusel ravirežiimiks üks tablett ööpäevas, et minimeerida raviskeemist kõrvalekaldumise riski.

Manustamine harvem kui üks kord ööpäevas

Pärast rahuldava stabiilse annuse saavutamist võib vähendada Zubsolv'i manustamise sagedust nii, et ülepäeviti manustatakse kahekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus. Mõnel patsiendil võib pärast rahuldava stabiilse annuse saavutamist vähendada manustamise sageduse 3 korrani nädalas (nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel: esmaspäeval ja kolmapäeval manustatav annus peab olema kahekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus ja reedel kolmekordne individuaalselt tiitritud ööpäevane annus, ilma ravimit vahepealsetel päevadel manustamata). Siiski ei tohi ühelgi päeval manustatud buprenorfiini annus ületada 17,2 mg. Patsientide puhul, kes vajavad tiitritud annust > 5,7 mg buprenorfiini ööpäevas, ei pruugi nimetatud režiim olla sobilik.

Ravi lõpetamine

Pärast seisundi stabiliseerumist rahuldaval tasemel võib patsiendi nõusolekul annust järk-järgult vähendada kuni väiksema säilitusannuseni ning mõnel soodsal juhul võib ravi lõpetada. Kuue erineva tugevusega tableti saadavalolek toetab individuaalse annuse tiitrimist ning aeglast vähendamist. Ravi lõpetamise järgselt tuleb patsiente jälgida võimalike tagasilanguste tõttu.

Patsientide erirühmad

Eakad

Buprenorfiini/naloksooni ohutus ja efektiivsus üle 65-aastastel eakatel patsientidel ei ole tõestatud. Soovitusi annustamiseks ei saa anda.

Maksakahjustus

Kuna buprenorfiini/naloksooni farmakokineetika maksakahjustusega patsientidel võib olla

muutunud, on kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel soovitatav kasutada väiksemaid algannuseid ning olla ettevaatlik annuse tiitrimisel (vt lõik 5.2). Buprenorfiin/naloksoon on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Buprenorfiini/naloksooni annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) annustamisel soovitatakse olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Buprenorfiini/naloksooni ohutus ja efektiivsus alla 15-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Arstid peavad patsiente hoiatama, et ainus efektiivne ja ohutu viis seda ravimit võtta on manustamine keele alla (vt lõik 4.4). Tablett asetatakse keele alla, kus see peab täielikult lahustuma. Patsiendid ei tohi tabletti alla neelata, süüa ega juua enne, kui tablett on täielikult lahustunud.

Zubsolv lahustub tavaliselt 40 sekundi jooksul, kuid võib kuluda 5 kuni 10 minutit, et patsient tunneks tableti täielikku kadumist suust.

Kui on vaja võtta rohkem kui üks tablett, võib need manustada korraga või jagada kaheks osaks; teine osa tuleb manustada kohe, kui esimene on lahustunud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske hingamispuudulikkus.

Raske maksakahjustus.

Äge alkoholism või *delirium tremens*.

Samaaegne ravi opioidide antagonistidega (naltreksoon, nalmefeen) alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Väärkasutamine, kuritarvitamine ja raviskeemist kõrvalekaldumine

Buprenorfiini võidakse sarnaselt teistele legaalsetele või ebaseaduslikele opioididele väärkasutada või kuritarvitada. Opioidide väärkasutajate ja kuritarvitajate riskideks on näiteks üleannustamine, vere teel levivate viirus- või lokaalsete ja süsteemsete infektsioonide levik, hingamise depressioon ja maksakahjustus. Buprenorfiini väärkasutamine kellegi teise kui selleks ette nähtud patsiendi poolt võib põhjustada uute, primaarse sõltuvusainena buprenorfiini kasutavate sõltlaste teket. See võib juhtuda, kui patsient jagab ravimit illegaalseks kasutamiseks või kui ravimit ei säilitata varguste eest kaitstult.

Suboptimaalne ravi buprenorfiini/naloksooniga võib põhjustada patsiendipoolset väärkasutamist, viies üleannustamise või ravi katkestamiseni. Patsient, kes saab vajalikust väiksemaid buprenorfiini/naloksooni annuseid, võib ise jätkuvalt leevendada kontrollimatuid ärajätusümptomeid, manustades ise opioide, alkoholi või teisi rahustavaid aineid, nt bensodiasepiine.

Väärkasutamise, kuritarvitamise ning kõrvalekaldumise riski minimeerimiseks peab buprenorfiini väljakirjutamisel ning väljastamisel rakendama sobivaid ettevaatusabinõusid, nagu korduvretseptide väljastamise vältimine ravi varajases faasis ning patsientide kontrollvisiitide korraldamine koos kliinilise jälgimisega viisil, mis vastab patsiendi vajadustele.

Buprenorfiini ja naloksooni kombinatsioon Zubsolv'is on mõeldud buprenorfiini väärkasutamise ning kuritarvitamise vältimiseks. Zubsolv'i intravenoosne või intranasaalne väärkasutamine on eeldatavasti vähem tõenäoline kui ainult buprenorfiini puhul, kuna Zubsolv'is olev naloksoon võib põhjustada herooinist, metadoonist või teistest opioididide agonistidest sõltuvatel isikutel tugevaid ärajätunähte.

Hingamise pärssimine

Teatatud on mitmest surmajuhtumist hingamise pärssimise tõttu, eriti buprenorfiini kasutamisel koos bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5) või kui buprenorfiini ei kasutatud vastavalt ettekirjutusele. Surmajuhtumeid on esinenud ka seoses buprenorfiini manustamisega koos teiste depressantidega nagu alkohol või muud opioididid.

Buprenorfiini manustamisel mõnele mitteopioidisõltuvuses isikule, kes ei talu opioidi, võib tekkida potentsiaalselt surmaga lõppev hingamise pärssimine.

Seda ravimit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on astma või hingamispuudulikkus (nt krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, *cor pulmonale*, vähenenud hingamisreserv, hüpoksia, hüperkarnia, eelnevalt olemasolev hingamise pärssimine või küfoskolioos (lülisamba kõverdumine, mis võib põhjustada hingamisraskust)).

Buprenorfiin/naloksoon võib lastel ning sõltuvuseta isikutel kas kogemata või tahtlikul manustamisel põhjustada rasket, potentsiaalselt surmaga lõppevat hingamise pärssimist. Patsiente tuleb hoiatada, et blistrit tuleb säilitada turvalises kohas, et blistrit ei tohi mitte kunagi vajaduseta avada, et neid tuleb hoida lastele ja teistele pereliikmetele kättesaamatus kohas ning et tuleb hoiduda ravimi manustamisest laste nähes. Ravimi kogemata manustamisel või vastava kahtluse korral tuleb viivitamatult ühendust võtta erakorralise meditsiini osakonnaga.

Serotoniinisündroom

Zubsolv ja muude serotonergiliste ainete, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantide samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.5).

Kui ravi muude serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eelkõige ravi alguses ja annuse suurendamisel.

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus, neuromuskulaarsed häired ja/või seedetrakti sümptomid.

Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb olenevalt sümptomite raskusest kaalutleda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Kesknärvisüsteemi depressioon

Buprenorfiin/naloksoon võib põhjustada uimasust, eriti manustamisel koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega (nt bensodiasepiinid, trankvillisaatorid, rahustid, uinutid) (vt lõik 4.5).

Uneaegne hingamishäire

Opioidid võivad põhjustada uneaegset hingamishäiret sealhulgas tsentraalset uneaapnoed ja uneaegset hüpokseemiat. Opioidid suurendavad tsentraalse uneaapnoe riski annusest sõltuvalt. Patsientidel, kellel esineb uneaapnoe, tuleb kaaluda opioididide kogumannuse vähendamist.

Sõltuvus

Buprenorfiin on μ -opioidretseptori (müü-opioidretseptori) osaline agonist ning krooniline

manustamine põhjustab opioidisõltuvuse tüüpi sõltuvust. Nii loomkatsed kui ka kliiniline kogemus on näidanud, et buprenorfiin võib põhjustada sõltuvust, kuid vähemal määral kui täielikud agonistid, nt morfiin.

