I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta

Egy 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta 0,7 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,18 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta

Egy 1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta 1,4 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,36 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta

Egy 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta 2,9 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,71 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta

Egy 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta 5,7 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 1,4 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta

Egy 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta 8,6 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 2,1 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti tabletta

Egy 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti tabletta 11,4 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 2,9 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Nyelvalatti tabletta

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, ovális, 6,8 mm hosszú és 4,0 mm széles tabletta, „.7” jelöléssel az egyik oldalon.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, háromszögű, 7,2 mm alapú és 6,9 mm magasságú tabletta, „1.4” jelöléssel az egyik oldalon.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, D betű alakú, 7,3 mm magas és 5,65 mm széles tabletta, „2.9” jelöléssel az egyik oldalon.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 7 mm-es átmérőjű tabletta, „5.7” jelöléssel az egyik oldalon.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, gyémánt alakú, 9,5 mm hosszú és 8,2 mm széles tabletta, „8.6” jelöléssel az egyik oldalon.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti tabletta

Fehér vagy csaknem fehér, kapszula alakú, 10,3 mm hosszú és 8,2 mm széles tabletta, „11.4” jelöléssel az egyik oldalon.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az opioid kábítószer-függőség szubsztitúciós kezelése orvosi, szociális és pszichológiai terápia keretében. A naloxon összetevő célja az intravénás visszaélés megakadályozása. A Zubsolv alkalmazása azoknál a felnőtteknél és 15 évesnél idősebb serdülőknél javallott, akik beleegyeztek függőségük kezelésébe.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak opioid függőség /-hozzászokás kezelésében jártas orvos felügyelete mellett lehet végezni.

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin készítményekkel, mivel a különböző buprenorfin készítmények eltérő a biohasznosulása. Ezért a mg-ban található dózis készítményenként különbözhet. Ha egy beteg és egy adott buprenorfin készítmény esetén megállapításra kerül a megfelelő dózis, akkor a készítményt nem szabad kicserélni.

Ha a betegnél buprenorfin vagy buprenorfin és naloxon tartalmú készítményt cserélnek, a biohasznosulás potenciális különbségei miatt dózismódosításokra lehet szükség (lásd 4.4 és 5.2 pont)

A Zubsolv három alacsonyabb hatáserősségű dózisának többszöri felhasználása nem ajánlott a három nagyobb hatáserősségű kiszerelése közül bármelyik helyettesítésére (például abban az esetben, ha a nagyobb hatáserősségű kiszerelések ideiglenesen nem elérhetők) (lásd 5.2 pont).

Az indukció előtt az alábbi óvintézkedéseket kell megtenni:

A kezelés elkezdése előtt figyelembe kell venni az opioid függőség típusát (azaz tartós vagy rövid hatású opioid), az utolsó opioid használat óta eltelt időt és az opioid függőség fokát. A megvonás felgyorsulásának elkerülése érdekében a buprenorfin/naloxon, illetve buprenorfin indukciót csak akkor kell elkezdeni, ha a megvonás objektív és egyértelmű tünetei fennállnak (például ha a validált klinikai opioid megvonási skálán (COWS) enyhétől közepesig terjedő megvonási pontszámot ér el).

- A heroin- vagy rövid hatású opioid függő betegek esetében az első buprenorfin-/naloxon dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 6 órával az utolsó opioid használat után kell bevenni.
- Metadont kapó betegek esetében a buprenorfin-/naloxon terápia elkezdése előtt a metadon dózisát maximum 30 mg/napra kell csökkenteni. A buprenorfin-/naloxon kezelés elkezdésekor figyelembe

kell venni a metadon hosszú felezési idejét. Az első buprenorfin-/naloxon dózist csak a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 24 órával az utolsó metadonhasználat után kell bevenni. A metadonfüggő betegeknél a buprenorfin felgyorsíthatja a megvonási tünetek megjelenését.

Adagolás

A kezelés elkezdése (indukció)
Felnőttek és 15 évesnél idősebb serdülők esetében a javasolt kezdő dózis 1,4 mg/0,36 mg vagy 2,9 mg/0,71 mg naponta. További Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg vagy 2,9 mg/0,71 mg adható az első napon a beteg egyéni szükségleteinek megfelelően.

A kezelés elkezdése alatt az adagolás napi rendszerességgel végzett ellenőrzése ajánlott a dózis megfelelő nyelvalatti elhelyezésének biztosítása és a betegek kezelésre adott reakciójának megfigyelése érdekében, ami a dózis hatékony beállítását célozza, a klinikai hatás alapján.

Dózisbeállítás és fenntartó kezelés
Az 1. napon végzett indukciós kezelést követően a beteg klinikai és pszichés állapotának újraértékelése alapján gyorsan be kell állítani egy olyan megfelelő, stabil fenntartó dózist, amely biztosítja a beteg kezelésben való együttműködését és gátolja az opioid-megvonási hatásokat. A buprenorfin maximális napi egyszeri adagja nem haladhatja meg a 17,2 mg-ot (például 11,4 + 5,7 mg-ot, 2 × 8,6 mg-ot vagy 3 × 5,7 mg-ot adva).

A fenntartó kezelés során szükség lehet a beteg adagjának időnkénti újrastabilizálására, és új fenntartó dózis beállítására a beteg változó igényeinek megfelelően.

A 0,7 mg/0,18 mg hatáserősség a betegek dózisának finombeállítására használandó a kezelés dóziscsökkentési időszaka alatt vagy a titrálás során fellépő tolerálhatósági problémák esetén.

Amennyiben lehetséges, az orvosok napi egyszeri egy tablettás kezelést írjanak fel, a diverzió kockázatának minimalizálása érdekében.

