

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta od 0,7 mg/0,18 mg sadrži 0,7 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,18 mg naloksone (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta od 1,4 mg/0,36 mg sadrži 1,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,36 mg naloksone (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta od 2,9 mg/0,71 mg sadrži 2,9 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,71 mg naloksone (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta od 5,7 mg/1,4 mg sadrži 5,7 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 1,4 mg naloksone (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta od 8,6 mg/2,1 mg sadrži 8,6 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2,1 mg naloksone (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvalne tablete

Jedna sublingvalna tableta od 11,4 mg/2,9 mg sadrži 11,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2,9 mg naloksone (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvalne tablete

Bijela do bjelkasta ovalna tableta, duljine 6,8 mm i širine 4,0 mm, s oznakom „.7” utisnutom na jednoj strani.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvalne tablete

Bijela do bjelkasta trokutasta tableta, osnovice 7,2 mm i visine 6,9 mm, s oznakom „1.4” utisnutom na jednoj strani.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingvalne tablete

Bijela do bjelkasta tableta u obliku slova D, visine 7,3 mm i širine 5,65 mm, s oznakom „2.9” utisnutom na jednoj strani.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvalne tablete

Bijela do bjelkasta okrugla tableta, promjera 7 mm, s oznakom „5.7” utisnutom na jednoj strani.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvalne tablete

Bijela do bjelkasta tableta u obliku dijamanta, duljine 9,5 mm i širine 8,2 mm, s oznakom „8.6” utisnutom na jednoj strani.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvalne tablete

Bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule, duljine 10,3 mm i širine 8,2 mm, s oznakom „11.4” utisnutom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nadomjesno liječenje ovisnosti o opioidima u okviru medicinskog, socijalnog i psihološkog liječenja. Svrha naloksona kao sastavnice je odvratiti od intravenske zlouporabe ovog lijeka. Zubsolv je indiciran u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina koji su pristali na liječenje ovisnosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje se mora odvijati pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju ovisnosti o opioidima/ovisnosti.

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin, budući da različiti lijekovi koji sadrže buprenorfin imaju različitu bioraspoloživost. Zato se doza u mg može razlikovati između lijekova. Jednom kada se utvrdi odgovarajuća doza određenog lijeka koji sadrži buprenorfin za bolesnika, taj lijek se ne smije mijenjati drugim.

Ako je bolesnik prelazio s lijekova koji sadrže buprenorfin ili buprenorfin i nalokson, možda će biti potrebne prilagodbe doze zbog potencijalnih razlika u bioraspoloživosti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Višestruka primjena tri najniže doze Zubsolva kao zamjena za bilo koju od tri najviše doze (primjerice u slučajevima kad više doze nisu privremeno dostupne) se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Mjere opreza koje treba poduzeti prije uvođenja

Prije početka liječenja, mora se utvrditi o kojoj se vrsti ovisnosti o opioidima radi (tj. kratkodjelujućim ili dugodjelujućim opioidima), vremenu od zadnje uporabe opioida te stupnju ovisnosti o opioidima. Da bi se izbjeglo naglo ustezanje, buprenorfin/nalokson ili buprenorfin treba se uvesti samo kad objektivni i jasni znakovi ustezanja postanu očiti [pokazuju se, primjerice, rezultatom koji upućuje na blago do umjereno ustezanje na validiranoj Kliničkoj skali ustezanja od opioida (Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS)].

- Bolesnici ovisni o heroinu ili kratkodjelujućim opioidima, prvu dozu buprenorfina/naloksona moraju uzeti kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo 6 sati nakon

- zadnjeg uzimanja opioida.
- Za bolesnike koji primaju metadon, doza metadona mora se sniziti na najviše 30 mg dnevno prije početka terapije buprenorfinom/naloksonom. Dug poluvijek metadona treba uzeti u obzir kad se započinje s liječenjem buprenorfinom/naloksonom. Prvu dozu buprenorfina/naloksona treba uzeti tek kad se pojave znakovi ustezanja, ali ne prije nego što je proteklo 24 sata nakon što je bolesnik zadnji put uzeo metadon. Buprenorfin može uzrokovati simptome ustezanja u bolesnika ovisnih o metadonu.

Doziranje

Početak (uvodenje) terapije

U odraslih i adolescenata starijih od 15 godina preporučena početna doza iznosi 1,4 mg/0,36 mg ili 2,9 mg/0,71 mg. Dodatna doza lijeka Zubsolv od 1,4 mg/0,36 mg ili 2,9 mg/0,71 mg može se primijeniti prvog dana ovisno o potrebama pojedinog bolesnika.

Tijekom početka liječenja, preporučuje se svakodnevno pratiti doziranje kako bi se osiguralo pravilno sublingvalno postavljanje doze i promatrati odgovor bolesnika na liječenje, kao pokazatelj učinkovitog titriranja doze sukladno kliničkom učinku.

Stabilizacija doze i terapija održavanja

Nakon uvođenja terapije 1. dana, bolesnika se titracijom mora brzo stabilizirati na odgovarajuću dozu održavanja kako bi se postigla doza koja će bolesnika zadržati na liječenju i suprimirati učinke ustezanja od opioida, a određuje se na temelju ponovne procjene kliničkog i psihološkog statusa Bolesnika. Najviša pojedinačna dnevna doza od 17,2 mg buprenorfina. ne smije premašiti (primjerice doza od 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg ili 3 x 5,7 mg).

Tijekom terapije održavanja može biti potrebno povremeno stabilizirati bolesnika na novoj dozi održavanja kao odgovor na promjenjive potrebe bolesnika.

Jačina doze od 0,7 mg/0,18 mg namijenjena je za precizno usklađivanje doze za bolesnike, pogotovo tijekom smanjenja terapijske doze ili u slučaju problema s podnošenjem lijeka tijekom titracije.

Liječnicima se preporučuje propisivanje režima jedne tablete jednom dnevno, ako je moguće, kako bi se smanjio rizik od prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe.

Doziranje rjeđe od jednom dnevno

Nakon što se postigla zadovoljavajuća stabilizacija, učestalost doziranja lijeka Zubsolv može se smanjiti na doziranje svaki drugi dan. Primjerice, bolesnik koji je stabiliziran na dnevnoj dozi od 8 mg/2 mg može uzimati 16 mg/4 mg svaki drugi dan, bez primjene lijeka u danima između. U nekih bolesnika učestalost doziranja, nakon što je postignuta zadovoljavajuća stabilizacija, može se smanjiti na 3 puta tjedno (primjerice, ponedjeljkom, srijedom i petkom. Doza koja se daje ponedjeljkom i srijedom treba biti dvostruko viša od individualno titrirane dnevne doze, a doza petkom treba biti tri puta viša od individualno titrirane dnevne doze, bez primjene doze u međuvremenu.) Međutim, sveukupna dnevna doza ne smije biti viša od 17,2 mg buprenorfina. Za bolesnike kojima je potrebna titrirana dnevna doza >5,7 mg buprenorfina/dan ovakav režim doziranja možda neće biti prikladan.

Ustezanje lijeka od strane liječnika

Nakon postizanja zadovoljavajuće stabilizacije, uz suglasnost bolesnika, doza se može postupno snižavati na nižu dozu održavanja; u nekim povoljnim slučajevima liječenje se može i prekinuti. Dostupnost sublingvalnih tableta u dozama od 2 mg/0,5 mg i 8 mg/2 mg omogućava titraciju na nižu dozu. Bolesnici kojima je možda potrebna niža doza buprenorfina mogu uzimati sublingvalne tablete buprenorfina od 0,4 mg. Nakon ustezanja lijeka koje provodi liječnik, bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave relapsa.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

S obzirom na to da farmakokinetika buprenorfina/naloksona može biti izmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre, preporučuju se niže početne doze i pažljivo titriranje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Buprenorfin/nalokson kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Promjena doze buprenorfina/naloksona nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost buprenorfina/naloksona u djece u dobi nižoj od 15 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Liječnici moraju upozoriti bolesnike da je sublingvalni put primjene jedini djelotvoran i siguran put primjene ovog lijeka (vidjeti dio 4.4). Tableta se treba držati pod jezikom dok se potpuno ne otopi. Bolesnici ne smiju gutati niti konzumirati hranu ili tekućinu dok se tableta u potpunosti ne otopi.

Zubsolv se obično raspada u roku od 40 sekundi, međutim može proteći 5 do 10 minuta prije nego što bolesnik osjeti da je tableta potpuno nestala iz usta.

Ako je potrebno više od jedne tablete, može se uzeti istovremeno ili u dva podijeljena dijela; drugi dio treba uzeti odmah nakon što se prvi dio otopi.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška respiratorna insuficijencija.