Ravi järsk katkestamine ei ole soovitatav, kuna selle tagajärjel võib tekkida ärajätusündroom, mis võib avalduda hiljem.

Hepatiit ja maksakahjustuse juhud

Opioidisõltlastel on nii kliinilistes uuringutes kui ka turuletulekujärgsetes kõrvaltoimete teatistes kirjeldatud ägeda maksakahjustuse juhtusid. Kõrvalekalded varieeruvad mööduvast asümptomaatilisest maksa transaminaaside aktiivsuse tõusust kuni maksapuudulikkuse juhtude teatamiseni, maksanekroosi, hepatorenaalse sündroomi, hepaatilise entsefalopaatia ja surmani. Paljudel juhtudel võivad eelnevad mitokondriaalsed kahjustused (geneetiline haigus, maksaensüümide hälbed, B- või C- hepatiit, alkoholi kuritarvitamine, anoreksia, samaaegne teiste võimalike hepatotoksiliste ravimite kasutamine) ning narkootikumide kestev süstimine omada põhjuslikku või kaasavat rolli. Neid olemasolevaid tegureid tuleb arvesse võtta enne buprenorfiini/naloksooni väljakirjutamist ning ravi ajal.

Kui tekib maksakahjustuse kahtlus, on vajalik põhjalikum bioloogiline ja etioloogiline hindamine. Sõltuvalt leiust võib ravimi manustamise ettevaatlikult lõpetada, et vältida ärajätusümptomeid ning naasmist ainete ebaseadusliku tarvitamise juurde. Ravi jätkamise korral tuleb maksafunktsiooni hoolikalt jälgida.

Tugeva opioidi ärajätusündroomi teke

Buprenorfiini/naloksooniga ravi alustades peab arst olema teadlik buprenorfiini osalise agonisti profiilist ning asjaolust, et see võib vallandada opioidisõltuvusega patsientidel ärajätunähtu, eriti kui seda manustatakse vähem kui 6 tundi pärast viimast heroini või mõne teise lühitoimelise opioidi manustamist või vähem kui 24 tundi pärast viimast metadooni annust. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida buprenorfiinilt või metadoonilt buprenorfiinile/naloksoonile üleviimise perioodil, kuna on teatatud ärajätusümptomitest.

Ärajätunähtude äkilise vallandumise vältimiseks tuleb ravi buprenorfiini/naloksooniga alustada objektiivsete ärajätunähtude ilmnemisel (vt lõik 4.2).

Ärajätusümptomid võivad olla seotud ka suboptimaalse manustamisega.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetikale hinnati turuletulekujärgses uuringus. Kuna buprenorfiin ja naloksoon metaboliseeritakse ulatuslikult maksas, olid mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel buprenorfiini ja naloksooni kontsentratsioonid vereplasmas suurenenud võrreldes tervete isikutega. Patsiente tuleb jälgida naloksooni ja/või buprenorfiini suurenenud kontsentratsioonist põhjustatud opioidi ärajätunähtude vallandumise, toksilisuse või üleannustamise nähtude ja sümptomite suhtes.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Zubsolv'i keelealuseid tablette kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Buprenorfiini/naloksooni kasutamine on raske maksapuudulikkusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja 5.2).

Neerukahjustus

Renaalne eliminatsioon võib pikeneda, kuna 30% manustatud annusest eritatakse neerude kaudu. Buprenorfiini metaboliidid kuhjuvad neerupuudulikkusega patsientidel. Raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) patsientidel on soovitatav ettevaatlik annustamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kasutamine noorukitel (vanuses 15...< 18 aastat)

Andmete puudumise tõttu noorukite kohta (vanuses 15...< 18 aastat) tuleb selle vanuserühma patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida.

Buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatide asendamine

Erinevate buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatide puhul võib annus mg-des olla erinev ja ravimid ei ole otseselt omavahel asendatavad. Seetõttu tuleb patsiente jälgida ühelt buprenorfiini sisaldavalt ravimil teisele üleviimisel, kuna erinevused biosaadavuses (vt lõik 5.2) võivad mõningatel üksikjuhtudel olla märkimisväärsed. Seetõttu võib olla vajalik kohandada annuseid.

CYP3A inhibiitorid

Ensüümi CYP3A4 inhibeerivad ravimid võivad tõsta buprenorfiini kontsentratsiooni. Vajalik võib olla vähendada buprenorfiini/naloksooni annust. Patsientidel, kes juba kasutavad ensüüm CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb buprenorfiini/naloksooni annust tiitrida ettevaatlikult, sest neile patsientidele võib olla piisav vähendatud annus (vt lõik 4.5).

Ravimklassi toimed

Ambulatoorsetel patsientidel võivad opioidid põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni.

Opioidid võivad tõsta tserebrospinaalvedeliku rõhku, mis võib põhjustada krampihooge. Seega peab opioide kasutama ettevaatlikult patsientidel, kellel on peatrauma, intrakraniaalsed kahjustused, muud tserebrospinaalse rõhu tõusu põhjustavad asjaolud või patsientidel, kellel on anamneesis krampihood.

Opioide tuleb kasutada ettevaatlikult hüpotensiooni, prostata hüpertroofia või ureetra stenoosiga patsientidel.

Opioidi poolt põhjustatud mielos, muutused teadvuse tasemes või muutused haiguse sümptomiks oleva valu tajumisel võivad häirida patsiendi seisundi hindamist või varjata kaasuva haiguse diagnoosi või kliinilist kulgu.

Opioide tuleb kasutada ettevaatlikult müksödeemi, hüpotüreooosi või neerupealiste puudulikkusega (nt Addisoni tõbi) patsientidel.

On näidatud, et opioidid suurendavad ühissapijuhasisest rõhku ning neid tuleb ettevaatusega kasutada sapiteede häiretega patsientidel.

Opioide tuleb manustada ettevaatlikult eakate või nõrgestatud patsientide puhul.

Kogemus morfiiniga näitab, et samaaegne monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) kasutamine võib võimendada opioidide toimeid (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zubsolv'i ei tohi võtta koos järgmiste ravimitega:

Zubsolv'i ei tohi võtta koos järgmiste ainetega:

- alkohoolsed joogid või alkoholi sisaldavad ravimid, kuna alkohol suurendab buprenorfiini sedatiivset toimet (vt lõik 4.7)

Zubsolv'i tuleb kasutada ettevaatlikult manustatuna koos järgmiste ravimitega:

- bensodiasepiinid. See kombinatsioon võib põhjustada surma tsentraalse hingamise pärssimise tõttu. Seetõttu tuleb annuseid piirata ning seda kombinatsiooni vältida juhul, kui esineb väärkasutamise risk. Patsiente tuleb hoiatada, et retseptita bensodiasepiinide omavoliline kasutamine selle ravimiga samal ajal on erakordselt ohtlik ning neid tuleb manitseda kasutama samaaegselt bensodiasepiine ainult vastavalt arsti juhistele (vt lõik 4.4)