Naponkéntinél ritkább adagolás
Kielégítő stabilizálódás elérését követően a Zubsolv adagolásának gyakorisága másnaponkénti adagolásra csökkenthető az egyénileg beállított napi dózis kétszeresével. Például, ha a beteg 8 mg/2 mg-os stabil napi adagot kap, minden második napon kaphat 16 mg/4 mg-ot, míg a köztes napokon nem történik gyógyszeradagolás. Egyes betegeknél, a kielégítő stabilizálódás elérését követően, az adagolás gyakorisága heti 3-ra csökkenthető (például hétfőn, szerdán és pénteken. A hétfői és szerdai dózisnak az egyénileg beállított napi dózis kétszeresének, a pénteki dózisnak pedig az egyénileg beállított napi dózis háromszorosának kell lennie, míg a közbeeső napokon nincs adagolás.) Az egy napon beadott adag azonban nem haladhatja meg a 17,2 mg buprenorfint. Előfordulhat, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a beállított napi dózis > 5,7 mg buprenorfin, ez az adagolási rend nem megfelelő.

Orvosi megvonás
Kielégítő stabilizáció elérését követően, és ha a beteg beleegyezik, a dózis fokozatosan csökkenthető egy alacsonyabb fenntartó dózisra, kedvező esetben pedig a kezelés leállítható. A nyelvalatti tabletta elérhető 2 mg/0,5 mg-os és 8 mg/2 mg-os hatáserősségei lehetővé teszik a dózis fokozatos csökkentését. Azoknál a betegeknél, akiknek esetleg alacsonyabb buprenorfin-dózisra van szükségük, a 0,4 mg-os buprenorfin nyelvalatti tabletta alkalmazható. A gyógyszer megvonását követően a betegeket a visszaesés lehetősége miatt monitorozni kell.

Speciális populációk

Idősek
A buprenorfin/naloxon biztonságosságát és hatásosságát 65 év fölötti betegek esetében nem igazolták. Nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Májkárosodás

Mivel a buprenorfin/naloxon farmakokinetikája májkárosodásban szenvedő betegeknél megváltozhat, enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő dózis és óvatos dózistitrálás javasolt (lásd 5.2 pont). A buprenorfin/naloxon súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a buprenorfin-/naloxondózis módosítása. Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) esetén indokolt az elővigyázatosság (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A buprenorfin/naloxon biztonságosságát és hatásosságát 15 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az orvosnak figyelmeztetnie kell a betegeket, hogy ezen gyógyszer alkalmazásának egyetlen hatékony és biztonságos módja a nyelvalatti alkalmazás (lásd 4.4 pont). A tablettát a teljes feloldódásig a nyelv alá kell helyezni. A beteg ne nyeljen, és ne fogyasszon ételt és italt, amíg a tabletta teljesen fel nem oldódott.

Általában a Zubsolv 40 másodperc alatt szétesik, ugyanakkor akár 5 - 10 perc is eltelhet, amíg a beteg azt érzi, hogy a tabletta teljesen eltűnt a szájából.

Ha több mint egy tabletta alkalmazására van szükség, azok bevehetők egyszerre vagy két részre osztva úgy, hogy a második adagot közvetlenül az első adag feloldódása után veszik be.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Súlyos légzési elégtelenség.
Súlyos májkárosodás.
Akut alkoholizmus vagy delirium tremens.
Opioid antagonisták (naltrexon, nalmefen) együttes adagolása alkohol- vagy opioid függőség kezelésére.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Helytelen alkalmazás, visszaélés és diverzió

Az egyéb legális vagy tiltott opioidokhoz hasonlóan a buprenorfin esetében is előfordulhat helytelen alkalmazás vagy visszaélés. A helytelenül alkalmazókat és a visszaélőket fenyegető kockázatok közé tartoznak a túladagolás, a vér útján terjedő vírus- vagy lokalizált és szisztémás fertőzések terjedése, légzésdepresszió és májkárosodás. Ha nem a kezelt beteg, hanem egy másik személy visszaél a buprenorfinnal, az a buprenorfint mint elsődleges szerrel való visszaélést használó gyógyszerfüggők megjelenésének kockázatát hordozza magában, ami akkor fordul elő, ha a gyógyszert a beteg illegális felhasználás céljából terjeszti, vagy ha nem történnek megfelelő óvintézkedések a gyógyszerlopás megakadályozása érdekében.

A buprenorfinnal/naloxonnal végzett szuboptimális kezelés gyógyszerrel való visszaélést válthat ki a betegből, és túladagoláshoz vagy a kezelés abbahagyásához vezethet. Az a beteg, aki a szükségesnél kisebb dózisú buprenorfint/naloxont kap, opioidokkal, alkohollal vagy egyéb szedato-hipnotikumokkal például benzodiazepinekkel történő öngyógyszerezéssel válaszolhat a kontrollálatlan elvonási tünetekre

A helytelen alkalmazás, visszaélés és diverzió kockázatának minimalizálása érdekében a buprenorfin felírásakor és kiadásakor megfelelő óvintézkedéseket kell tenni, például kerülni kell a kezelés korai szakaszában a többszörös utánpótlás felírását, és el kell rendelni a beteg igényeinek megfelelő kontrollvizsgálatokat, amelyek során klinikai monitorozás történik.

A Zubsolv tablettában a buprenorfin naloxonnal való kombinálásának célja a buprenorfin helytelen alkalmazásának és a visszaélésnek a megakadályozása. A Zubsolv visszaélésszerű intravénás és intranasalis alkalmazása kevésbé valószínű, mint az önmagában alkalmazott buprenorfin esetében, mivel a Zubsolvban levő naloxon felgyorsíthatja a megvonási tüneteket a heroin-, metadon- vagy egyéb opioidagonista-függőségben szenvedő személyeknél.

Alvással kapcsolatos légzészavarok

Az opioidok alvással kapcsolatos légzési rendellenességeket okozhatnak, mint például az alvási apnoe (CSA) vagy alvással kapcsolatos hipoxémia. Az opioidok alkalmazása dózisfüggő módon megnöveli a CSA előfordulásának kockázatát. Olyan betegek esetében, akiknél CSA áll fenn, megfontolandó a teljes opioiddózis csökkentése.