Teško oštećenje funkcije jetre.

Akutni alkoholizam ili *delirium tremens*.

Istovremena primjena antagonista opioda (naltrekson, nalmeften) za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opioidima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pogrešna uporaba, zlouporaba i prosljeđivanje lijeka u nedopuštene svrhe

Buprenorfin se može pogrešno rabiti ili zloupotrijebiti na sličan način kao i drugi opiodi, zakonom dopušteni ili zabranjeni. Neki rizici pogrešne uporabe i zloupotrijebe lijeka uključuju predoziranje, širenje krvlju prenosivih virusnih ili lokaliziranih i sistemskih infekcija, depresiju disanja i oštećenje jetre. Zloupotrijeba buprenorfina od strane nekog drugog osim bolesnika kojem je buprenorfin namijenjen, predstavlja dodatni rizik pojave novih ovisnika koji koriste buprenorfin kao primarno sredstvo ovisnosti, a ovisnost se može pojaviti i ako bolesnik kojem je lijek namijenjen izravno distribuira lijek u svrhu nedopuštene primjene ili ako se lijek ne zaštiti od krađe.

Liječenje buprenorfinom/naloksonom koje nije optimalno može potaknuti pogrešnu uporabu lijeka od strane bolesnika, dovodeći do predoziranja ili prekida liječenja. Bolesnik čija je doza buprenorfina/naloksona niža od potrebne može nastaviti reagirati na nekontrolirane simptome

ustezanja tako da se sam liječi opioidima, alkoholom ili drugim sedativnim hipnoticima poput benzodiazepina.

Da bi se smanjio rizik pogrešne uporabe, zlorabe lijeka i prosljeđivanja lijeka u nedopuštene svrhe, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri propisivanju i davanju buprenorfina, poput izbjegavanja propisivanja višestrukih količina lijeka na početku liječenja te provođenja kontrola stanja bolesnika kliničkim praćenjem sukladno potrebama bolesnika.

Kombiniranje buprenorfina s naloksonom u lijeku Zubsolv namijenjeno je odvrćanju od pogrešne uporabe i zlorabe buprenorfina. Manje je vjerojatna intravenska ili intranazalna pogrešna uporaba lijeka Zubsolv nego samog buprenorfina, s obzirom da nalokson u lijeku Zubsolv može izazvati simptome ustezanja u pojedinaca ovisnih o heroinu, metadonu ili drugim agonistima opioida.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (CAS) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CAS-a ovisno o dozi. U bolesnika s CAS-om, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Depresija disanja

Prijavljeni su smrtni slučajevi zbog depresije disanja, osobito kad se buprenorfin rabio u kombinaciji s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5) ili kad se buprenorfin nije rabio u skladu s propisanim uputama. Smrtni slučajevi također su prijavljeni vezano uz istovremenu primjenu buprenorfina i drugih depresora poput alkohola ili drugih opioida. Ako se buprenorfin daje osobama koje su ovisne o neopioidnim lijekovima i ne podnose učinke opioida, može doći do potencijalno smrtonosne depresije disanja.

Ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s astmom ili respiratornom insuficijencijom [npr. kronična opstruktivna bolest pluća, plućno srce, smanjeni kapacitet pluća, hipoksija, hiperkapnija, prethodno postojeća depresija disanja ili kifoskolioza (iskrivljenje kralježnice koje vodi do potencijalno kratkog daha)].

Buprenorfin/nalokson u djece i osoba koje nisu ovisne može, u slučaju nehotičnog ili hotimičnog gutanja, uzrokovati tešku, potencijalno po život opasnu depresiju disanja. Bolesnici se moraju upozoriti da blister čuvaju na sigurnom, da blister nikada ne otvaraju unaprijed, da ga čuvaju izvan pogleda i dohvata djece i drugih članova domaćinstva te da ne uzimaju lijek pred djecom. Ako se nehotično proguta ili se sumnja da je lijek progutan, potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Buprenorfin/nalokson može uzrokovati omamljenost, osobito ako se uzme zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su benzodiazepini, sredstva za umirenje, sedativi ili hipnotici, vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Rizik od istodobne primjene sedativa kao što su benzodiazepini ili srodnih lijekova

Istodobna primjena buprenorfina/naloksona i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može za posljedicu imati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog tih rizika istodobno propisivanje s tim sedativima treba biti ograničeno na one bolesnike kod kojih nisu moguće zamjenske opcije liječenja. Kada se odluči propisati buprenorfin/nalokson istodobno sa sedativima, potrebno je propisati najnižu učinkovitu dozu sedativa, a terapija treba biti što kraćeg trajanja. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu izrazito preporučuje upozoriti bolesnike i njihove njegovatelje na te simptome (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka Zubsolv i drugih serotonergičkih lijekova kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepressivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život (vidjeti dio 4.5).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima, savjetuje se pažljivo nadziranje bolesnika, posebno tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne poremećaje i/ili simptome poremećaja probavnog sustava.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma.

Ovisnost

Buprenorfin je parcijalni agonist μ (mi)-opioidnih receptora i kronična primjena dovodi do ovisnosti opioidnog tipa. Ispitivanja na životinjama, kao i kliničko iskustvo, pokazala su da buprenorfin može izazvati ovisnost, no znatno manje razine u usporedbi s punim agonistom, npr. morfijem.

Ne preporučuje se nagli prekid terapije jer on može uzrokovati sindrom ustezanja od lijeka koji može nastupiti s odgodom.

Hepatitis i jetreni događaji

Slučajevi akutnog oštećenja funkcije jetre prijavljeni su u ovisnika o opioidima u kliničkim ispitivanjima kao i u prijavama nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet. Poremećaji su se kretali u rasponu od prolaznih asimptomatskih povišenja jetrenih transaminaza do pojedinačnih prikaza slučajeva zatajenja jetre, nekroze jetre, hepatorealnog sindroma, hepatičke encefalopatije i smrti. U mnogim slučajevima prisutnost postojećih mitohondrijskih oštećenja (genetskih bolesti, abnormalnosti jetrenih enzima, infekcije virusom hepatitisa B ili C, alkoholizma, anoreksije, istovremena primjena drugih potencijalno hepatotoksičnih lijekova) i aktualna intravenska uporaba sredstava ovisnosti mogli su prouzročiti ove promjene ili im doprinijeti. Spomenuti čimbenici moraju se uzeti u obzir prije propisivanja buprenorfina/naloksona kao i tijekom samog liječenja.

Kad se sumnja na jetreni događaj, potrebne su daljnje biološke i etiološke procjene. Ovisno o nalazima, primjena lijeka može se prekinuti uz oprez kako bi se spriječio nastanak simptoma ustezanja od lijeka i povrat na zlouporabu lijeka. Ako se nastavi s liječenjem, treba pažljivo pratiti funkciju jetre.

Izazivanje sindroma ustezanja od opioida

Pri započinjanju terapije buprenorfinom/naloksonom, liječnik mora biti svjestan parcijalnog agonističkog profila buprenorfina te da on može izazvati simptome ustezanja od lijeka u bolesnika ovisnih o opioidima, osobito ako se primijeni nakon manje od 6 sati od posljednje uporabe heroina ili drugog kratkodjelujućeg opioida, ili ako se primijeni nakon manje od 24 sata od posljednje doze metadona. Tijekom razdoblja prelaska s buprenorfina ili metadona na buprenorfin/nalokson bolesnike je potrebno pozorno pratiti jer su zabilježeni simptomi ustezanja. Da bi se izbjeglo izazivanje simptoma ustezanja, uvođenje buprenorfina/naloksona treba se poduzeti nakon očitih objektivnih simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2).

Simptomi ustezanja također mogu biti povezani s doziranjem nižim od optimalnog.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet. S obzirom da se buprenorfin i nalokson opsežno

metaboliziraju u jetri, njihova izmjerena razina u plazmi bila je viša u bolesnika s umjerenim i teškom oštećenjem jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Bolesnici trebaju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma izazvanog ustezanja od opioda, toksičnosti ili predoziranja uzrokovanih povišenim razinama naloksona i/ili buprenorfina.

Prije početka terapije preporučuje se provesti osnovne pretrage jetrene funkcije i dokumentirati status s obzirom na virusni hepatitis. Rizik od oštećenja jetrene funkcije veći je u bolesnika koji su pozitivni na virusni hepatitis, koji istodobno uzimaju više lijekova (vidjeti dio 4.5) i/ili imaju disfunkciju jetre. Preporučuje se redovito praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Zubsolv sublingvalne tablete trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre primjena buprenorfina/naloksona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija bubrezima može biti produljena, jer se 30 % primijenjene doze eliminira putem bubrega. U bolesnika sa zatajenjem bubrega nakupljaju se metaboliti buprenorfina. Preporučuje se oprez pri doziranju u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Inhibitori CYP3A4

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4 mogu dovesti do povišenih koncentracija buprenorfina. Stoga može biti potrebno sniziti dozu buprenorfina/naloksona. U bolesnika koji su već primali CYP3A4 inhibitore treba pažljivo titrirati dozu buprenorfina/naloksona, jer snižena doza može biti dostatna u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Učinci skupine lijekova

Opioidi mogu izazvati ortostatsku hipotenziju u pokretnih bolesnika.