- teised kesknärvisüsteemi depressandid, teised opioidide derivaadid (nt metadoon, valuvaigistid, kõhavastased ravimid), teatud antidepressandid, H₁-retseptori antagonistidest rahustid, barbituraadid, anksiolüütikumid peale bensodiasepiinide, neuroleptikumid, klonidiin ja sarnased ained: need kombinatsioonid võimendavad kesknärvisüsteemi depressiooni. Vähenenud tähelepanuvõime võib muuta ohtlikuks autojuhtimise ning masinate kasutamise
- lisaks adekvaatne valutustamine võib olla keeruline, manustades opioidide täielikku agonisti patsientidele, kes saavad buprenorfiini/naloksooni. Seetõttu esineb täielike agonistide üleannustamise risk, eriti kui püütakse ületada buprenorfiini osalise agonisti toimeid või kui buprenorfiini kontsentratsioon vereplasmas väheneb
- serotonergiliste ravimitega, nt MAO inhibiitorite, selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite või tritsükliliste antidepressantidega, sest see suurendab serotoniinisündroomi riski, mis on poentsiaalselt eluohtlik seisund (vt lõik 4.4)
- naltreksoon ja nalmefeen on opioidide antagonistid, mis võivad blokeerida buprenorfiini farmakoloogilise toime. Koosmanustamine ravi ajal buprenorfiini/naloksooniga on vastunäidustatud potentsiaalselt ohtliku koostoime tõttu, mis võib põhjustada järsku algavaid pikaajalisi ja intensiivseid opioidi ärajätusümptomeid (vt lõik 4.3)
- CYP3A4 inhibiitorid. Koostoimeuring buprenorfiini ja ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) näitas buprenorfiini (ning vähemal määral ka norbuprenorfiini) C_{max} ja AUC (kõveraalne pindala) suurenemist (vastavalt ligikaudu 50% ja 70%). Zubsolv'i kasutavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja tuleb arvestada, et kooskasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega (nt proteaasi inhibiitorid, nagu ritonaviir, nelfinaviir või indinaviir, või asoolide rühma kuuluvad seenevastased ained, nagu ketokonasool ja itrakonasool või makroliidantibiootikumid) võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine
- CYP3A4 indutseerijad. CYP3A4 indutseerijate samaaegne kasutamine buprenorfiiniga võib langetada buprenorfiini plasmakontsentratsiooni, mis võib põhjustada opioidisõltuvuse suboptimaalset ravi buprenorfiiniga. Indutseerijate (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin) koosmanustamise korral on soovitatav buprenorfiini/naloksooni saavaid patsiente hoolikalt jälgida. Võimalik, et tuleb vastavalt kohandada buprenorfiini või CYP3A4 indutseerija annust
- põhinedes kogemusel morfiiniga, võib monoamiini oksüdaasi inhibiitorite (MAOI) samaaegne kasutamine tugevdada opioidide toimet

4.6 Fertiliisus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed puuduvad või on piiratud hulgal buprenorfiini/naloksooni kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Raseduse lõpus võib buprenorfiin vallandada vastsündinul hingamise depressiooni isegi pärast lühikest manustamisperioodi. Pikaajaline buprenorfiini manustamine raseduse viimase kolme kuu jooksul võib vastsündinul põhjustada ärajätusündroomi (nt hüpertoonia, neonataalne treemor, neonataalne agiteeritus, müokloonus või krambid). Sündroomi algab enamasti mõned tunnid kuni mõned päevad pärast sündi.

Buprenorfiini pika poolväärtusaja tõttu tuleb kaaluda neonataalset jälgimist raseduse lõpupäevadel, et ennetada riski vastsündinu hingamise depressiooni või ärajätusündroomi tekkeks.

Veelgi enam, buprenorfiini/naloksooni kasutamist raseduse ajal peab hindama arst. Buprenorfiini/naloksooni võib kasutada raseduse ajal ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas naloksoon/selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Buprenorfiin ja selle

metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. On täheldatud, et buprenorfiin pärsib rottidel laktatsiooni. Seetõttu tuleb ravi ajal Zubsolv'iga imetamine katkestada.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud emaste viljakuse vähenemist suurte annuste juures (süsteemne eksoptsioon > 2,4 korda kõrgem kui inimestel suurima soovitatava buprenorfiini annuse 17,2 mg korral AUC alusel) (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Buprenorfiin/naloksoon mõjutab kergelt kuni mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, manustatuna opioidisõltuvatele patsientidele. See ravim võib põhjustada uimasust, pearinglust, häiritud mõtlemisvõimet, eriti ravi alustamise ning annuse kohandamise ajal. Võetuna koos alkoholi või kesknärvisüsteemi depressantidega, on mõju tõenäoselt veelgi enam väljendunud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsiente tuleb hoiatada autojuhtimise või ohtlike masinatega töötamise suhtes, kui buprenorfiin/naloksoon peaks ebasoodsalt mõjutama nende võimet nimetatud tegevustega tegeleda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini kliinilistes uuringutes kirjeldatud raviga seotud kõrvaltoimed olid kõhukinnisus ning tavaliselt ravimi ärajätusümptomid (st unetus, peavalu, iiveldus, higistamine ja valu). Mõningaid teateid krambihogudest, oksendamisest, kõhulahtisusest ja kõrgenenud maksafunktsiooni näitajatest peeti tõsisteks.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 1 võtab kokku keskses kliinilises uuringus ilmnunud kõrvaltoimed, kus 342 patsiendil 472-st (72,5 %) teatati kõrvaltoimetest, ja turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud kõrvaltoimed.

Allpool loetletud võimalike kõrvatoimete esinemissagedus on määratletud järgneva konventsiooni alusel:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliiniliste uuringute ning turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud buprenorfiin/naloksoon-raviga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		gripp infektsioon farüngiit riniit	kuseteede infektsioon vaginaalne infektsioon	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			aneemia leukotsütoos leukopeenia lümfadenopaatia trombotsütopeenia	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			ülitundlikkus	anafülaktiline šokk

<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>			isu vähenemine hüperglükeemia hüperlipideemia hüpoglükeemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	unetus	ärevus depressioon libiido langus närvilisus ebanormaalne mõtlemine	ebanormaalne unenäod agiteeritus apaatia depersonalisatsioon ravimisõltuvus eufooria vaenulikkus	hallutsinatsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	peavalu	migreen pearinglus hüpertoonია paresteesia unetus	amneesia hüperkineesia krambid kõnehäire treemor	hepaatiline entsefalopaatia sünkoop
<i>Silma kahjustused</i>		amblüopia lakrimatsioonihäired	konjunktiviit mioos	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				vertiigo
<i>Südame häired</i>			stenokardia bradükardia müokardiinfarkt palpitatsioonid tahhükardia	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		hüpertensioon vasodilatatsioon	hüpotensioon	ortostaatiline hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		kõha	astma düspnoe haigutamine	bronhospasm hingamise pärssimine
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhukinnisus iiveldus	kõhuvalu kõhulahtisus düspepsia flatulents oksendamine	suu limaskestast haavandid keele värvuse muutus	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				hepatiit äge hepatiit ikterus hepatonekroos hepatorenaalne sündroom
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	hüperhidroos	sügelus lööve urtikaaria	akne alopeetsia eksfoliatiivne dermatiit kuiv nahk nahamoodustised	angioödem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		seljavalu liigesevalu lihasspasmid lihavalu	artriit	

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		uriini muutused	albuminuuria düsuuria hematuuria nefrolitiaas uriinipeetus	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		ereksioonihäired	amenorröa ejakulatsioonihäired menorraagia metrorraagia	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	ravimi ärajätusündroom	asteenia rinnavalgu värinad palavik halb enesetunne valu perifeerne turse	hüpotermia	vastsündinu ravimi ärajätusündroom
<i>Uuringud</i>		kõrvalekalded maksafunktsiooni testides kehakaalu langus	kreatiniinisalduse suurenemine veres	transaminaaside aktiivsuse tõus
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		vigastus	kuumarabandus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimi intravenoosse väärkasutamise korral on mõned kõrvaltoimed tingitud pigem väärkasutamisest kui ravimist. Ja nende hulka kuuluvad lokaalsed, mõnikord ka septilised (abstsess, tselluliit) reaktsioonid ja potentsiaalselt tõsine äge hepatiit ning teised infektsioonid, nt on teatatud kopsupõletikust, endokardiidist (vt lõik 4.4).

Väljendunud ravimisõltuvusega patsientidel võib buprenorfiini esialgne manustamine põhjustada ravimi ärajätusündroomi, mis on sarnane naloksooni puhul tekkivaga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kesknärvisüsteemi depressioonist tingitud hingamise depressioon on üleannuse puhul esmane sekkumist vajav sümptom, sest see võib põhjustada hingamisseiskuse ning surma. Üleannustamise nähtude hulka võivad kuuluda ka unisus, amblüopia, mioos, hüpotensioon, iiveldus, oksendamine ja/või kõnehäired.