Légzésdepresszió

Számos légzésdepresszió miatt bekövetkezett halálesetet jelentettek, különösen, ha a buprenorfint benzodiazepinekkel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pont), vagy ha a buprenorfint nem az előírás szerint alkalmazták. Haláleseteket jelentettek buprenorfin és más depresszánsok, például alkohol vagy más opioidok egyidejű alkalmazásával kapcsolatban is.

Ha olyan, nem opioidfüggő személy kap buprenorfint, aki nem tolerálja az opioidok hatásait, potenciálisan végzetes légzésdepresszió is kialakulhat.

A gyógyszer elővigyázattal alkalmazható asztmás vagy légzési elégtelenségben (például krónikus obstruktív tüdőbetegségben, cor pulmonalében, a légzési rezerv csökkenésében, hypoxiában, hypercapniában, előzetesen fennálló légzésdepresszióban vagy kyphoscoliosisban (gerincferdülés okozta esetleges nehézlégzés)) szenvedő betegeknél.

A véletlenül vagy szándékosan lenyelt buprenorfin/naloxon súlyos, potenciálisan végzetessé váló légzésdepressziót okozhat gyermekeknél és felnőtteknél. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a buborékcsomagolást biztonságos helyen tárolják, ne nyissák ki előre, ne hagyják gyermekek és más családtagok előtt, és ne vegyék be gyermekek előtt. A gyógyszer véletlen lenyelése vagy lenyelésének gyanúja esetén azonnal mentőt kell hívni.

Központi idegrendszeri depresszió

A buprenorfin/naloxon álmosságot okozhat, különösen alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal (pl. benzodiazepinekkel, nyugtatókkal, szedatívumokkal vagy hipnotikumokkal) együtt alkalmazva (lásd
4.5 és 4.7 pont).

Nyugtató hatású gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek együttes alkalmazásának kockázata

A buprenorfin/naloxon és nyugtató hatású gyógyszerek, mint például benzodiazepinek vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek egyidejű alkalmazása szedációhoz, légzésdepresszióhoz, kómához és halálhoz vezethet. Ezen kockázatok miatt az ilyen nyugtató hatású gyógyszerek együttes felírása olyan betegekre korlátozódik, akiknél alternatív kezelési lehetőségek nem lehetségesek. Ha a buprenorfin/naloxon és nyugtató hatású gyógyszerek együttes felírásáról születik döntés, akkor a nyugtató hatású gyógyszerből a legkisebb hatásos dózist kell a lehető legrövidebb ideig alkalmazni. A betegek szoros megfigyelése szükséges a légzésdepresszió és szedáció jeleinek és tüneteinek kialakulása szempontjából. Erősen ajánlott erről tájékoztatni a betegeket és gondozóikat, hogy tisztában legyenek ezekkel a tünetekkel (lásd 4.5 pont).

Szerotonin-szindróma

A Zubsolv és más szerotonerg szerek, például a MAO-gátlók, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), a szerotonin-norepinefrin-visszavételgátlók (SNRI-k) vagy a triciklusos antidepresszánsok egyidejű alkalmazása szerotonin-szindrómát okozhat, ami potenciálisan életveszélyes állapot (lásd

4.5 pont).
Ha klinikailag indokolt más szerotonerg szerek egyidejű alkalmazása, ajánlott a beteg gondos megfigyelése, különösen a kezelés megkezdésekor és minden dózisemeléskor.

A szerotonin-szindróma tünetei közé tartozhatnak a mentális állapot változásai, a vegetatív labilitás, neuromuscularis rendellenességek és/vagy gastrointestinalis tünetek.

Amennyiben szerotonin-szindróma gyanúja merül fel, a tünetek súlyosságától függően mérlegelni kell a dózis csökkentését vagy a kezelés leállítását.

Függőség

A buprenorfin a μ (mű)-opiát receptor részleges agonistája, és krónikus alkalmazása opioid típusú dependenciát okoz. Állatkísérletek és klinikai tapasztalatok igazolták, hogy a buprenorfin okozhat függőséget, de a teljes agonistáknál (pl. a morfinnál) kisebb mértékben.

A kezelés hirtelen leállítása nem javasolt, mivel ez megvonási szindrómához vezethet, mely lehet akár késleltetett is.

Hepatitis és májbetegségek

Akut májkárosodás eseteit jelentették opioid dependens kábítószerfüggőknél a klinikai vizsgálatok során, és a forgalomba hozatalt követő mellékhatásokról szóló jelentésekben is. Az eltérések az átmeneti, tünetmentes máj transzaminázszint emelkedésétől a májelégtelenséggel, májnekrózissal, hepatorenalis szindrómával, hepaticus encephalopathiával és halállal járó esetekig terjedtek. Sok esetben az előzetesen fennálló mitokondriális károsodásnak (genetikai eredetű betegség, májenzim eltérés, hepatitis B- vagy C-vírusfertőzés, alkoholabúzus, anorexia, más, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszer egyidejű alkalmazása) és a fennálló injekciós droghasználatnak oki vagy közreműködői szerepe lehet. A buprenorfin/naloxon felírása előtt és a kezelés során ezeket a fennálló tényezőket figyelembe kell venni.

Májbetegség gyanúja esetén további biológiai és etiológiai kivizsgálás szükséges. A leletek függvényében a készítmény adagolása óvatosan leállítható, a megvonási tünetek és az illegális droghasználathoz való visszatérés megelőzésének biztosításával. A kezelés folyatása esetén a májfunkciót szorosan monitorozni kell.