Opioidi mogu povisiti tlak cerebrospinalne tekućine što može uzrokovati napadaje, stoga je opioide potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s ozljedom glave, intrakranijalnim lezijama i drugim okolnostima u kojima bi cerebrospinalni tlak mogao biti povišen ili u bolesnika s napadajima u anamnezi.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s hipotenzijom, hipertrofijom prostate ili stenozom uretre.

Mioza inducirana opioidima, promjene u razini svijesti ili promjene u percepciji boli kao simptoma bolesti mogu utjecati na procjenu bolesnika ili zasjeniti dijagnozu ili klinički tijek prateće bolesti.

Opioide je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s miksedomom, hipotireozom ili insuficijencijom adrenalnog korteksa (npr. Addisonova bolest).

Opioidi povećavaju intrakoleđohalni tlak i stoga ih je potrebno koristiti uz oprez u bolesnika s disfunkcijom bilijarnog trakta.

Opioide je potrebno primjenjivati uz oprez u starijih i bolesnika u onespособljavajućem zdravstvenom stanju.

Na temelju iskustva s morfijem, istovremena primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioda (vidjeti dio 4.5).

Prelazak s jednog lijeka koji sadrži buprenorfin na drugi

Doza u mg može se razlikovati između lijekova koji sadrže buprenorfin, a lijekovi nisu izravno međusobno zamjenjivi. Zato je potrebno pratiti bolesnike kada prelaze s jednog lijeka koji sadrži buprenorfin na drugi, budući da u pojedinim slučajevima može biti zamjetnih razlika u bioraspoloživosti (vidjeti dio 5.2). Zato će možda biti potrebne prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija

Primjena u adolescenata (u dobi od 15 do <18 godina)

S obzirom na nedostatak podataka u adolescenata (u dobi od 15 do <18 godina), bolesnici iz ove dobne skupine trebaju se pažljivije pratiti tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zubsolv se ne smije uzimati zajedno s:

Zubsolv ne bi trebalo uzimati zajedno s:

- alkoholnim pićima ili lijekovima koji sadrže alkohol, jer alkohol pojačava sedativni učinak buprenorfina (vidjeti dio 4.7).

Zubsolv treba koristiti uz oprez kod istovremene primjene sa:

- sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi.
Istodobna primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora na SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene sedativa treba ograničiti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike se mora upozoriti na to da je iznimno opasno samovoljno uzimati benzodiazepine koji im nisu propisani dok uzimaju ovaj lijek, a također ih treba upozoriti da uzimaju benzodiazepine zajedno s ovim lijekom isključivo prema uputama svoga liječnika (vidjeti dio 4.4).
- gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin), jer istodobna primjena s lijekom Suboxone može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4)
- drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, drugim derivatima opioida (npr. metadon, analgetici i antitusici), određenim antidepresivima, sedativnim antagonistima H1-receptora, barbituratima, drugim anksioliticima koji nisu benzodiazepini, neurolepticima, klonidinom i srodnim lijekovima: ove kombinacije povećavaju depresiju središnjeg živčanog sustava. Smanjenja razina pažnje može povećavati rizik pri upravljanju vozilima i strojevima.
- nadalje: dostatnu analgeziju možda će biti teško postići kada se puni agonist opioida primjenjuje u bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson. Stoga postoji mogućnost predoziranja punim agonistom, naročito kad se pokušavaju poništiti učinci parcijalnog agonista buprenorfina ili kad su razine buprenorfina u plazmi u opadanju.
- serotonergičkim lijekovima kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi zbog povećanja rizika od serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dio 4.4).
- naltreksonom i nalmefenom jer su oni antagonisti opioida koji mogu blokirati farmakološke učinke buprenorfina. Njihova je istovremena primjena za vrijeme liječenja buprenorfinom/naloksonom kontraindicirana zbog potencijalno opasne interakcije koja bi mogla naglo uzrokovati duge i intenzivne simptome ustezanja od opioida (vidjeti dio 4.3).
- inhibitorima CYP3A4: ispitivanje interakcija buprenorfina s ketokonazolom (jaki inhibitor CYP3A4) rezultiralo je povećanjem C_{max} (za oko 50%) i AUC (područje ispod krivulje) (za oko 70%) buprenorfina, i u manjoj mjeri, norbuprenorfina. Bolesnike koji primaju Zubsolv treba pažljivo nadzirati, jer u njih će možda biti potrebno sniziti dozu ako se kombinira s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. inhibitori proteaze, kao što su ritonavir, nelfinavir ili indinavir ili azolni antimikotici, poput ketokonazola ili itrakonazola, makrolidni antibiotici).

- induktorima CYP3A4: istovremena primjena induktora CYP3A4 s buprenorfinom može sniziti koncentracije buprenorfina u plazmi te potencijalno rezultirati liječenjem ovisnosti o opioidima buprenorfinom koje nije optimalno. Kod istovremene primjene induktora (npr. fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina, rifampicina) preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika koji primaju buprenorfin/nalokson. U skladu s tim potrebno je prilagoditi dozu buprenorfina ili induktora CYP3A4.
- na temelju iskustva s morfijem, istovremena primjena inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) može pojačati učinke opioida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni buprenorfina/naloksona u trudnica ne postoje ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Pred kraj trudnoće, buprenorfin može izazvati respiratornu depresiju u novorođenčeta, čak i nakon kratkog razdoblja primjene. Dugoročna primjena buprenorfina u zadnjem tromjesečju trudnoće može izazvati sindrom ustezanja u novorođenčeta (npr. hipertoniju, neonatalni tremor, neonatalnu agitaciju, mioklonus ili konvulzije). Sindrom se obično pojavljuje nekoliko sati do nekoliko dana nakon rođenja.

Zbog dugog poluvijeka buprenorfina, na kraju trudnoće trebala bi se razmotriti mogućnost praćenja neonatalnog razvoja kroz nekoliko dana, a radi sprječavanja rizika od depresije disanja ili sindroma ustezanja u novorođenčeta.

Nadalje, uporabu buprenorfina/naloksona tijekom trudnoće treba odobriti liječnik.

Buprenorfin/nalokson za vrijeme trudnoće treba koristiti isključivo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se nalokson/metaboliti u majčino mlijeko ljudi. Buprenorfin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko ljudi. U štakora je pronađeno da buprenorfin inhibira laktaciju. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Zubsolv.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti ženki pri visokim dozama (sistemska izloženost >2,4 puta od izloženosti ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 17,2 mg buprenorfina, na temelju AUC vrijednosti) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Buprenorfin/nalokson malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima kad se primjenjuje u bolesnika ovisnih o opioidima. Ovaj lijek može izazvati omamljenost, omaglicu ili umanjiti sposobnost razmišljanja, osobito tijekom početka liječenja i prilagodbe doze. Ako se uzima zajedno s alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava, učinak će vjerojatno biti naglašeniji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Bolesnike treba upozoriti da buprenorfin/nalokson može negativno utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada s teškim strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave vezane uz liječenje, zabilježene tijekom ključnih kliničkih ispitivanja su konstipacija i simptomi često povezani s ustezanjem od lijeka (npr. nesanica, glavobolja, mučnina, hiperhidroza i bol). Ozbiljnim su smatrane neke prijave o epileptičkim napadajima, povraćanju, proljevu i povišenim vrijednostima testova funkcije jetre.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 sažeto prikazuje nuspojave zabilježene tijekom ključnih kliničkih ispitivanja u kojima su 342 od 472 bolesnika (72,5%) prijavila nuspojave i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave vezane uz liječenje, prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nuspojave zabilježene nakon stavljanja buprenorfina/naloksona u promet