Ravi

Alustada tuleb üldiste toetavate meetmetega, sealhulgas patsiendi respiratoorse ning kardiale staatuse hoolikas jälgimine. Rakendada tuleb hingamise depressiooni sümptomaatilist ravi ja standardseid intensiivravi võtteid. Tagada tuleb vabad hingamisteed ning assisteeritud või kontrollitud ventilatsioon. Patsient tuleb transportida keskkonda, kus on olemas kõik elustamisvahendid.

Patsiendi oksendamise korral tuleb hoolitseda, et ei tekiks oksemasside aspiratsiooni.

Soovitav on kasutada opioidide antagonist (s.o naloksooni), vaatamata võimalikule tagasihoidlikule toimele, mida see buprenorfiini respiratoorse sümptomite pööramiseks võib avaldada, võrreldes selle mõjuga opioidide täieliku agonisti korral.

Naloksooni kasutamisel tuleb üleannustamisest tingitud toimete kõrvaldamiseks vajaliku ravikestuse ning meditsiiniliste jälgimismeetmete määramisel arvestada buprenorfiini pikka toimeaega. Naloksoon võib elimineeruda kiiremini kui buprenorfiin, võimaldades buprenorfiini varasemalt kontrolli all olnud üleannustamise sümptomite taasteket, ning seega võib vajalik olla püsiv infusioon.

Kui infusioon ei ole võimalik, võib olla vajalik naloksooni korduv annustamine. Pideva intravenoosse infusiooni hulka tuleb tiitrida vastavalt patsiendi reaktsioonile.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised närvisüsteemi toimivad ained, sõltuvushäirete raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BC51.

Toimemehhanism

Buprenorfiin on opioidide osaline agonist/antagonist, mis seondub ajus opioidide μ - ja κ (kapa)- opioidretseptoritega. Selle toime säilitusravis opioidiga tuleneb selle aeglaselt pöörduvatest omadustest μ -opioidretseptori suhtes, mis pikema aja jooksul võib minimeerida sõltuvusega patsientide vajadust ravimi järele.

Opioidide agonistide tippoimeid jälgiti kliinilistes farmakoloogilistes uuringutes opioidisõltuvatel patsientidel.

Naloksoon on μ -opioidretseptorite antagonist. Manustades suu kaudu või keele alla tavapära annustes opioidi ärajätunähtudega patsientidele, avaldab naloksoon vähest või puuduvat mõju peaaegu täieliku esmase passaaži metabolismi tõttu. Siiski, opioidisõltuvatele patsientidele intravenoosel manustamisel tingib naloksooni olemasolu Zubsoolv[®]is märkimisväärse opioidide antagonistide toime ja opioidide ärajätunähtude, takistades nõnda intravenooset kuritarvitamist.

Kliiniline efektiivsus

Buprenorfiini/naloksooni efektiivsus- ja ohutusandmed pärinevad peamiselt üheaastasest kliinilisest uuringust, mis koosnes 4-nädalasest randomiseeritud topeltpimedast buprenorfiini/naloksooni, buprenorfiini ning platseebo võrdlusest, millele järgnes 48-nädalane buprenorfiini/naloksooni ohutusuuring. Selles uuringus randomiseeriti 326 herooinist sõltuvat uuritavat saama ööpäevas 16 mg buprenorfiini/naloksooni, 16 mg buprenorfiini või platseebot. Mõlemale aktiivsele ravile randomiseeritud patsientidel alustati 8 mg buprenorfiiniga 1. päeval, millele järgnes 16 mg (kaks korda 8 mg) buprenorfiini 2. päeval. Buprenorfiini/naloksooni rühma randomiseeritud patsiendid lülitati 3. päeval ümber kombinatsioonitabletile. Patsiente jälgiti igapäevaselt kliinikus (esmaspäevast reedeni) annustamise ning efektiivsuse hindamiseks. Nädalavahetusteks väljastati kaasavõetavad annused. Uuringu peamine võrdlusmoment tekkis buprenorfiini ja buprenorfiini/naloksooni efektiivsuse hindamisel võrreldes platseeboga. Kolm korda nädalas võetud uriiniproovide puhul oli uuringuväliste opioidide osas negatiivsete tulemuste määr statistiliselt kõrgem nii buprenorfiini/naloksooni võrdluses platseeboga ($p < 0,0001$) kui ka buprenorfiini võrdluses platseeboga ($p < 0,0001$).

Topeltpimedas topeltlimitatsiooniga paralleelrühmadega uuringus, mis võrdles buprenorfiini lahust

etanoolis *versus* täieliku agonisti aktiivse kontrollravimiga, randomiseeriti 162 uuritavat saama keelealust etanoolilahust buprenorfiiniga 8 mg ööpäevas (annus, mis on ligikaudu võrreldav buprenorfiini/naloksooni annusega 12 mg ööpäevas) või kahte suhteliselt madalat annust aktiivset kontrollravimit, millest üks oli piisavalt väikseannuseline, et sobida platseebo rolli, 3- kuni 10-päevase sissejuhatava faasi, 16-nädalase säilitusfaasi ning 7-nädalase puhastumisfaasi vältel. Buprenorfiini annus tiitriti säilitusannuseni 3. päevaks; aktiivse kontrolli annuseid tiitriti aeglasemalt. Põhinedes ravist kinnipidamisel ning kolm korda nädalas võetud uriiniproovides uuringuväliste opioidide suhtes negatiivsete tulemuste määral, oli buprenorfiin herooinisõitlaste ravil püsimise ning nende opioidikasutuse vähendamise osas ravi kestel efektiivsem kui väikseannuseline kontrollravim.

Buprenorfiini annus 8 mg ööpäevas oli sarnaselt efektiivne mõõduka aktiivse kontrollannusega, kuid võrdvärsust ei tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zubsolv lahustub tavaliselt 40 sekundi jooksul, kuigi võib kuluda 5 kuni 10 minutit, et patsient tunneks tableti täielikku kadumist suust.

Zubsolv'i keelealustel tablettidel on kõrgem biosaadavus kui tavalistel keelealustel tablettidel. Seega võib annus mg-des olla erinevate ravimpreparaatide puhul erinev. Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimitega.

Võrdlevates biosaadavuse uuringutes andis Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg samaväärse ekspositsiooni buprenorfiinile kui 16 mg/4 mg (2 x 8 mg/2 mg) buprenorfiin/naloksoon manustatuna tavaliste keelealuste tablettidena, siiski esines Zubsolv 2 x 1,4 mg/0,36 mg kasutamisel 20% madalam ekspositsioon buprenorfiinile kui 2 x 2 mg/0,5 mg buprenorfiini/naloksooni manustamisel tavaliste keelealuste tablettidena. Zubsolv'is sisalduva naloksooni ekspositsioon ei olnud kõrgem ühelgi uuritud annusetasemel.

Buprenorfiin

Imendumine

Suukaudselt manustatud buprenorfiin allub esmase passaaži metabolismile N-dealküülimise ja glükurokonjugatsiooni vahendusel peensooles ja maksas. Seetõttu ei ole seda ravimit sobiv manustada suukaudselt.

Kolme väiksema tugevuse (2,9 mg/0,71 mg, 1,4 mg/0,36 mg ja 0,7 mg/0,18 mg) puhul esinevad väikesed kõrvalekalded buprenorfiini proportsionaalse ekspositsiooni parameetrites, nagu ka kõrvalekalded rangest kompositsioonilisest proportsionaalsusest võrreldes kolme suurema annusega. Seega ei tohi Zubsolv'i kolme suurema annuse asendamiseks kasutada Zubsolv'i kolme madalama annuse mitmekordistamist.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 90 minutit pärast keelealust manustamist. Buprenorfiini plasmakontsentratsioon suurenes buprenorfiini/naloksooni keelealuse annuse tõstmisel. Nii buprenorfiini C_{max} kui ka AUC suurenesid koos annuse suurenemisega, ehkki tõus oli annus-proportsionaalsest väiksem.

Jaotumine

Buprenorfiini imendumisele järgneb kiire jaotumisfaas (jaotumise poolväärtusaeg on 2 kuni 5 tundi).