Az opioid megvonási szindróma felgyorsulása

A buprenorfin-/naloxonkezelés elkezdésekor a kezelőorvosnak tisztában kell lennie a buprenorfin részleges agonista profiljával, és azzal, hogy opioidfüggő betegeknél felgyorsíthatja a megvonást, különösen akkor, ha az utolsó heroin vagy más, rövid hatású opioid használata után 6 órán belül, illetve az utolsó metadondózist követő 24 órán belül alkalmazzák. A betegeket gondosan monitorozni kell a buprenorfinról vagy metadonról a buprenorfin/naloxonra való átállítási időszak alatt, mivel megvonási tüneteket jelentettek.
A megvonás felgyorsításának elkerülése érdekében a buprenorfin/naloxon indukciót akkor kell elkezdeni, ha fennállnak a megvonás objektív tünetei (lásd 4.2 pont).

Az optimálisnál kisebb dózisú adagolás ugyancsak okozhat megvonási tüneteket.

Májkárosodás
A májkárosodásnak a buprenorfin és a naloxon farmakokinetikájára gyakorolt hatásait egy, a forgalomba hozatalt követően végzett vizsgálat során értékelték. Mivel a buprenorfin és a naloxon is nagymértékben metabolizálódik a májban, mind a buprenorfin, mind a naloxon plazmaszintje magasabb volt a közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges alanyokhoz képest. A betegeket megfigyelés alatt kell tartani, hogy mutatnak-e előidézett elvonási, toxikus vagy túladagolási jeleket és tüneteket az emelkedett naloxon- és/vagy buprenorfinszint miatt.

A kezelés elkezdése előtt javasolt a kiindulási májfunkciós vizsgálatok elvégzése és a vírushepatitis-status dokumentálása. Azoknál a betegeknél, akik vírushepatitis-pozitívak, egyidejű gyógyszeres kezelést

kapnak (lásd 4.5 pont) és/vagy meglévő májműködési zavaruk van, nagyobb a májkárosodás kockázata. Javasolt a májfunkció rendszeres monitorozása (lásd 4.4 pont).

Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél körültekintéssel kell eljárni a sublingualis Zubsolv tabletták alkalmazása során (lásd 4.2 és 5.2 pont). A buprenorfin/naloxon ellenjavallt súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

A vesén át való kiürülés elhúzódhat, mivel a beadott dózis 30%-a a vesén keresztül ürül. Veseelégtelenségben szenvedő betegek szervezetében a buprenorfin metabolitjai felhalmozódnak. Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) esetén indokolt az elővigyázatosság (lásd 4.2 és 5.2 pont).

CYP 3A4-inhibitorok

A CYP3A4 enzimet gátló gyógyszerek a buprenorfin koncentrációjának emelkedését idézhetik elő. A buprenorfin/naloxon dózisának csökkentésére lehet szükség. CYP3A4-inhibitorokkal kezelt betegek buprenorfin/naloxon dózisát körültekintően kell beállítani, mivel ezeknél a betegeknél csökkentett dózis is elegendő lehet (lásd 4.5 pont).

A gyógyszercsoportra jellemző hatások
Járóbetegeknél az opioidok orthostaticus hypotensiót okozhatnak.

Az opioidok megemelhetik az agy-gerincvelői folyadék nyomását, ami miatt görcsrohamok alakulhatnak ki, ezért az opioidokat óvatosan szabad alkalmazni fejsérülést szenvedett betegeknél, intracranialis léziók esetében, egyéb olyan esetekben, amelyekben az agy-gerincvelői folyadék nyomása emelkedhetett, vagy ha a betegek kórelőzményében görcsrohamok szerepelnek.

Az opioidokat elővigyázattal kell alkalmazni magas vérnyomásban, prostata hypertrophiában vagy urethralis stenosisban szenvedő betegeknél.

Az opioidok által indukált miosis, a tudatszint változása vagy a fájdalom betegség tüneteként való érzékelésének változása befolyásolhatja a beteg értékelését vagy elfedheti a diagnózist, illetve egy kísérőbetegség klinikai lefolyását.

Az opioidokat óvatosan kell alkalmazni myxoedemában, hypothyreosisban vagy mellékvesekéreg-elégtelenségben (pl. Addison-kórban) szenvedő betegeknél.

Kimutatták, hogy opioidok hatására emelkedik az intracholedochalis nyomás, és az epeutak működési zavarában szenvedő betegeknél ezeket a szereket óvatosan kell alkalmazni. Az opioidokat óvatosan kell alkalmazni idős vagy legyengült betegeknél.

Morfinnal szerzett tapasztalatok alapján a monoamin-oxidáz inhibitorok (MAOI) egyidejű alkalmazása az opioidok hatásának felerősödését okozhatja (lásd 4.5 pont).

Váltás más, buprenorfint tartalmazó készítményekről

A mg-ban található dózis készítményenként különbözhet, és a készítmények egymással közvetlenül nem felcserélhetők. Mivel bizonyos egyedi esetekben a biohasznosulás különbségei figyelhetők meg, a buprenorfin tartalmú készítmények közötti váltás során a beteget követni kell. Ezért dózismódosításokra lehet szükség (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Alkalmazás serdülőknél (15 - <18 évesek)

Mivel serdülőknél (15 - <18 évesek) nem állnak rendelkezésre adatok, az ebbe a korcsoportba tartozó

betegeket gondosan monitorozni kell a kezelés alatt.

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Zubsolv egyidejű alkalmazása tilos az alábbiakkal:

A Zubsolv egyidejű alkalmazása nem ajánlott az alábbiakkal:

- Alkoholos italokkal vagy alkoholt tartalmazó gyógyszerekkel, mivel az alkohol fokozza a buprenorfin szedatív hatását (lásd 4.7 pont).