Klasa sustava organa	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>		Influenca Infekcija Faringitis Rinitis	Infekcija mokraćnih puteva Vaginalna infekcija	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			Anemija Leukocitoza Leukopenija Limfadenopatija Trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			Preosjetljivost	Anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			Smanjeni apetit Hiperglikemija Hiperlipidemija Hipoglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nesanica	Anksioznost Depresija Smanjeni libido Nervoza Abnormalno razmišljanje	Neuobičajeni snovi Agitacija Apatija Depersonalizacija Ovisnost o lijeku Euforično raspoloženje Hostilnost	Halucinacije
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja	Migrena Omaglica Hipertonija Parestezija Somnolencija	Amnezija Hiperkinezija Napadaji Poremećaj govora Tremor	Jetrena encefalopatija Sinkopa
<i>Poremećaji oka</i>		Ambliopija Poremećaj suzenja	Konjunktivitis Mioza	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>			Angina pectoris Bradikardija Infarkt miokarda Palpitacije Tahikardija	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Hipertenzija Vazodilatacija	Hipotenzija	Ortostatska hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		Kašalj	Astma Dispneja Zijevanje	Bronhospazam Depresija disanja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Konstipacija Mučnina	Bol u abdomenu Proljev Dispepsija Flatulencija Povraćanje	Ulceracije u ustima Promjena boje jezika	zubni karijes

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Hepatitis Akutni hepatitis Žutica Hepatička nekroza Hepatorenalni sindrom
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Hiperhidroza	Pruritus Osip Urtikarija	Akne Alopecija Eksfolijativni dermatitis Suha koža Izraslina kože	Angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Bol u leđima Artralgijska Spazmi mišića Mijalgija	Artritis	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Neuobičajena mokraća	Albuminurija Dizurija Hematurija Nefrolitijaza Zadržavanje mokraće	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		Eretilna disfunkcija	Amenoreja Poremećaj ejakulacije Menoragija Metroragija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Sindrom ustezanja	Astenija Bol u prsištu Zimica Pireksija Malaksalost Bol Periferni edem	Hipotermija	Neonatalni sindrom ustezanja
<i>Pretrage</i>		Abnormalni nalazi funkcije jetre Smanjena težina	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Povišene vrijednosti transaminaza
<i>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		Ozljeđe	Toplinski udar	

Opis odabranih nuspojava

U slučajevima pogrešne intravenske uporabe lijeka, neke nuspojave su prije povezane s činom pogrešne uporabe, nego s lijekom te su uključivale lokalne reakcije, ponekad septičke (apsces, celulitis) i potencijalno ozbiljan akutni hepatitis, a prijavljene su i druge infekcije kao što su pneumonija, endokarditis (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s izraženom ovisnosti o lijeku, početna primjena buprenorfina može uzrokovati sindrom ustezanja od lijeka sličan onom uzrokovanom primjenom naloksona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Depresija disanja kao rezultat depresije središnjeg živčanog sustava je glavni simptom zbog kojeg je potrebna intervencija u slučaju predoziranja jer može dovesti do respiratornog aresta i smrti. Znakovi predoziranja također mogu uključivati somnolenciju, ambliopiju, miozu, hipotenziju, mučninu, povraćanje i/ili poremećaje govora.

Postupanje

Potrebno je započeti s općim suportivnim mjerama, uključujući strogu kontrolu respiratornog i kardijalnog statusa bolesnika. Treba provesti simptomatsko liječenje depresije disanja i standardne mjere intenzivne skrbi. Mora se osigurati prohodnost dišnih puteva te asistiranje ili kontrolirano disanje. Bolesnika treba premjestiti na odjel u kojem postoji kompletna oprema za oživljavanje.

Ako bolesnik povraća, mora se spriječiti aspiracija povraćanog sadržaja.

Preporučuje se uporaba antagonista opioida (tj. naloksona), usprkos skromnom učinku koji taj antagonist može imati u otklanjanju respiratornih simptoma buprenorfina, u usporedbi s njegovim učincima na pune agoniste opioida.

U slučaju korištenja naloksona, treba uzeti u obzir dugotrajnost djelovanja buprenorfina prilikom određivanja trajanja liječenja i liječničkog nadzora potrebnih da bi se otklonili učinci predoziranja. Nalokson se može eliminirati brže od buprenorfina zbog čega bi se mogli vratiti prethodno kontrolirani simptomi predoziranja buprenorfinom, stoga bi kontinuirana infuzija mogla biti potrebna.

Ako infuzija nije moguća, možda će biti potrebno ponovljeno doziranje naloksonom. Daljnju stopu intravenske infuzije trebalo bi titrirati prema reakciji bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi za liječenje ovisnosti, ATK oznaka: N07BC51.

Mehanizam djelovanja

Buprenorfin je parcijalni agonist/antagonist opioida koji se veže za μ i κ (kapa) opioidne receptore u mozgu. Njegova aktivnost u održavanju liječenja ovisnosti o opioidima pripisuje se njegovim sporim reverzibilnim svojstvima na μ -opioidne receptore koja, tijekom duljeg razdoblja, mogu minimalizirati potrebu ovisnika za drogom.

U ispitivanjima kliničke farmakologije primijećeni su „učinci plafona” uz opioidne agoniste u bolesnika ovisnih o opioidima.

Nalokson je antagonist μ -opioidnih receptora. Kad se primjenjuje peroralno ili sublingvalno u uobičajenim dozama u bolesnika u fazi ustezanja od opioida, nalokson pokazuje mali ili nikakav farmakološki učinak zbog toga što se gotovo potpuno metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru. Međutim, kad ga intravenski primjenjuju bolesnici ovisni o opioidima, prisutnost naloksona u lijeku Zubsoolv izaziva izrazite učinke opioidnog antagonista i ustezanja od opioida, što odvraća osobe od intravenske zlouporabe.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti buprenorfina/naloksona prvenstveno su dobiveni iz jednogodišnjeg kliničkog ispitivanja, koje se sastojalo od 4-tjedne randomizirane dvostruko slijepe usporedbe buprenorfina/naloksona, buprenorfina i placeba nakon čega je slijedilo 48 tjedana ispitivanja sigurnosti primjene buprenorfina/naloksona. U ovom ispitivanju, 326 ispitanika ovisnih o heroinu randomizirano je na primanje 16 mg buprenorfina/naloksona dnevno, 16 mg buprenorfina dnevno, ili placebo. Za ispitanike randomizirane u jednu od dvije skupine koje su primale djelatnu tvar, doziranje je započelo s 8 mg buprenorfina 1. dana, a 2. dana ispitanici su dobili 16 mg (dvaput po 8 mg) buprenorfina. 3. dana, ispitanici randomizirani u skupinu koja će primati buprenorfin/nalokson prebačeni su na kombiniranu tabletu. Ispitanici su se svakodnevno javljali u kliniku (od ponedjeljka do petka) radi procjena doziranja i djelotvornosti liječenja. Potrebna doza za vikend izdavana im je za uzimanje kod kuće. Primarna usporedba u ispitivanju bila je procjena djelotvornosti buprenorfina i buprenorfina/naloksona naspram placeba. Postotak uzoraka urina uzorkovanih tri puta tjedno koji su bili negativni na opioide izvan ispitivanja, bio je statistički veći za buprenorfin/nalokson u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$), i za buprenorfin u usporedbi s placebom ($p < 0,0001$).

U dvostruko slijepom ispitivanju s dvije kontrole na paralelnim skupinama, u kojem se uspoređivala etanolna otopina buprenorfina s aktivnom kontrolom punog agonista, 162 ispitanika su randomizirana primati sublingvalno 8 mg/dan etanolne otopine buprenorfina (doza koja je ugrubo usporediva s dozom od 12 mg/dan buprenorfina/naloksona), ili dvije relativno niske doze aktivne kontrole, od kojih je jedna bila dovoljno niska da služi kao alternativa placebo, tijekom 3 do 10 dana faze uvođenja, 16 tjedana faze održavanja i 7 tjedana faze detoksikacije. Do 3. dana buprenorfin je titriran do doze održavanja; doze aktivnih kontrola titrirale su se postupnije. Na temelju broja ispitanika koji su ostali na liječenju i postotka uzoraka urina prikupljenih tri puta tjedno negativnih na opioide izvan ispitivanja, buprenorfin se pokazao učinkovitijim u zadržavanju heroinskih ovisnika na liječenju i u smanjivanju njihove uporabe opioida za vrijeme liječenja, nego nisko dozirana kontrola. Učinkovitost buprenorfina u dozi od 8 mg dnevno bila je slična onoj aktivne kontrole s umjerenom dozom, iako ekvivalencija nije dokazana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zubsolv se obično raspada unutar 40 sekundi; međutim bolesnik može osjetiti potpuni nestanak tablete u ustima tek nakon 5 do 10 minuta.