Buprenorfiin on tugevate lipofiilsete omadustega, mis põhjustavad kiiret tungimist hematoentsefaalbarjääri. Buprenorfiin on ligikaudu 96% ulatuses seotud valkudega, peamiselt alfa- ja beeta globuliiniga.

Biotransformatsioon

Buprenorfiin metaboliseeritakse põhiliselt N-dealküleerimise teel maksa mikrosomaalse CYP3A4 vahendusel. Põhimolekul ja esmane dealküleeritud metaboliit norbuprenorfiin läbivad järgneva glükuronisatsiooni. Norbuprenorfiin seondub opioidireseptoritega *in vitro*; siiski ei ole teada, kas norbuprenorfiin aitab kaasa buprenorfiini/naloksooni üldisele toimele.

Eritumine

Buprenorfiini eliminatsioon on bi- või trieksponentsiaalne ning keskmine poolväärtusaeg plasmast on 32 tundi.

Buprenorfiini glükurokonjugeeritud metaboliidid erituvad sapi kaudu väljaheitega (70%), ülejäänud (~30%) elimineerub uriiniga.

Naloksoon

Imendumine

Buprenorfiini/naloksooni keelealusel manustamisel on naloksooni plasmakontsentratsioon madal ning langeb kiiresti. Naloksooni keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon oli liiga madal, et hinnata annuse proportsionaalsust. Naloksoon ei mõjuta buprenorfiini farmakokineetikat.

Jaotumine

Naloksoon on ligikaudu 45% ulatuses seotud valkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

Naloksoon metaboliseeritakse maksas peamiselt konjugeerimise teel glükuroniidiks ning eritatakse uriiniga. Naloksoon läbib otsese glükuroniseerimise naloksoon-3-glükuroniidiks, samuti N-dealküülimise ja 6-oksorühma redutseerimise.

Eritumine

Naloksoon eritub uriiniga, keskmine plasmast eritumise poolväärtusaeg on 0,9...9 tundi

Patsientide erirühmad

Eakad

Farmakokineetilised andmed eakate kohta puuduvad.

Neerukahjustus

Eritumine neerude kaudu mängib suhteliselt väikest rolli (ligikaudu 30%) buprenorfiini/naloksooni kogukliirensis. Neerufunktsioonist sõltuv annuse kohandamine ei ole vajalik, kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetikale hinnati ühes turuletulekujärgses uuringus.

Tabel 2 võtab kokku tulemused kliinilisest uuringust, kus määrati ekspositsioon pärast buprenorfiini/naloksooni keelealuse tableti manustamist tervetel ja maksakahjustusega uuritavatel.

Tabel 2. Maksakahjustuse manustamisjärgne mõju buprenorfiini ja naloksooni farmakokineetilistele parameetritele (muutus võrreldes tervete uuritavatega)

FK parameeter	Kerge maksakahjustus (Child-Pugh klass A) (n=9)	Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B) (n=8)	Raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C) (n=8)
Buprenorfiin			
C _{max}	1,2-kordne tõus	1,1-kordne tõus	1,7-kordne tõus
AUC _{viimane}	Sarnane kontrolliga	1,6-kordne tõus	2,8-kordne tõus
Naloksoon			
C _{max}	Sarnane kontrolliga	2,7-kordne tõus	11,3-kordne tõus
AUC _{viimane}	0,2-kordne tõus	3,2-kordne tõus	14,0-kordne tõus

Kokkuvõttes suurenes buprenorfiini plasmakontsentratsioon raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ligikaudu 3 korda, samas kui naloksooni plasmaekspositsioon suurenes raske maksafunktsiooni kahjustuse korral 14 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Buprenorfiini ja naloksooni kombinatsiooni on uuritud akuutsetes ja korduvannustega (kuni 90 päeva rottidel) toksilisuse uuringutes loomadel. Sünergistlikku toksilisuse tõusu ei täheldatud. Kõrvaltoimed põhinesid opioidide agonistide ja/või antagonistide teadaolevatel farmakoloogilistel toimetel.

Buprenorfiinvesinikkloriidi ja naloksoonvesinikkloriidi kombinatsioon (4:1) ei olnud bakteriaalses mutatsiooniuuringus (Amesi test) mutageenne ega klastogeenne *in vitro* tsütogeneetilises uuringus inimese lümfotsüütidel või intravenoosses mikrotoomade testis rottidel.

Suukaudselt manustatud buprenorfiini ja naloksooniga (suhe 1:1) tehtud reproduktsiooniuuringud näitasid, et rottidel esines loote surma emaslooma toksilisuse tõttu kõikide annuste korral. Madalaim uuritud annus oli 1x buprenorfiini ja 5x naloksooni maksimaalne raviannus inimesel, arvutades mg/m^2 põhimõttel. Küülikutel ei täheldatud arengutoksilisust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Nii rottidel kui küülikutel tehtud uuringutes ei ole leitud ravimil teratogeenseid toimeid.

Buprenorfiini/naloksooniga ei ole läbi viidud peri- ja postnataalseid uuringuid. Samas, suurtes annustes buprenorfiini suukaudne manustamine emasloomale tiinuse ja imetamise ajal põhjustas rasket poegimise kulgu (võimalik, et tingitud buprenorfiini sedatiivsest toimest), suurenenud vastündinute suremust ja teatud neuroloogiliste funktsioonide kujunemise kerget hilinemist (pinna suunarefleks ja ehmatusvastus) vastündinud rottidel.

Buprenorfiini/naloksooni toiduga manustamine rottidele annuses 500 ppm või enam põhjustas fertiilsuse languse emasloomade viljastumissageduse vähenemise tõttu. Toiduga saadav annus 100 ppm (eeldatav buprenorfiini ekspositsioon ligikaudu 2,4-kordne, mis vastab inimese annusele 17,2 mg buprenorfiini/naloksooni AUC põhjal; naloksooni plasmakontsentratsioonid rottidel olid allpool määramispiiri) ei põhjustanud viljakusega seotud kõrvaltoimeid emasloomadel.

Buprenorfiini/naloksooni kartsinogeensusuuringud viidi läbi rottidel annustes 7, 30 ja 120 mg/kg ööpäevas, hinnanguline ekspositsioon oli 3 kuni 75 korda suurem, põhinedes Zubsovl'iga ekvivalentsel inimese keealusel ööpävasel annusel 11,4 mg buprenorfiini, arvutatuna mg/m^2 alusel. Kõikides annuserühmades esines statistiliselt oluline haigestumuse suurenemine healoomulise munandi interstitsiaalsete (Leydigi) rakkude adenoomidesse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Veevaba sidrunhape
Naatriumtsitraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Sukraloos
Levomentool
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

0,7 mg/0,18 mg

2 aastat

1,4 mg/0,36 mg

4 aastat

2,9 mg/0,71 mg

3 aastat

5,7 mg/1,4 mg

4 aastat

8,6 mg/2,1 mg

4 aastat

11,4 mg/2,9 mg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/OPA/Al/PVC // Al/PET/paber lapsekindlad blistrid.

Pakendi suurus: 7 (1 x 7) tabletti.

Pakendi suurus: 28 (4 x 7) tabletti.