A Zubsolv körültekintéssel alkalmazandó, ha egyidejűleg adják az alábbiakkal:

- Nyugtató hatású gyógyszerek, például benzodiazepinek vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek
  Az opioidok és nyugtató hatású gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek együttadása fokozza a szedáció, a légzésdepresszió, a kóma és a halál kockázatát az additív központi idegrendszeri depresszáns hatás miatt. Szedatív gyógyszerek egyidejű alkalmazása csak korlátozott dózisban és időtartamban lehetséges (lásd 4.4 pont). A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a készítmény szedése alatt orvosi rendelvény nélkül beszerzett benzodiazepinekkel történő öngyógyszerezés rendkívül veszélyes, és arra is fel kell hívni a figyelmet, hogy a gyógyszer alkalmazásával egyidejűleg csak a kezelőorvosuk utasításának megfelelően alkalmazzanak benzodiazepineket (lásd 4.4 pont).
- A Zubsolv gabapentinoidokkal (gabapentin és pregabalin) történő egyidejű alkalmazása légzésdepressziót, hypotensiót, mély szedációt, kómát vagy halált okozhat (lásd 4.4 pont).
- Egyéb központi idegrendszeri depressziót okozó szerek, egyéb opioid származékok (pl. metadon, analgetikumok és köhögéscsillapítók), bizonyos antidepresszánsok, szedatív H1- receptor antagonisták, barbiturátok, a benzodiazepinen kívüli egyéb anxiolitikumok, neuroleptikumok, klonidin és rokon vegyületek: ezek a kombinációk fokozzák a központi idegrendszeri depressziót. A csökkent éberségi szint veszélyessé teheti a gépjárművezetést és a gépek kezelését.
- Továbbá teljes opioid agonista alkalmazása alatt nehéz lehet megfelelő analgaesia elérése buprenorfinnal/naloxonnal kezelt betegeknél. Ezért fennáll a teljes agonistával való túladagolás lehetősége, különösen akkor, amikor a buprenorfin parciális agonista hatását próbálják kiküszöbölni, vagy amikor csökken a buprenorfin szintje a plazmában.
- Szerotonerg gyógyszerek, például a MAO-gátlók, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), a szerotonin-norepinefrin-visszavételgátlók (SNRI-k) vagy a triciklusos antidepresszánsok, ugyanis ekkor fokozódik a potenciálisan életveszélyes állapotot jelentő szerotonin-szindróma kockázata (lásd 4.4 pont).
- A naltrexon és a nalmefen olyan opioid antagonisták, amelyek képesek a buprenorfin farmakológiai hatásait blokkolni. A buprenorfin/naloxon kezelés alatt történő egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt az esetlegesen veszélyes kölcsönhatás miatt, amely tartós és kifejezett opioid megvonási tüneteket válthat ki (lásd 4.3 pont).
- CYP3A4-inhibitorok: a buprenorfinnal és ketokonazollal (a CYP3A4 erős inhibitora) végzett kölcsönhatás-vizsgálatban a buprenorfin C_{max} és AUC (görbe alatti terület) értékei nőttek (körülbelül 50%-kal, illetve 70%-kal), s ugyanígy, kisebb mértékben, a norbuprenorfiné is. A Zubsolvot kapó betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, és dóziscsökkentésre is szükség lehet, ha egyidejűleg erős CYP3A4-inhibitorral (pl. proteáz inhibitorokkal, mint a ritonavir, nelfinavir vagy indinavir, vagy azoltípusú gombaölőszerekkel, mint a ketokonazol vagy az itrakonazol, vagy makrolid antibiotikumokkal) kezelik őket.
- CYP3A4-induktorok: A buprenorfinnal egyidejűleg alkalmazott CYP3A4-induktorok hatására csökkenhet a buprenorfin plazmakoncentrációja, ami potenciálisan szuboptimálissá teheti az opioid függőség kezelésére szánt buprenorfin kezelést. A buprenorfint/naloxont kapó betegek szoros megfigyelése javasolt induktorok (pl. fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin, rifampicin) egyidejű alkalmazása esetén. Előfordulhat, hogy a buprenorfin vagy a CYP3A4-induktor adagját

ennek megfelelően módosítani kell.

- Morfinnal szerzett tapasztalatok alapján a monoamin-oxidáz inhibitorok (MAOI) egyidejű alkalmazása az opioidok hatásának felerősödését okozhatja.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A buprenorfin/naloxon terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, vagy csak korlátozott mennyiségben áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Embereknél a potenciális kockázat nem ismert.

A terhesség vége felé a buprenorfin légzésdepressziót válthat ki az újszülöttnél, még rövid időtartamú adagolást követően is. A buprenorfin hosszú távú adagolása a terhesség utolsó három hónapja alatt megvonási szindrómát (pl. hypertoniát, neonatalis tremort, neonatalis agitatiót, myoclonust vagy convulsiót) okozhat az újszülöttnél. A szindróma jelentkezése rendszerint a születés után néhány órától néhány napig húzódhat.

A buprenorfin hosszú felezési ideje miatt, az újszülöttnél kialakuló légzésdepresszió vagy megvonási szindróma kockázatának elkerülése érdekében megfontolandó a terhesség végén az újszülött néhány napig tartó megfigyelése.

Továbbá a buprenorfin/naloxon terhesség alatti alkalmazását orvosnak kell felmérnie. A buprenorfin/naloxon csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a lehetséges előny meghaladja a magzatot fenyegető lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a naloxon és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.. A buprenorfin és metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. A patkányoknál kimutatták, hogy a buprenorfin gátolja a tejelválasztást.. Ezért a Zubsolv alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Állatkísérletek a nőstények termékenységének csökkenését mutatták magas (a javasolt maximum 17,2 mg-os buprenorfin dózis mellett adódó humán expozíciónál több mint 2,4-szer magasabb szisztémás expozíció, az AUC alapján) dózisok mellett (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A buprenorfin/naloxon opioidfüggő betegeknél való alkalmazása kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A készítmény álmosságot, szédülést vagy a gondolkodási képesség csökkenését okozhatja, különösen az indukciós fázisban vagy a dózis módosításakor. Alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal együtt alkalmazva a hatás valószínűleg kifejezettebb (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne üzemeltessenek veszélyes gépeket, abban az esetben, ha a buprenorfin/naloxon kedvezőtlenül befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kiemelkedő fontosságú klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások a székrekedés és leginkább a gyógyszermegvonással összefüggő tünetek (pl. álmatlanság, fejfájás, hányinger, hyperhidrosis és fájdalom) voltak. Súlyosnak minősült néhány görcsrohamról, hányásról, hasmenésről és emelkedett májfunkciós vizsgálati eredményről szóló jelentés.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat összefoglalja a kiemelkedő fontosságú klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatásokat, ezen vizsgálatokban 472 betegből 342 (72,5%) esetében jelentettek mellékhatásokat, valamint a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat.