Sublingvalne tablete Zubsolv imaju veću bioraspoloživost od konvencionalnih sublingvalnih tableta. Stoga se doza u mg može razlikovati između različitih lijekova. Zubsolv se ne može međusobno mijenjati s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

U komparativnim ispitivanjima bioraspoloživosti, Zubsolv 11,4/2,9 mg pokazao je ekvivalentnu izloženost buprenorfinu u odnosu na 16/4 mg ($2 \times 8/2$ mg) buprenorfina/naloksona primijenjenih kao konvencionalne sublingvalne tablete, no Zubsolv u dozi od $2 \times 1,4/0,36$ mg pokazao je 20 % nižu izloženost buprenorfinu u odnosu na $2 \times 2/0,5$ mg buprenorfina/naloksona primijenjenih kao konvencionalne sublingvalne tablete. Izloženost naloksonu nije bila veća od lijeka Zubsolv ni pri jednoj ispitanoj razini doze.

Buprenorfin

Apsorpcija

Kad se uzima peroralno, buprenorfin se metabolizira pri prvom prolasku N-dealkilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom u tankom crijevu i jetri. Zbog toga je primjena ovog lijeka peroralnim putem neprikladna.

Postoje mala odstupanja kod parametara izloženosti proporcionalnosti doze buprenorfina kao i odstupanja od stroge proporcionalnosti sastava za tri niže jačine (2,9/0,71, 1,4/0,36 i 0,7/0,18 mg) u

usporedbi s tri više doze. Stoga ne treba višestruko upotrebljavati tri niže doze Zubsolva kao zamjenu za bilo koju od tri više doze Zubsolva.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se približno 90 minuta nakon sublingvalne primjene. Razine buprenorfina u plazmi povećale su se povećanjem sublingvalno primijenjene doze buprenorfina/naloksona. I C_{max} i AUC buprenorfina povećali su se s povišenjem doze, iako povećanje nije bilo proporcionalno dozi, nego manje.

Distribucija

Nakon apsorpcije buprenorfina slijedi faza brze distribucije (poluvrijeme distribucije od 2 do 5 sati).

Buprenorfin je iznimno lipofilan, što dovodi do brzog prelaska krvno-moždane barijere. Buprenorfin se veže za proteine u omjeru od približno 96 %, prvenstveno za alfa i beta globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se prvenstveno metabolizira 14-N-dealkiliranjem putem mikrosomalnog jetrenog enzima CYP3A4. Zatim dolazi do glukoronidacije ishodišne molekule i primarnog dealkiliranog metabolita, norbuprenorfina. Norbuprenorfin se vezuje za opioidne receptore *in vitro*, ali nije poznato doprinosi li norbuprenorfin ukupnom učinku buprenorfina/naloksona.

Eliminacija

Eliminacija buprenorfina je dvo- ili tro-eksponencijalna i ima prosječni terminalni poluvijek u plazmi od 32 sata.

Buprenorfin se nakon ekskrecije glukurokonjugiranih metabolita putem žuči izlučuje u stolici (~70 %), dok se ostatak (~30 %) eliminira urinom.

Nalokson

Apsorpcija

Nakon sublingvalne primjene buprenorfina/naloksona, koncentracije naloksona u plazmi su niske i brzo se smanjuju. Srednje vršne koncentracije naloksona u plazmi bile su suviše niske za procjenu proporcionalnosti doze. Nije primijećeno da nalokson utječe na farmakokinetiku buprenorfina.

Distribucija

Nalokson se vezuje za proteine u omjeru od približno 45 %, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Nalokson se metabolizira u jetri, primarno konjugacijom s glukuronskom kiselinom, a izlučuje se urinom. Nalokson izravnom glukoronidacijom prelazi u nalokson 4-glukuronid, a dolazi i do N-dealkilacije i redukcije 6-okso skupine.

Eliminacija

Nalokson se izlučuje u urin, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme kreće se u rasponu od 0,9 do 9 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija putem bubrega ima relativno malu ulogu (~30 %) u ukupnom klirensu buprenorfina/naloksona. Nije potrebna prilagodba doze vezano uz funkciju bubrega, ali se preporučuje oprez kad se doza primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku buprenorfina i naloksona procijenjen je u ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2 sažeto prikazuje rezultate kliničkog ispitivanja u kojem je izloženost nakon primjene jednokratne doze sublingvalne tablete buprenorfina/naloksona utvrđena u zdravih ispitanika i ispitanika s oštećenjem jetre.

Tablica 2: Učinak oštećenja jetre na farmakokinetičke parametre buprenorfina i naloksona nakon primjene (relativna promjena u odnosu na zdrave ispitanike)

FK parametar	Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pughov stupanj A) (n=9)	Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pughov stupanj B) (n=8)	Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pughov stupanj C) (n=8)
Buprenorfin			
C _{max}	Povećanje od 1,2 puta	Povećanje od 1,1 puta	Povećanje od 1,7 puta
AUC _{last}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 1,6 puta	Povećanje od 2,8 puta
Nalokson			
C _{max}	Slično kontrolnoj skupini	Povećanje od 2,7 puta	Povećanje od 11,3 puta
AUC _{last}	Smanjenje od 0,2 puta	Povećanje od 3,2 puta	Povećanje od 14,0 puta

Sveukupno, izloženost buprenorfinu u plazmi povećana je približno 3 puta, a izloženost naloksonu u plazmi povećana je 14 puta u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija buprenorfina i naloksona ispitivana je u ispitivanjima akutne i toksičnosti ponovljenih doza u životinja (do 90 dana u štakora). Nije primijećeno sinergističko pojačanje toksičnosti. Neželjeni učinci temeljili su se na poznatom farmakološkom djelovanju opioidnih agonista i/ili antagonističkih tvari.

Kombinacija (4:1) buprenorfinoklorida i naloksonoklorida nije imala mutagene učinke u ispitivanju mutagenosti na bakterijama (Amesov test) i nije bila klastogena u citogenetičkom ispitivanju *in vitro* na ljudskim limfocitima ili u intravenskom mikronukleusnom testu u štakora.

Ispitivanja utjecaja na reprodukciju u štakora pokazala su da peroralno primijenjeni buprenorfin i nalokson (u omjeru 1:1) imaju letalne učinke na embrije štakora pri svim maternalno toksičnim dozama. Najniža ispitivana doza kojoj su štakori bili izloženi odgovarala je umnošcima od 1x izloženosti za buprenorfin i 5x za nalokson pri maksimalnoj terapijskoj dozi za ljude izračunate na temelju mg/m². Nije primijećena razvojna toksičnost u kunića pri maternalno toksičnim dozama. Nadalje, nije primijećeno teratogeno djelovanje ni u štakora, niti u kunića. Nije provedeno peripostnatalno ispitivanje buprenorfina/naloksona; međutim, peroralna primjena visokih doza buprenorfina u ženki tijekom gestacije i laktacije rezultirala je otežanim okotom (vjerojatno posljedica sedativnog učinka buprenorfina), visokim neonatalnim mortalitetom i blago odgođenim razvojem nekih neuroloških funkcija (refleks uspravljanja i reakcija trzanja) u novooakočenih štakora.

Primjenom buprenorfina/naloksona zajedno s hranom u štakora pri dozi od 500 ppm ili višoj smanjila se plodnost, što se pokazalo smanjenjem stopa začeca u ženki štakora. Primjena s hranom u dozi od 100 ppm (procijenjena izloženost odgovara onoj od oko 2,4x vrijednosti za buprenorfin pri dozi za ljude od 17,2 mg buprenorfina/naloksona na temelju AUC vrijednosti, a razine naloksona u plazmi bile su ispod granice detekcije u štakora) nije imala nikakvih štetnih učinaka na plodnost u ženki.

Ispitivanje kancerogenosti buprenorfina/naloksona provedeno je na štakorima pri dozama od 7, 30 i 120 mg/kg/dan, pri čemu je procijenjena izloženost bila od 3 do 75 puta viša u odnosu na dnevnu sublingvalnu dozu ekvivalenta Zubsolva buprenorfina za ljude u dozi od 11,4 mg izračunatu na temelju mg/m². Statistički značajno povećanje incidencije benignih adenoma intersticijskih (Leydigovih) stanica testisa primijećeno je u svim doznim skupinama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
citratna kiselina (E 330)
natrijev citrat (E 331)
mikrokristalična celuloza
karmelozanatrij, umrežena
sukraloza
levomentol
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

0,7 mg/0,18 mg

2 godine

1,4 mg/0,36 mg

4 godine

2,9 mg/0,71 mg

3 godine

5,7 mg/1,4 mg

4 godine

8,6 mg/2,1 mg

4 godine

11,4 mg/2,9 mg

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/oPA/Al/PVC//Al/PET/papirnate blister kartice sigurne za djecu.
Veličina pakiranja od 7, 28 ili 30 sublingvalnih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenog 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 0,7 mg / 0,18 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 0,7 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,18 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sublingvalna tableta

7 sublingvalnih tableta

28 sublingvalnih tableta

30 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Sublingvalna primjena.