Pakendi suurus: 30 (3 x 10) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a planta

08039 Barcelona

Espanja

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10 november 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

0,7 mg / 0,18 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 0,7 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,18 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 keelealust tabletti
28 keelealust tabletti
30 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Mitte alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

0,7 mg / 0,18 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Murra siit
Rebi siit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1,4 mg / 0,36 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 1,4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,36 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 keelealust tabletti
28 keelealust tabletti
30 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Mitte alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1,4 mg / 0,36 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Murra siit
Rebi siit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2,9 mg / 0,71 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 2,9 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,71 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 keelealust tabletti
28 keelealust tabletti
30 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Mitte alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

2,9 mg / 0,71 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Murra siit
Rebi siit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

5,7 mg / 1,4 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 5,7 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 1,4 mg naloksiooni (vesinikkloriidihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 keelealust tabletti
28 keelealust tabletti
30 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Mitte alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

5,7 mg / 1,4 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Murra siit
Rebi siit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

8,6 mg / 2,1 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 8,6 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2,1 mg naloksiooni (vesinikkloriidihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 keelealust tabletti
28 keelealust tabletti
30 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Mitte alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

8,6 mg / 2,1 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Murra siit
Rebi siit

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

11,4 mg / 2,9 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 11,4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2,9 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 keelealust tabletti
28 keelealust tabletti
30 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune.
Mitte alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Zubsolv ei ole vastastikku asendatav teiste buprenorfiini sisaldavate ravimpreparaatidega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

11,4 mg / 2,9 mg TABLETID, 7, 28 ja 30 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg keelealused
buprenorfiin/naloksoon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Murra siit
Rebi siit

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg keelealused tabletid
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg keelealused tabletid
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg keelealused tabletid
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg keelealused tabletid
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg keelealused tabletid
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg keelealused tabletid
buprenorfiin/naloksoon

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zubsolv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zubsolv'i võtmist
3. Kuidas Zubsolv'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zubsolv'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zubsolv ja milleks seda kasutatakse

Zubsolv sisaldab toimeainetena buprenorfiini ja naloksooni. Zubsolv'i kasutatakse opioididest (narkootikumid), nagu herooin või morfiin, tekkinud sõltuvuse raviks sõltlastel, kes on nõustunud enda sõltuvust ravima. Zubsolv'i kasutatakse täiskasvanutel ja üle 15-aastastel noorukitel, kes saavad ka meditsiinilist, sotsiaalset ja psühholoogilist tuge.

Kuidas Zubsolv töötab

Tablett sisaldab buprenorfiini, mis ravib opioidide (narkootikumid) sõltuvust. See sisaldab ka naloksooni, mida kasutatakse ravimi intravenoosse kuritarvitamise takistamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Zubsolv'i võtmist

Zubsolv'i ei tohi võtta

- kui olete buprenorfiini, naloksooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on **tõsiseid hingamisprobleeme**
- kui teil on **tõsiseid probleeme maksaga**
- kui teil on alkoholimürgistus või esineb alkoholi poolt põhjustatud värisemine, higistamine, ärevus, segasus või hallutsinatsioonid
- kui te võtate naltreksooni või nalmefeeni alkoholi- või opioidisõltuvuse raviks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Väärkasutamine, kuritarvitamine ning ravist kõrvalekaldumine**

Zubsolv'i väärkasutamine, intravenosselt manustamine, võib põhjustada potentsiaalselt surmaga lõppevaid tõsiseid infektsioone. See ravim võib olla ahvatluseks inimestele, kes kuritarvitavad

retseptiravimeid ning seda tuleb hoida kindlas kohas varguse eest kaitstuna (vt lõik 5). Ärge andke seda ravimit kellelegi teisele. See võib põhjustada surma või olla muul viisil kahjulik.

- **Hingamisprobleemid** (vt ka „Zubsolv’i ei tohi võtta“ eespool)

Mõned inimesed on surnud hingamispuudulikkusesse (võimetus hingata) selle ravimi väärkasutamise või kombineerimise tõttu teiste kesknärvisüsteemi depressantidega nagu alkohol, bensodiasepiinid (trankvillisaatorid) või teised opioidid.

Olemasolevate hingamisprobleemidega patsientidel tuleb ravimpreparaati kasutada ettevaatusega.

See ravim võib põhjustada rasket, potentsiaalselt surmaga lõppevat hingamise depressiooni (vähenenud hingamisvõime) lastel ja opioididest mittesõltuvatel isikutel, kes selle kogemata või tahtlikult võtavad.

- **Uimasus**

See ravim võib põhjustada uimasust, eriti kui seda kasutatakse koos alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi depressantidega (nt trankvillisaatorid, rahustid või uinutid).

- **Sõltuvus**

See ravim võib põhjustada sõltuvust.

- **Maksakahjustus**

Buprenorfiini/naloksooni võtmise järgselt on teatatud maksakahjustusest, eriti kui ravimit on väärkasutatud. See võib samuti olla tingitud viirusinfektsioonidest (krooniline C-hepatiit), alkoholi kuritarvitamisest, anoreksiast või muude ravimite kasutamisest, mis võivad kahjustada teie maksa (vt lõik 4). Teie arst võib teha regulaarselt vereanalüüse, et jälgida teie maksa seisundit. **Kui teil on maksaprobleeme, rääkige neist oma arstile enne ravi alustamist Zubsolv’iga.**

- **Ärajätusümptomid**

See ravim võib põhjustada ärajätusümptomeid, kui võtate seda vähem kui kuus tundi pärast lühitoimelise opioidi (nt morfiin, heroiin) või vähem kui 24 tundi pärast pikatoimelise opioidi, nagu metadoon, kasutamist.

Zubsolv võib samuti põhjustada ärajätunähte, kui lõpetate selle võtmise järsult.

- **Vererõhk**

See ravim võib põhjustada vererõhu järsku langust, mistõttu võib istuvast või pikali asendist kiirel püstitõusmisel tekkida pearinglus.

- **Uneaegne hingamishäire**

Zubsolv võib põhjustada uneaegset hingamishäiret sealhulgas uneaпноed (hingamiskatkestus une ajal) ja uneaegset hüpokseemiat (madal hapnikutase veres). Sümptomiteks võivad olla une ajal tekkivad hingamisseisakud, lämbumistunne, korduvad ärkamised või märkimisväärne unisus päevasel ajal. Kui teie või keegi teine märkab selliseid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Teie arst võib kaaluda annuse vähendamist.

- **Lapsed ja noorukid**

Arst võib teid hoolikamalt jälgida, kui te olete alla 18-aastane. Seda ravimit ei tohi võtta alla 15-aastased.

- **Mitteseotud meditsiiniliste seisundite diagnoosimine**

See ravim võib peita valusümptomeid, mis aitaksid mõningate haiguste diagnoosimisel. Ärge unustage oma arstile mainida, et võtate seda ravimit.

Enne Zubsolv’i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on depressioon või muu seisund, mida ravitakse antidepressantidega. Nende ravimite kasutamine koos ravimiga Zubsolv võib põhjustada serotoniinisündroomi, mis

võib olla eluohtlik seisund (vt „Muud ravimid ja Zubsolv“)

- kui teil on neeruprobleeme
- kui teil on hiljuti olnud peavigastus või ajuhaigus
- kui teil on madal vererõhk, suurenenud eesnääre või urineerimisraskused kusiti kitsenemise tõttu
- kui teil on kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kaalutõusu
- kui teil on probleeme neerupealiste funktsiooniga (nt Addisoni tõbi)
- kui teil on probleeme sapiteedega (nt sapiõis, sapijuha)
- kui te olete eakas
- kui te olete haiguse tõttu nõrgestatud

Muud ravimid ja Zubsolv

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad võimendada Zubsolv'i kõrvaltoimeid ja mõnikord põhjustada väga tõsiseid reaktsioone. Ärge võtke teisi ravimeid Zubsolv'iga samal ajal eelnevalt oma arstiga nõu pidamata, eriti järgmisi ravimeid:

- antidepressandid, nt **moklobemiid, tranüültsüpromiin, tsitalopraam, estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, duloksetiin, venlafaksiin, amitriptüliin, doksepiin või trimipramiin**. Need ravimid võivad tekitada ravimiga Zubsolv koostoimeid ja teil võivad esineda sellised sümptomid nagu lihaste, sh silma liigutavate lihaste tahtmatud korrapärased kokkutõmbed, ärritus, hallutsinatsioonid, kooma, liighigistamine, värim, võimendunud refleksid, suurenenud lihasepinge, kehatemperatuur üle 38 °C. Kui teil esineb selliseid sümptomeid, pöörduge oma arsti poole.
- **naltreksoon ja nalmefeen** (sõltuvushäirete raviks kasutatavad ravimid), kuna need võivad takistada Zubsolv'i ravitoimet. Neid ei tohi võtta Zubsolv'iga samal ajal, sest teil võib järsku tekkida pikaajaline ja intensiivne ärajätuseisund.
- **bensodiasepiinid** (kasutatakse ärevuse ja unehäirete raviks) nagu diasepaam, temasepaam, alprasolaam. Teie arst määrab teie jaoks õige annuse. **Bensodiasepiinide vale annuse võtmine võib põhjustada surma hingamispuudulikkuse (võimetus hingata) tõttu.**
- **teised ravimid, mis võivad teha uniseks**, mida kasutatakse selliste seisundite raviks, nagu ärevus, unetus, krambid, valu ja teised vaimse häired. Sellist tüüpi ravimid vähendavad teie keskendumisvõimet, muutes ohtlikuks autojuhtimise ja masinatega töötamise. Need võivad põhjustada ka väga tõsist kesknärvisüsteemi pärssimist. Allpool on loetletud näited sellist tüüpi ravimitest:
 - teised opioide sisaldavad ravimid nagu metadoon, teatud valuvaigistid ja köhapärssijad
 - mõned antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks), nagu isokarboksasiid, fenelsiin, selegeliin, tranüültsüpromiin, valproaat ja monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI-d), võivad võimendada selle ravimi toimet
 - H₁-retseptori antagonistid (kasutatakse allergiliste reaktsioonide raviks) nagu difenhüdramiin ja kloorfenamiin
 - barbituraadid (kasutatakse uinutamiseks või rahustamiseks) nagu fenobarbitaal, sekobarbitaal
 - trankvillisaatorid (kasutatakse uinutamiseks või rahustamiseks) nagu kloraalhüdraat
 - klonidiin (kasutatakse kõrgevererõhutõve raviks) ja sarnased ravimid võivad selle ravimi toimet pikendada
- retroviirusvastased ravimid (kasutatakse HIV raviks), nagu ritonaviir, nelfinaviir, indinaviir, võivad võimendada selle ravimi toimet
- mõned seenevastased ained (kasutatakse seenhaiguste raviks), nagu ketokonasool, itrakonasool ja teatud antibiootikumid, võivad pikendada selle ravimi toimet
- mõned ravimid võivad vähendada Zubsolv'i toimet. Nende hulka kuuluvad epilepsiaravimid (nagu karbamasepiin ja fenütoiin) ja tuberkuloosiravimid (rifampitsiin)

Zubsolv koos toidu, joogi ja alkoholiga

Alkohol võib koos Zubsolv'iga võetuna süvendada unisust ning suurendada

hingamispuudulikkuse tekkeriski. **Ärge võtke koos alkoholiga.** Ärge neelake tabletti alla ega tarbige toitu või ühtegi jooki enne, kui tablett on täielikult lahustunud.

Rasedus ja imetamine

Zubsolv'i kasutamiseiga seotud riskid rasedatel naistel ei ole teada. Teavitage oma arsti, kui olete rase või plaanite raseduda. Teie arst otsustab, kas ravi tuleb jätkata mõne muu ravimiga.

Raseduse ajal, eriti hilisfaasis võetuna võivad ravimid nagu Zubsolv põhjustada ravimi ärajätusümptomeid, sealhulgas hingamisprobleeme teie vastsündinud lapsel. See võib tekkida mitu päeva pärast sündi.

Ärge toitke last rinnaga, kui võtate Zubsolv'i, kuna Zubsolv eritub rinnapiima. Pidage enne ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zubsolv võib põhjustada unisust, pearinglust või teie mõtlemise halvenemist. Seda võib sagedamini juhtuda esimeste nädalate jooksul, kui teie annust muudetakse, kuid võib samuti juhtuda Zubsolv'i alkoholi või teiste rahustavate ravimitega koos manustades. Ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega masinaid ega sooritage ohtlikke tegevusi, kuni teate, kuidas see ravim teid mõjutab.

Zubsolv sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Zubsolv'i võtta

Teie ravi määravad ja jälgivad arstid, kes on kogunud ravimisõltuvuse ravis.

Teie arst määrab teile sobivaima annuse. Ravi käigus võib arst lähtuvalt teie ravivastusest annust kohandada.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi alustamine

Soovitav algannus täiskasvanutele ja üle 15-aastastele noorukitele on:

- üks Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tablett iga päev või
- üks Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tablett iga päev.

Olenevalt teie vajadustest võib esimesel päeval manustada täiendavalt ühe Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg või 2,9 mg/0,71 mg tableti.

Saadaval on teisi ravimi tugevusi, mida saab kasutada teie arst, kes otsustab, milline ravi on teie jaoks parim. See võib tähendada, et te peate võtma ravimi erinevate tugevuste kombinatsiooni, kuid teie ööpäevane annus ei tohi ületada 17,2 mg buprenorfiini.

Enne esimese Zubsolv'i annuse võtmist peavad ärajätunähud olema selgelt väljendunud. Arsti hinnang teie raviks valmisoleku kohta määrab teie esimese Zubsolv'i annuse manustamise aja.

- Ravi alustamine Zubsolv'iga heroinisõltuvuse ajal:
Kui olete sõltuv herooinist või lühitoimelisest opioididist, tuleb esimene Zubsolv'i annus võtta ärajätunähtude ilmnemisel, kuid mitte vähem kui 6 tundi pärast viimast opioidide tarvitamist.
- Ravi alustamine Zubsolv'iga metadoonisõltuvuse ajal:
Kui olete võtnud metadooni või pikatoimelist opioidi, tuleb metadooni annus ideaaljuhul vähendada alla 30 mg ööpäevas enne ravi alustamist Zubsolv'iga. Zubsolv'i esimene annus tuleb

võtta siis, kui ilmnevad ärajätunähud, kuid mitte vähem kui 24 tundi pärast viimast metadooni tarvitamist.

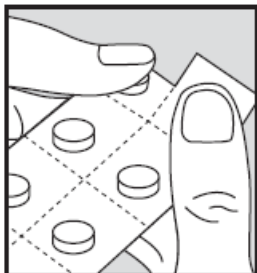
Zubsolv'i võtmine

- Võtke annus üks kord ööpäevas või vastavalt arsti soovitudele.
- Võtke tablett pakendist välja, nagu alljärgnevalt kirjeldatud. Avage blister alles vahetult enne annuse võtmist. Ärge avage blisterit varem, kuna tablett on niiskuse suhtes tundlik. Pange tabletid keele alla
- Hoidke tablette keele all paigal, kuni need on täielikult lahustunud
- Ärge närige ega neelake ravimit, kuna sel juhul see ei toimi ning teil võivad tekkida ärajätusümptomid
- Ärge sööge ega jooge enne, kui tabletid on täielikult lahustunud. Ehkki võite märgata, et enamik tablettidest lahustub 40 sekundi jooksul, võib kuluda 5 kuni 10 minutit, et kogu tablett teie suust kaoks

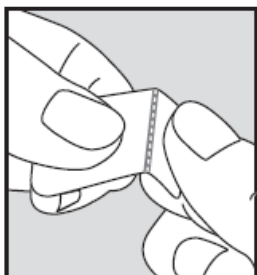
Kuidas eemaldada tabletti blisterist



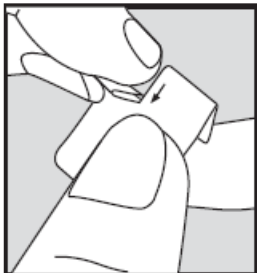
1. Ärge suruge tabletti läbi fooliumi.



2. Eemaldage blisterpakendist ainult ühe tabletiga ruuduke, rebides seda mööda augustatud joont.



3. Murdke pakendit piki punktiirjoont.



4. Rebige noolega näidatud suunas. Kui blister on rikutud, tuleb tablett ära visata.

Annuse kohandamine ja säilitusravi

Teie arst võib vastavalt vajadusele suurendada Zubsolv'i annust. Kui tunnete, et Zubsolv'i mõju on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Maksimaalne ööpäevane annus on 17,2 mg.

Pärast edukat raviperioodi võite kokkuleppel oma arstiga annust järk-järgult vähendada madalama säilitusannuseni.