Az alább felsorolt lehetséges mellékhatások gyakorisága az alábbi konvenció alapján kerül meghatározásra:
Nagyon gyakori (≥1/10), Gyakori (≥1/100 – <1/10), Nem gyakori (≥1/1000 –<1/100), Ritka (≥/10 000 - <1/1000), Nagyon ritka (<1/10 000), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A buprenorfin/naloxonnal végzett klinikai vizsgálatok során és forgalomba hozatalt követően jelentett, kezeléssel összefüggő mellékhatások

Szervrendszer	**Nagyon gyakori**	**Gyakori**	**Nem gyakori**	**Nem ismert**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Influenza Fertőzés Pharyngitis Rhinitis	Húgyúti fertőzés Hüvelyi fertőzés	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia Leukocytosis Leukopenia Lymphadenopathia Thrombocytopenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység	Anaphylaxiás shock
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Csökkent étvágy Hyperglycaemia Hyperlipidaemia Hypoglycaemia	
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Szorongás Depresszió Csökkent libido Idegesség Kóros gondolkodás	Kóros álmok Nyugtalanság Apátia Depersonalisatio=deperszonalizáció Gyógyszerfüggőség Eufóriás hangulat Ellenséges magatartás	Hallucináció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Migrén Szédülés Fokozott tónus Paraesthesia Álmosság	Amnesia Hyperkinesis Görcsroham Beszédzavar Tremor	Hepatikus encephalopathia Ájulás
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Amblyopia Könnytermeléssel és elvezetéssel kapcsolatos betegség	Kötőhártyagyulladás Pupillaszűkület	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei				Szédülés

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Angina pectoris Bradycardia Miokardiális infarktus Palpitatio Tachycardia	
Érbetegségek és tünetek		Hipertónia Vasodilatatio	Hypotonia	Orthostatikus hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés	Asthma Nehézlégzés Ásítás	Bronchospasmus Légzésdepresszió
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés Hányinger	Hasi fájdalom Hasmenés Dyspepsia Flatulentia Hányás	Szájüregi ulceratio Nyelv elszíneződés	fogszuvasodás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Hepatitis Akut hepatitis Sárgaság Májnecrosis Hepatorenalis syndroma
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Hyperhidrosis	Viszketés Kiütés Csalánkiütés	Acne Alopecia Exfoliativ dermatitis Száraz bőr Bőrdaganat	Angiooedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Hátfájás Ízületi fájdalom Izomgörcsök Izomfájdalom	Ízületi gyulladás	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Vizelet rendellenesség	Albuminuria Dysuria Haematuria Vesekövesség Vizeletretentio	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Erectilis dysfunctio	Amenorrhoea Ejaculatiós zavar Menorrhagia Metrorrhagia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyógyszer megvonási szindróma	Aszténia Mellkasi fájdalom Hidegrázás Láz Rossz közérzet Fájdalom Peripheriás oedema	Hypothermia	Újszülöttkori gyógyszermegvonási szindróma

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Kóros májfunkciós vizsgálati értékek Csökkent testtömeg	Emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett transzaminázszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Sérülés	Hőguta	

Kiválasztott mellékhatások leírása

A gyógyszerrel való intravénás visszaélés esetén, egyes mellékhatásokat a helytelen gyógyszeralkalmazásnak lehet betudni, nem pedig a készítménynek magának; és ezek magukban foglalnak (esetenként szeptikus) helyi reakciókat (abscessus, cellulitis), és jelentettek potenciálisan súlyos akut hepatitist, valamint egyéb fertőzéseket, például pneumoniát, endocarditist (lásd 4.4 pont).

Nagyfokú kábítószer-függőségben szenvedő betegekben a buprenorfin kezdeti adagolása a naloxon esetében észlelhető gyógyszermegvonási szindrómát válthat ki (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Túladagolás esetén a beavatkozást igénylő legjelentősebb tünet a központi idegrendszeri depresszió következtében fellépő légzésdepresszió, mivel ez légzésleálláshoz és halálhoz is vezethet. A túladagolás tünetei közé tartozhat még az aluszékonyság, amblyopia, miosis, hypotensio, hányinger, hányás és/vagy a beszédzavar.

Kezelés

Általános szupportív kezelést kell kezdeni, beleértve a beteg légzési és kardiális állapotának szoros monitorozását. El kell kezdeni a légzésdepresszió tüneti kezelését és a standard intenzív terápiás beavatkozásokat. Légútbiztosítást és asszisztált vagy kontrollált lélegeztetést kell végezni. A beteget olyan ellátó egységbe kell szállítani, ahol az újraélesztés minden eszköze rendelkezésre áll.

Ha a beteg hány, meg kell előzni a hányadék aspirációját.

Opioid antagonista (pl. naloxon) alkalmazása javasolt, annak ellenére, hogy a tiszta agonista opioid szerekkel szemben kifejtett hatásával összehasonlítva csak csekély mértékben lehet képes a buprenorfin okozta légzési tünetek visszafordítására.