Ne progutati.

Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1233/001 – 30 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/007 – 7 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/008 – 28 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 0,7 mg / 0,18 mg

1. NAZIV LIJEKA

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopiti ovdje
Otrgnuti ovdje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 1,4 mg / 0,36 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 1,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,36 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sublingvalna tableta

7 sublingvalnih tableta

28 sublingvalnih tableta

30 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1233/002 – 30 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/009 – 7 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/010 – 28 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 1,4 mg / 0,36 mg

1. NAZIV LIJEKA

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopiti ovdje
Otrgnuti ovdje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 2,9 mg / 0,71 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Zubsolv 2.9 mg/0,71 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 2,9 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,71 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sublingvalna tableta

7 sublingvalnih tableta

28 sublingvalnih tableta

30 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Sublingvalna primjena.

Ne progutati.

Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1233/003 – 30 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/011 – 7 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/012 – 28 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 2,9 mg / 0,71 mg

1. NAZIV LIJEKA

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopiti ovdje
Otrgnuti ovdje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 5,7 mg / 1,4 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 5,7 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 1,4 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sublingvalna tableta

7 sublingvalnih tableta
28 sublingvalnih tableta
30 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/17/1233/004 – 30 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/013 – 7 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/014 – 28 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 5,7 mg / 1,4 mg

1. NAZIV LIJEKA

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopiti ovdje
Otrgnuti ovdje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 8,6 mg / 2,1 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 8,6 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2,1 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sublingvalna tableta

7 sublingvalnih tableta
28 sublingvalnih tableta
30 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1233/005 – 30 sublingvalnih tableta
EU/1/17/1233/015 – 7 sublingvalnih tableta
EU/1/17/1233/016 – 28 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 8,6 mg / 2,1 mg

1. NAZIV LIJEKA

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopiti ovdje
Otrgnuti ovdje

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 11,4 mg / 2,9 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 11,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2,9 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Sublingvalna tableta

7 sublingvalnih tableta
28 sublingvalnih tableta
30 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Ne progutati.
Tabletu držati pod jezikom dok se ne rastopi.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Zubsolv nije međusobno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže buprenorfin.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1233/006 – 30 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/017 – 7 sublingvalnih tableta

EU/1/17/1233/018 – 28 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PAKIRANJE OD 7, 28 i 30 TABLETA JAČINE 11,4 mg / 2,9 mg

1. NAZIV LIJEKA

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Preklopiti ovdje
Otrgnuti ovdje

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvalne tablete
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvalne tablete
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingvalne tablete
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvalne tablete
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvalne tablete
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvalne tablete
buprenorfin/nalokson

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zubsolv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zubsolv
3. Kako uzimati Zubsolv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zubsolv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zubsolv i za što se koristi

Zubsolv sadrži djelatne tvari buprenorfin i nalokson. Zubsolv se koristi za liječenje ovisnosti o opioidima (narkoticima) kao što su heroin ili morfin kod ovisnika o drogama koji su pristali na liječenje ovisnosti. Zubsolv se koristi u odraslih osoba i adolescenata starijih od 15 godina, koji također primaju medicinsku, socijalnu i psihološku pomoć.

Kako Zubsolv djeluje

Tableta sadrži buprenorfin koji je se primjenjuje za liječenje ovisnosti o opioidima (narkoticima). Sadrži i nalokson koji se primjenjuje za odvrćanje od intravenske zlouporabe ovog lijeka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zubsolv

Nemojte uzimati Zubsolv:

- ako ste alergični na buprenorfin, nalokson ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate **ozbiljne poteškoće s disanjem**
- ako imate **ozbiljne probleme s jetrom**
- ako ste intoksicirani zbog konzumacije alkohola ili imate drhtavicu, znojite se, tjeskobni ste, smeteni ili imate halucinacije uzrokovane alkoholom
- ako uzimate naltrekson ili nalmefen za liječenje ovisnosti o alkoholu ili opioidima.

Upozorenja i mjere opreza

- **Pogrešna uporaba, zlouporaba i prosljeđivanje lijeka u nedopuštene svrhe**

Ozbiljni slučajevi infekcija s potencijalnim smrtnim ishodom mogu se pojaviti u slučaju pogrešne, intravenske uporabe lijeka Zubsolv.

Ovaj lijek može biti meta osobama koji zlouporabljaju propisivane lijekove te se mora držati na sigurnom mjestu zbog zaštite od krađe (pogledajte dio 5). Nemojte davati ovaj lijek drugim osobama. Može uzrokovati smrtni ishod ili im na drugi način naškoditi.

- **Problemi s disanjem** (pogledajte i dio „Nemojte uzimati Zubsolv” gore)

Neke su osobe umrle zbog zatajenja disanja (nisu mogle disati), jer su uzele ovaj lijek na pogrešan način ili su ga uzele u kombinaciji s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, kao što su alkohol, benzodiazepini (sredstva za umirenje) ili drugi opioidi.

Bolesnici s postojećim problemima s disanjem trebaju uzimati ovaj lijek s oprezom.

Ovaj lijek može uzrokovati tešku, moguću i sa smrtnim ishodom, respiratornu depresiju (smanjena sposobnost disanja) u djece i osoba koje nisu ovisne o opioidima, a uzmu ih slučajno ili namjerno.

- **Omamljenost**

Ovaj lijek može uzrokovati omamljenost, osobito ako se uzme zajedno s alkoholom ili drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (kao što su sredstva za umirenje, sedativi ili hipnotici).

- **Ovisnost**

Ovaj lijek može uzrokovati ovisnost.

- **Oštećenje funkcije jetre**

Zabilježeni su slučajevi oštećenja funkcije jetre nakon uzimanja buprenorfina/naloksona, osobito prilikom pogrešne uporabe lijeka. To može biti uzrokovano i virusnim infekcijama (kroničnim hepatitisom C), zlouporabom alkohola, anoreksijom ili primjenom drugih lijekova koji mogu biti štetni za jetru (pogledajte dio 4). Vaš liječnik može provoditi redovite krvne pretrage kako bi nadzirao stanje Vaše jetre. **Obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakvih problema s jetrom prije nego počnete liječenje lijekom Zubsolv.**

- **Simptomi ustezanja**

Ovaj lijek može uzrokovati simptome ustezanja ako ga uzmete u manje od šest sati otkad ste zadnji put uzeli kratkodjelujući opioid (npr. morfij, heroin) ili u manje od 24 sata nakon što ste uzeli dugodjelujući opioid poput metadona.

Zubsolv može također uzrokovati simptome ustezanja ako ga naglo prestanete uzimati.

- **Krvni tlak**

Ovaj lijek može uzrokovati iznenadan pad Vašeg krvnog tlaka, uzrokujući osjećaj omaglice ako prebrzo ustajete iz sjedećeg ili ležećeg položaja.

- **Djeca i adolescenti**

Vaš liječnik će Vas pomnije pratiti ako imate manje od 18 godina. Ovaj lijek ne smiju uzimati osobe mlađe od 15 godina.

- **Poremećaji disanja povezani sa spavanjem**

Zubsolv može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apneja tijekom spavanja (stanke u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati stanke u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, poteškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu omamljenost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijetite ove simptome kod Vas, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

- **Dijagnoza nevezanih zdravstvenih stanja**

Ovaj lijek može zamaskirati bol koja ukazuje na neke bolesti. Ne zaboravite obavijestiti svog liječnika o tome da uzimate ovaj lijek.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Zubsolv:

- ako imate depresiju ili druga stanja koja se liječe antidepresivima.
Primjena tih lijekova zajedno s lijekom Zubsolv može dovesti do serotoninskog sindroma, koji je stanje potencijalno opasno po život (pogledajte „Drugi lijekovi i Zubsolv”)
- ako imate probleme s bubrezima
- ako ste nedavno zadobili ozljedu glave ili imali bolest mozga
- ako imate nizak krvni tlak, uvećanu prostatu ili poteškoće s mokrenjem zbog sužene uretre
- ako imate smanjenju aktivnost štitne žlijezde, što može uzrokovati umor ili debljanje
- ako imate slab rad nadbubrežne žlijezde (npr. Addisonovu bolest)
- ako imate probleme s bilijarnim traktom (npr. žučnim mjehurom, žučnim kanalom)
- ako ste starija osoba
- ako ste u onesposobljavajućem zdravstvenom stanju

Drugi lijekovi i Zubsolv

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu povećati nuspojave lijeka Zubsolv te mogu ponekad uzrokovati vrlo ozbiljne reakcije. Nemojte uzimati bilo koje druge lijekove dok uzimate Zubsolv bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, osobito:

- antidepresive kao što su **moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ili trimipramin**. Ti lijekovi mogu imati interakciju s lijekom Zubsolv i mogu Vam se pojaviti simptomi kao što su nehotične ritmičke kontrakcije mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete oka, uznemirenost, halucinacije, komu, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje, pretjerane reflekse, povećanu napetost mišića, tjelesnu temperaturu iznad 38 °C. Obratite se liječniku u slučaju takvih simptoma.
- **naltrekson i nalmefen** (lijekovi koji se koriste za liječenje poremećaja ovisnosti) jer mogu spriječiti terapijske učinke lijeka Zubsolv. Ne smiju se uzimati u isto vrijeme dok traje terapija lijekom Zubsolv jer biste mogli osjetiti iznenadnu pojavu produljenih i intenzivnih simptoma ustezanja.
- **benzodiazepine** (koriste se za liječenje tjeskobe ili poremećaja spavanja) poput diazepama, temazepama, alprazolama. Istodobna primjena lijeka Zubsolv i sedativa, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od omamljenosti, teškoća s disanjem (respiratorna depresija), kome i može biti životno opasna. Zbog toga istodobnu primjenu treba uzeti u obzir samo onda kada drugi načini liječenja nisu mogući. Međutim, ako Vam liječnik ipak propiše Zubsolv zajedno sa sedativima, tada mora ograničiti dozu i trajanje tog istodobnog liječenja. Kažite liječniku za sve sedative koje uzimate i pažljivo slijedite njegove upute. Bilo bi dobro da to kažete i prijateljima i rođacima kako bi bili svjesni gore navedenih znakova i simptoma. Obratite se liječniku kada osjetite takve simptome.
- gabapentin ili pregabalin za liječenje epilepsije ili boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)
- **druge lijekove koji Vas mogu učiniti pospanima**, a koji se koriste za liječenje bolesti poput tjeskobe, nesanice, konvulzija/napadaja, boli ili drugih psihičkih poremećaja. Te vrste lijekova smanjuju Vašu razinu pažnje što Vaše upravljanje vozilima i strojevima čini opasnim. Mogu također uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava, što je vrlo ozbiljno stanje. U nastavku se nalazi popis primjera ovih vrsta lijekova:
 - drugi opiodi koji sadrže lijekove poput metadona, određeni lijekovi protiv boli i lijekovi protiv kašlja
 - neki antidepresivi (koriste se za liječenje depresije) poput izokarboksazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina, valproata i inhibitora monoaminoooksidaze (MAOI) koji mogu povećati učinak ovog lijeka

- sedativni antagonisti H₁ receptora (koriste se za liječenje alergijskih reakcija) poput difenhidramina i klorfenamina
- barbiturati (koriste se za uspavljivanje ili sedaciju) poput fenobarbitala, sekobarbitala
- trankvilizatori (koriste se za uspavljivanje ili sedaciju) poput kloralhidrata
- klonidin (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka) i srodni lijekovi mogu produljiti učinke ovog lijeka
- antiretroviroci (koriste se za liječenje HIV-a) poput ritonavira, nelfinavira, indinavira mogu povećati učinke ovog lijeka
- neki antimikotici (koriste se za liječenje gljivica) poput ketokonazola, itrakonazola i određenih antibiotika mogu produljiti učinke ovog lijeka
- neki lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Zubsolv. To su lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije (poput karbamazepina i fenitoina) i lijekovi koji se koriste za liječenje tuberkuloze (rifampicin)

Zubsolv s hranom, pićem i alkoholom

Alkohol može pojačati omamljenost i rizik od zatajenja disanja ako se uzima s lijekom Zubsolv. **Ne uzimajte lijek Zubsolv zajedno s alkoholom.** Nemojte gutati ili konzumirati hranu ili bilo kakvo piće dok se tableta potpuno ne rastopi.

Trudnoća i dojenje

Rizici uzimanja lijeka Zubsolv u trudnoći nisu poznati. Ako ste trudni ili planirate trudnoću obavijestite svog liječnika. Liječnik će odlučiti hoćete li nastaviti liječenje nekim drugim lijekom.

Ako se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u kasnom stadiju trudnoće, lijekovi poput lijeka Zubsolv mogu uzrokovati sindrom ustezanja od lijeka uključujući probleme s disanjem u Vašeg novorođenčeta. Do ovoga može doći nekoliko dana nakon poroda.

S obzirom da se ovaj lijek izlučuje u majčino mlijeko, nemojte dojiti dok uzimate Zubsolv.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zubsolv može izazvati omamljenost, omaglicu ili narušiti sposobnost razmišljanja. Do ovog može doći češće u prvih nekoliko tjedana liječenja kada Vam se mijenja doza, no također se može pojaviti ako uz Zubsolv konzumirate alkohol ili uzimate druge sedative. Nemojte upravljati vozilima, koristiti se alatima ili upravljati strojevima ili obavljati rizične aktivnosti dok ne znate kako ovaj lijek utječe na Vas.

Zubsolv sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Zubsolv

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje propisuju i prate liječnici s iskustvom u liječenju ovisnosti o drogama.

Liječnik će odrediti dozu koja je za Vas najbolja. Tijekom liječenja, liječnik može prilagođavati dozu ovisno o Vašem odgovoru.

Početak liječenja

Preporučena početna doza u odraslih i adolescenata starijih od 15 godina je:

- jedna tableta lijeka Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg svaki dan ili

- jedna tableta lijeka Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg svaki dan.

Dodatno se može uzeti još jedna tableta lijeka Zubsolv od 1,4 mg/0,36 mg ili 2,9 mg/0,71 mg 1. dana, ovisno o Vašim potrebama.

Ima i drugih jačina koje može propisati Vaš liječnik koji će odlučiti o najboljoj terapiji za Vas. To može uključiti uzimanje kombinacije različitih jačina, ali Vaša dnevna doza ne smije prijeći 17,2 mg buprenorfina.

Jasni znakovi ustezanja trebaju biti vidljivi prije uzimanja Vaše prve doze Zubsolva. Liječnička procjena Vaše spremnosti za liječenje će odrediti Vašu prvu dozu Zubsolva.

- Početak liječenja lijekom Zubsolv dok ste ovisni o heroinu:
Ako ste ovisni o heroinu ili kratkodjelujućim opioidima, prvu dozu lijeka Zubsolv trebate uzeti kad se pojave znakovi ustezanja, no ne ranije od 6 sati od zadnjeg uzimanja opioida.
- Početak liječenja lijekom Zubsolv dok ste ovisni o metadonu:
Ako uzimate metadon ili dugodjelujući opioid, idealno dozu metadona treba sniziti na manje od 30 mg/dan, prije uvođenja terapije lijekom Zubsolv. Prvu dozu lijeka Zubsolv trebate uzeti kad se pojave znakovi ustezanja, no ne ranije od 24 sata od zadnjeg uzimanja metadona.

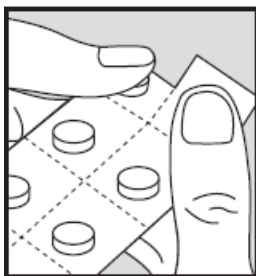
Uzimanje lijeka Zubsolv

- Uzmite dozu jednom dnevno prema uputama liječnika.
- Izvadite tabletu prema opisu u nastavku. Blister otvorite uvijek neposredno prije uzimanja doze. Nikada ga nemojte otvarati unaprijed jer je tableta osjetljiva na vlagu.
- Stavite tablete ispod jezika.
- Držite tablete na mjestu pod jezikom sve dok se potpuno ne otope.
- Nemojte žvakati ili gutati tablete, jer lijek neće djelovati i možete imati simptome ustezanja.
- Nemojte konzumirati hranu ili piće dok se tablete potpuno ne otope. Iako možete primijetiti da se većina tablete raspada unutar 40 sekundi, možda ćete osjetiti potpuni nestanak tablete u ustima tek nakon 5 do 10 minuta.

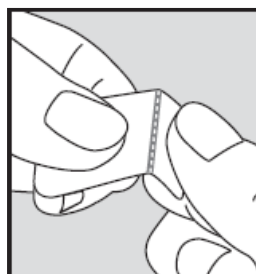
Kako izvaditi tabletu iz blistera



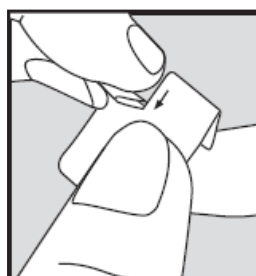
1. Ne gurajte tabletu kroz foliju.