Ravi lõpetamine

Ärge tehke ravis mingeid muudatusi ega lõpetage ravi ilma teie ravi eest vastutava arsti nõusolekuta.

Sõltuvalt teie seisundist võib Zubsolv'i annust veelgi vähendada hoolika meditsiinilise järelevalve all ja viimaks ravi lõpetada.

Kui te võtate Zubsolv'i rohkem, kui ette nähtud

Kui teie võtate või keegi teine võtab seda ravimit liiga palju, tuleb viivitamatult minna või lasta ennast viia erakorralise meditsiini osakonda või haiglasse, kuna Zubsolv'i üleannustamine võib põhjustada tõsiseid ja eluohtlikke hingamisprobleeme.

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla tavapärasega võrreldes aeglustunud ja nõrgenenud hingamine, tavapärasest unisem tunne, pupillide ahenemine, madal vererõhk, iiveldus, oksendamine ja/või häiritud kõne.

Kui te unustate Zubsolv'i võtta

Teavitage oma arsti esimesel võimalusel, kui olete unustanud annuse võtmata.

Kui te lõpetate Zubsolv'i võtmise

Ärge tehke ravis mingeid muudatusi ega lõpetage seda ilma teie ravi eest vastutava arsti nõusolekuta.

Ravi järsk lõpetamine võib põhjustada ärajätusümptomeid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage otsekohe oma arstile või pöörduge kiirabisse, kui teil tekib tõsine kõrvaltoime, näiteks:

- neelamis- või hingamisraskust põhjustav näo, huulte, keele või kurgu paistetus, raske nõgeslööve/urtikaaria. Need võivad olla eluohtliku allergilise reaktsiooni nähud
- unisus ja koordinatsioonihäired, ähmane nägemine, kõnehäired, ei saa mõelda hästi või selgelt või hingamine muutub tavapärasest palju aeglasemaks
- suur väsimus, sügelus koos naha või silmade kollasusega. Need võivad olla maksakahjustuse sümptomid
- asjade nägemine või kuulmine, mida ei ole olemas (hallutsinatsioonid)

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- unetus (suutmatus magada)
- peavalu
- kõhukinnisus, iiveldus
- suurenenud higistamine
- ravimi ärajätusündroom

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- gripilaadsed sümptomid, infektsioon, kurguvalu ja valulik neelamine, nohu
- ärevus, depressioon, vähenenud seksuaalhuvi, närvilisus, ebanormaalne mõtlemine
- migreen, pearinglus, minestamine, suurenenud lihaspinge, surinad, uimasus
- suurenenud pisaravool (vesised silmad) või muu pisaravooluga seotud häire
- vererõhu tõus, nahaõhetus
- tugevnenud kõha
- kõhuvalu, seedehäired või muu ebamugavustunne kõhus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, oksendamine
- nahalööve, sügelemine, nõgeslööve
- seljavalu, liigesevalu, lihasvalu, jalakrambid (lihasspasm)
- uriini muutused
- raskused erektsiooni saavutamisel või säilitamisel
- nõrkus, valu rinnus, külmavärinad, palavik, üldine halb enesetunne, valu, (käte ja jalgade) turse
- maksafunktsiooni häired, kehakaalu langus
- tähelepanuvõime langusest või koordinatsiooni halvenemisest tingitud õnnetusvigastus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõrvalekalded vereanalüüsides, paistes näärmed (lümfisõlmed)
- ebanormaalsed unenäod, agiteeritus, huvikaotus, depersonalisatsioon (ei tunne ennast iseendana), ravimisõltuvus, liialdatud heaolutunne, väenulikkustunne
- amneesia (mäluhäired), krambid (hood), kõnehäire, treemor
- silmapõletik või -infektsioon, kitsad pupillid
- kiire või aeglane südametegevus, müokardiinfarkt (südameatakk), palpitatsioonid, pitsitustunne rinnus
- madal vererõhk
- astma, õhupuudus, haigutamine
- valu ja haavandid suus, keele värvuse muutus
- akne, juuste väljalangemine, kuiv või ketendav nahk, nahasõlmed
- liigese põletik
- valk uriinis, kuseteede infektsioon, raskused urineerimisel, valulik või raskendatud urineerimine, veri uriinis, neerukivid
- menstruaaltsükliga seotud probleemid, tupeprobleemid, ebanormaalne ejakulatsioon
- külma- või kuumatundlikkus
- kuumarabandus
- liigne lihasaktiivsus
- isutus

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- aeglane või raskendatud hingamine
- maksakahjustus koos kollatõvega või ilma
- hallutsinatsioonid
- näo- ja kõriturse või eluohtlikud allergilised reaktsioonid
- vererõhu langus istuvast või lamavast asendist püsti tõustes
- järsku algav ärajätusündroom, mis on põhjustatud ravimi võtmisest liiga ruttu pärast ebaseaduslike opioidide kasutamist
- ravimi ärajätusündroom vastündinud lastel

Selle ravimi intravenoosne väärkasutamine võib põhjustada ärajätusümptomeid, infektsioone, teisi nahareaktsioone ja potentsiaalselt tõsiseid maksaprobleeme (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zubsolv'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Zubsolv võib olla ahvatluseks inimestele, kes kuritarvitavad retseptiravimeid. Hoidke seda ravimit turvalises kohas, varguste eest kaitstult.

Hoidke blistrit turvalises kohas.

Ärge kunagi avage blistrit ilma vajaduseta.

Ärge võtke seda ravimit laste nähes.

Ravimi kogemata sissevõtmisel või sellise kahtluse korral tuleb otsekohe pöörduda erakorralise meditsiini osakonda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zubsolv sisaldab

Toimeained on buprenorfiin ja naloksoon.

Üks 0,7 mg/0,18 mg keelealune tablett sisaldab 0,7 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,18 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Üks 1,4 mg/0,36 mg keelealune tablett sisaldab 1,4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,36 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Üks 2,9 mg/0,71 mg keelealune tablett sisaldab 2,9 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 0,71 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Üks 5,7 mg/1,4 mg keelealune tablett sisaldab 5,7 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 1,4 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).







Üks 8,6 mg/2,1 mg keelealune tablett sisaldab 8,6 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2,1 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Üks 11,4 mg/2,9 mg keelealune tablett sisaldab 11,4 mg buprenorfiini (vesinikkloriidina) ja 2,9 mg naloksooni (vesinikkloriidihüdraadina).

Teised koostisosad on mannitool, veevaba sidrunhape, naatriumtsitraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, sukraloos, levomentool, kolloidne veevaba ränidioksiid ja naatriumstearüülfumaraat.

Kuidas Zubsolv välja näeb ja pakendi sisu

Zubsolv keelealused tabletid on saadaval kuues erinevas tugevuses, mis erinevad üksteisest kuju ja sissepressitud tunnuse poolest:

Zubsolv tableti tugevus (buprenorfiin/naloksoon)	Zubsolv tableti kirjeldus	Zubsolv tableti sissepressitud tunnus	Välimus
0,7 mg/0,18 mg	valge ovaalne tablett pikkusega 6,8 mm ja laiusega 4,0 mm	„.7“ ühel küljel	
1,4 mg/0,36 mg	valge kolmnurkne tablett, kolmnurga alusega 7,2 mm ja kõrgusega 6,9 mm	„1.4“ ühel küljel	
2,9 mg/0,71 mg	valge D-kujuline tablett kõrgusega 7,3 mm ja laiusega 5,65 mm	„2.9“ ühel küljel	
5,7 mg/1,4 mg	valge ümmargune tablett läbimõõduga 7 mm	„5.7“ ühel küljel	
8,6 mg/2,1 mg	valge rombikujuline tablett pikkusega 9,5 mm ja laiusega 8,2 mm	„8.6“ ühel küljel	
11,4 mg/2,9 mg	valge kapslikujuline tablett pikkusega 10,3 mm ja laiusega 8,2 mm	„11.4“ ühel küljel	

Kõik tugevused on saadaval 7, 28 ja 30 tableti kaupa pakendatud alumiiniumblistrites.
Kõik tugevused ja pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Rootsi

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.