Naloxon alkalmazásakor a túladagolás hatásainak visszafordításához szükséges kezelés és orvosi felügyelet időtartamának meghatározásához figyelembe kell venni a buprenorfin hosszú hatástartamát. A naloxon gyorsabban kiürülhet a szervezetből, mint a buprenorfin, melynek következtében kiújulhatnak a buprenorfin túladagolásának előzőleg kontrollált tünetei, ezért folyamatos infúzióra lehet szükség.

Ha infúzió adására nincs lehetőség, akkor a naloxon ismételt adagolása válhat szükségessé. A folyamatosan adagolt intravénás infúzió sebességét a beteg reakciója szerint kell beállítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb idegrendszerre ható gyógyszerek, függőségi rendellenességekben használt gyógyszerek, ATC kód: N07BC51.

Hatásmechanizmus

A buprenorfin egy parciális opioid agonista/antagonista, amely az agy μ és κ (kappa) opioid receptoraihoz kötődik. Az opioid fenntartó kezelésben kifejtett hatása annak tulajdonítható, hogy lassan válik le a μ-opioid receptorokról, ami hosszabb időn át minimálisra csökkentheti a függőségben szenvedő betegek kábítószer-szükségletét.

Opioidfüggő személyeken végzett klinikai farmakológiai vizsgálatok során opioid agonista plafoneffektust figyeltek meg.

A naloxon antagonista a μ-opioid receptorokon. Orálisan vagy sublingualisan a szokásos dózisban adva opioidmegvonási tünetekkel rendelkező betegeknek, a naloxonnak alig van, vagy egyáltalán nincs farmakológiai hatása a csaknem teljes first pass metabolizmus miatt. Ha azonban intravénásan adják opioidfüggő személyeknek, a naloxon jelenléte a Zubsolvban kifejezett opioid antagonista hatásokat és opioidelvonási tüneteket okoz, így akadályozza az intravénás visszaéléseket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A buprenorfin/naloxon hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok főként egy egyéves klinikai vizsgálatból származnak, amelyben a buprenorfin/naloxont, buprenorfint és placebót hasonlították össze randomizált módon, kettős-vak elrendezésben 4 héten át, amit a buprenorfin/naloxon 48 hetes biztonságossági vizsgálata követett. A vizsgálatban 326 heroinfüggő alanyt soroltak be véletlenszerűen a napi 16 mg buprenorfin/naloxont, 16 mg buprenorfint vagy placebót kapó csoportba. Az aktív készítményt kapó csoportokba randomizált alanyok a kezelés elkezdésekor az 1. nap 8 mg buprenorfint, a 2. nap 16 mg (két 8 mg-os tabletta) buprenorfint kaptak. A 3. naptól azok, akik a buprenorfin-/naloxon csoportba kerültek, a kombinációs tablettát kapták tovább. A betegek naponta jelentkeztek a klinikán (hétfőtől péntekig) a gyógyszeradagolás és a hatásosság értékelése érdekében. Hétvégére hazavihető dózisokat kaptak. Elsődleges vizsgálati összehasonlításban a buprenorfin és a buprenorfin/naloxon hatásosságát vetették össze külön-külön a placebóéval. A nem vizsgálati opioidokra negatív, hetente háromszor vett vizeletminták százalékos aránya statisztikailag nagyobb volt úgy a buprenorfin/naloxon esetében a placebóhoz képest ($p<0,0001$), mint a buprenorfin esetében a placebóhoz képest ($p<0,0001$).

Egy kettős-vak, álcázott adagolású, párhuzamos csoportos vizsgálatban, melynek során a buprenorfin etanolos oldatát hasonlították össze egy tiszta agonista aktív kontrollal, randomizálás után 162 beteg kapott buprenorfin etanolos oldatot sublingualisan 8 mg/nap dózisban (ez a dózis durván 12 mg/nap buprenorfin/naloxonnak felel meg) vagy az aktív kontrollkészítmény két, viszonylag alacsony dózisa közül az egyiket, amelyek közül az egyik elég alacsony volt ahhoz, hogy a placebo alternatívája legyen, egy 3 - 10 napos indukciós fázis, egy 16 hetes fenntartó fázis és egy 7 hetes detoxikációs fázis során. A buprenorfin fenntartó dózisát a 3. napra érték el, az aktív kontrollkészítmény dózisait ennél fokozatosabban állították be. A kezelés folytatása, valamint a hetente háromszor vett, a nem vizsgálati opioidokra negatív vizeletminták alapján a buprenorfin hatásosabb volt az alacsony dózisú kontrollnál a heroinfüggők kezelésben tartásában és a kezelés alatti opioid használat csökkentésében. A napi 8 mg buprenorfin hatásossága hasonló volt a közepes dózisú aktív kontrollkészítményéhez, de egyenértékűséget nem mutattak ki.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általában a Zubsolv 40 másodperc alatt szétesik, azonban akár 5 - 10 perc is eltelhet, amíg a beteg azt érzi, hogy a tabletta teljesen eltűnt a szájából.

A Zubsolv nyelvalatti tabletták biohasznosulása nagyobb, mint a hagyományos nyelvalatti tablettáké. Ezért a mg-ban megadott dózis az egyes készítmények esetén eltérő lehet. A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin készítményekkel.

Összehasonlító biohasznosulási vizsgálatokban a Zubsolv 11,4/2,9 mg-os tabletta ekvivalens buprenorfin-expozíciót ért el, mint a 16/4 mg-os (2 × 8/2 mg-os) buprenorfin/naloxon konvencionális nyelvalatti tabletta. A Zubsolv 2 × 1,4/0,36 mg-os tabletta azonban 20%-kal kisebb buprenorfin expozíciót ért el a 2 × 2/0,5 mg-os buprenorfin/naloxon konvencionális nyelvalatti tabletta által biztosítottnál. A Zubsolv által biztosított naloxon-expozíció egyetlen vizsgált dózisszint esetében sem volt magasabb.