2. Odvojite samo jedan odjeljak od blistera, kidajući ga uzduž perforirane linije.



3. Presavijte karticu uzduž točkaste crte.



4. Otkinite u smjeru strelice. Ako je blister oštećen, bacite tabletu.

Prilagodba doze i terapija održavanja

Liječnik Vam može povisiti dozu lijeka Zubsolv prema Vašim potrebama. Ako imate dojam da je učinak lijeka Zubsolv prejak ili preslab, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Maksimalna dnevna doza je 17,2 mg.

Nakon uspješnog liječenja, možete se složiti s Vašim liječnikom da se doza postupno snizi na nižu dozu održavanja.

Prekid liječenja

Nemojte mijenjati liječenje na bilo koji način ili prekidati liječenje bez suglasnosti liječnika koji Vas liječi.

Ovisno o Vašem stanju, sa snižavanjem doze lijeka Zubsolv se može nastaviti pod pažljivim liječničkim nadzorom, sve do trenutka kad se u konačnici može prekinuti.

Ako uzmete više lijeka Zubsolv nego što ste trebali

Ako Vi ili netko drugi uzmete previše ovog lijeka, odmah trebate otići ili biti odvezeni u ambulantu hitne pomoći ili bolnicu zbog liječenja jer **predoziranje** lijekom Zubsolv može uzrokovati ozbiljne i životno ugrožavajuće poteškoće s disanjem.

Simptomi predoziranja mogu obuhvaćati sporije i slabije disanje nego inače, osjećaj veće pospanosti nego inače, sužavanje zjenica, nizak krvni tlak, osjećaj mučnine, povraćanje i/ili nerazgovjetan govor.

Ako ste zaboravili uzeti Zubsolv

Obavijestite svog liječnika čim prije ako ste propustili dozu.

Ako prestanete uzimati Zubsolv

Nemojte mijenjati liječenje na bilo koji način ili prekidati liječenje bez suglasnosti liječnika koji Vas liječi. **Nagli prekid liječenja može prouzročiti simptome ustezanja.**

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite nuspojave, kao što su:

- oticanje lica, usnica, jezika ili grla što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje, jaku koprivnjaču/osip. Ovo mogu biti znakovi životno ugrožavajuće alergijske reakcije
- osjećaj pospanosti i nekoordiniranosti, zamagljen vid, nerazgovjetan govor, nemogućnost jasnog ili normalnog razmišljanja ili ako dišete mnogo sporije nego što je to uobičajeno
- jak umor, svrbež sa žutom bojom kože ili očiju. Ovo mogu biti simptomi oštećenja jetre
- vidna ili slušna priviđanja (halucinacije)

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nesanica (nemogućnost spavanja)
- glavobolja
- zatvor, mučnina
- pojačano znojenje
- sindrom ustezanja od lijeka

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- simptomi nalik gripi, infekcija, grlobolja i bolno gutanje, curenje iz nosa
- tjeskoba, depresija, smanjen seksualni nagon, nervoza, poremećaj razmišljanja
- migrene, omaglica, nesvjestica, povećana napetost mišića, trnci, omamljenost
- pojačano suzenje (suzenje očiju) ili drugi poremećaji suzenja, zamagljen vid
- povišen krvni tlak, navale crvenila
- pojačan kašalj
- bol u trbuhu, nadražen želudac ili druge nelagode želuca, proljev, vjetrovi, povraćanje
- osip, svrbež, koprivnjača
- bol u leđima, bol u zglobovima, bol u mišićima, grčevi u nogama (grč mišića)
- neuobičajena mokraća
- poteškoće u postizanju ili održavanju erekcije
- slabost, bol u prsnoj koši, zimica, vrućica, osjećaj opće nelagode, bol, oticanje (ruku i stopala)
- poremećaj jetrene funkcije, gubitak tjelesne težine
- slučajne ozljede uzrokovane gubitkom pažnje ili koordinacije

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- neuobičajeni rezultati krvnih pretraga, otečene žlijezde (limfni čvorovi)
- neuobičajeni snovi, uznemirenost, gubitak interesa, depersonalizacija (ne osjećate se svoji), ovisnost o lijekovima, pretjerani osjećaj da ste dobro, osjećaj neprijateljstva
- amnezija (poremećaj pamćenja), konvulzije (napadaji), poremećaji govora, nevoljno drhtanje
- upala ili infekcija oka, suženje zjenica
- brzi ili spori otkucaji srca, infarkt miokarda (srčani udar), osjećaj lupanja srca, stezanje u prsnoj koši
- nizak krvni tlak
- astma, nedostatak zraka, zijevanje
- bol i ranice u ustima, promjena boje jezika
- akne, gubitak kose, suha ili perutava koža, kožni čvorići
- upala zglobova
- nalaz proteina u urinu, infekcija mokraćnih puteva, bolno ili otežano mokrenje, krv u mokraći,

- bubrežni kamenci
- menstrualni ili vaginalni problemi, poremećaji ejakulacije
- osjetljivost na toplinu ili hladnoću
- udar topline
- prekomjerna mišićna aktivnost
- gubitak apetita

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- usporeno ili otežano disanje
- zubni karijes
- ozljeda jetre sa ili bez žutice
- halucinacije
- oticanje lica i grla ili alergijske reakcije opasne po život
- pad krvnog tlaka prilikom promjene položaja iz sjedanja ili ležanja u stajanje
- iznenadni sindrom ustezanja uzrokovan preranim uzimanjem lijeka nakon primjene zabranjenih opioda
- sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi.

Pogrešna primjena ovog lijeka putem ubrizgavanja može uzrokovati simptome ustezanja, infekcije, druge kožne reakcije i potencijalno ozbiljne probleme s jetrom (vidjeti dio 2., „Upozorenja i mjere opreza”).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zubsolv

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. **Ovaj lijek može ozbiljno naškoditi i biti smrtonosan u osoba kojima nije propisan, ako ga uzmu slučajno ili namjerno.**

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Zubsolv može biti meta osobama koje zloupotrebljavaju lijekove koji se izdaju na recept. Čuvajte ovaj lijek na sigurnom mjestu kako biste ga zaštitili od krađe.

Blister spremite na sigurno.

Blister nikad nemojte otvarati unaprijed.

Ovaj lijek nemojte uzimati pred djecom.

Ako se nehotično proguta ili se sumnja da je lijek progutan, potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zubsolv sadrži

Djelatne tvari su buprenorfin i nalokson.

Jedna sublingvalna tableta od 0,7 mg/0,18 mg sadrži 0,7 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,18 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Jedna sublingvalna tableta od 1,4 mg/0,36 mg sadrži 1,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,36 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Jedna sublingvalna tableta od 2,9 mg/0,71 mg sadrži 2,9 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 0,71 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Jedna sublingvalna tableta od 5,7 mg/1,4 mg sadrži 5,7 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 1,4 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Jedna sublingvalna tableta od 8,6 mg/2,1 mg sadrži 8,6 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2,1 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Jedna sublingvalna tableta od 11,4 mg/2,9 mg sadrži 11,4 mg buprenorfina (u obliku buprenorfinklorida) i 2,9 mg naloksona (u obliku naloksonklorid dihidrata).

Drugi sastojci su manitol, citratna kiselina, natrijev citrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, sukraloza, levomentol, koloidni, bezvodni silicijev dioksid i natrijev stearilfumarat (pogledajte dio 2. „Zubsolv sadrži natrij“).

Kako Zubsolv izgleda i sadržaj pakiranja

Zubsolv je dostupan u šest različitih jačina koje imaju različite oblike i utisnute oznake:

Jačina Zubsolv tablete (buprenorfin/nalokson)	Opis Zubsolv tablete	Utisnuta oznaka Zubsolv tablete	Izgled
0,7 mg/0,18 mg	bijela do bjelkasta, ovalna tableta, duljine 6,8 mm i širine 4,0 mm	„.7” na jednoj strani	
1,4 mg/0,36 mg	bijela do bjelkasta, trokutasta tableta, osnovice 7,2 mm i visine 6,9 mm	„1.4” na jednoj strani	
2,9 mg/0,71 mg	bijela do bjelkasta tableta u obliku slova D, visine 7,3 mm i širine 5,65 mm	„2.9” na jednoj strani	
5,7 mg/1,4 mg	bijela do bjelkasta, okrugla tableta, promjera 7 mm	„5.7” na jednoj strani	
8,6 mg/2,1 mg	bijela do bjelkasta tableta u obliku dijamanta, duljine 9,5 mm i širine 8,2 mm	„8.6” na jednoj strani	

11,4 mg/2,9 mg	bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule, duljine 10,3 mm i širine 8,2 mm	„11.4” na jednoj strani	
----------------	---	-------------------------	---

Zubsolv je dostupan u blisterima sa 7, 28 ili 30 sublingvalnih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Švedska

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.