Buprenorfin

Felszívódás
Orális alkalmazását követően a buprenorfin first pass metabolizmuson megy keresztül, amelynek során N-dealkilálás és glükuronid-konjugálás történik a vékonybélben és a májban. Ezért a készítmény orális alkalmazásra nem alkalmas.

A buprenorfin dózis-arányossági expozíciós paramétereiben kis eltérések vannak, valamint a három alacsonyabb hatáserősségű (2,9/0,71, 1,4/0,36 és 0,7/0,18 mg) kiszerelésnél szigorú összetételi arányosságtól való eltérések vannak a három magasabb dózisú kiszereléshez képest. Ezért a Zubsolv három, alacsonyabb dózisú kiszereléseinek többszöröseit nem szabad felhasználni a három, magasabb dózisú Zubsolv kiszerelések egyikének helyettesítésére sem.

A plazma-csúcskoncentráció a nyelvalatti alkalmazás után körülbelül 90 perccel alakul ki. A buprenorfin plazmaszintje nőtt a buprenorfin/naloxon növekvő nyelvalatti dózisával. A buprenorfinnak mind a C_{max}, mind az AUC-értékei emelkedtek a dózis emelésével, de az emelkedés a dózisarányosnál kisebb volt.

Eloszlás
A buprenorfin felszívódását gyors eloszlási fázis követi (az eloszlási felezési idő 2 és 5 óra között van).

A buprenorfin erősen lipofil tulajdonságú, ami a vér-agy gáton történő gyors penetrációjához vezet.
A buprenorfin körülbelül 96%-ban kötődik fehérjéhez, elsősorban alfa- és béta-globulinhoz.

Biotranszformáció
A buprenorfint elsődlegesen 14-N-dealkilálással metabolizálja a máj mikroszomális CYP3A4 enzime. Az anyamolekula és az elsődleges dealkilált metabolit, a norbuprenorfin ezt követően glükuronidáción megy keresztül. A norbuprenorfin *in vitro* kötődik az opioid receptorokhoz, nem ismert ugyanakkor, hogy a norbuprenorfin hozzájárul-e a buprenorfin/naloxon összhatásához.
Elimináció
A buprenorfin eliminációja bi- vagy tri-exponenciális, az átlagos plazmából való kiürülés átlagos felezési ideje 32 óra.

A buprenorfin a széklettel ürül (~70%) a glükuronid-konjugált metabolitok biliaris exkréciója által, a fennmaradó rész pedig a vizelettel ürül (~30%).

Naloxon

Felszívódás
A buprenorfin/naloxon nyelvalatti adagolását követően a plazma naloxon koncentrációja alacsony és gyorsan csökken. A naloxon átlagos plazma-csúcskoncentrációja túl alacsony volt a dózisfüggőség megállapításához. Úgy találták, hogy a naloxon nem befolyásolja a buprenorfin farmakokinetikáját.

Eloszlás
A naloxon körülbelül 45%-ban kötődik fehérjéhez, elsősorban albuminhoz.

Biotranszformáció
A naloxon a májban, elsősorban glükuronid-konjugálás révén metabolizálódik, és a vizelettel választódik ki. A naloxon direkt glükuronidációval, valamint N-dealkilációval és a 6-oxo csoport redukciójával alakul naloxon-3-glükuroniddá.

Elimináció
A naloxon 0,9–9 óra átlagos plazmából történő kiürülési félidővel a vizelettel ürül.

Speciális populációk

Idősek
Idős betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás
A vesén át történő ürülés viszonylag kis szerepet játszik (~30%) a buprenorfin/naloxon globális kiürülésében. A vesefunkció alapján a dózis módosítása nem szükséges, de elővigyázatosság ajánlott súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek történő adagolás esetén (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás
A májkárosodásnak a buprenorfin és a naloxon farmakokinetikájára gyakorolt hatását egy, a forgalomba hozatalt követően végzett vizsgálat során értékelték.

A 2. táblázat foglalja össze annak a klinikai vizsgálatnak az eredményeit, melyek során egyszeri dózisú buprenorfin/naloxon sublingualis tabletta adása után határozták meg egészséges, valamint különböző fokú májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál az expozíciót.

2. táblázat: A májkárosodásnak a buprenorfin és a naloxon farmakokinetikai paramétereire gyakorolt hatása az alkalmazás után (egészséges alanyokhoz viszonyított változás)

PK paraméter	**Enyhe fokú májkárosodás**	**Közepes fokú májkárosodás**	**Súlyos fokú májkárosodás**
	(Child-Pugh A stádium) (n=9)	**(Child-Pugh B stádium) (n=8)**	**(Child-Pugh C stádium) (n=8)**
Buprenorfin			
C_{max}	1,2-szeres növekedés	1,1-szeres növekedés	1,7-szeres növekedés
AUC_{last}	A kontrollhoz hasonló	1,6-szeres növekedés	2,8-szeres növekedés
Naloxon			
C_{max}	A kontrollhoz hasonló	2,7-szeres növekedés	11,3-szeres növekedés
AUC_{last}	0,2-szeres növekedés	3,2-szeres növekedés	14,0-szeres növekedés

Összességében, a buprenorfin plazmaexpozíció hozzávetőlegesen 3-szorosára nőtt a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, míg a naloxon plazmaexpozíció 14-szeresére nőtt a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokban a buprenorfin és naloxon kombinációját akut és ismételt dózistoxicitási (patkányokban

legfeljebb 90 nap) vizsgálatokban vizsgálták. Nem figyeltek meg szinergista hatást a toxicitás növekedése vonatkozásában. A nemkívánatos hatások az opioid agonista és/vagy -antagonista szerek ismert farmakológiai hatásán alapultak.

A buprenorfin-hidroklorid és naloxon-hidroklorid (4:1) kombinációja nem volt mutagén egy bakteriális mutációs tesztben (Ames teszt), és nem volt klasztogén egy humán limfocitákon végzett *in vitro* citogenetikai tesztben, illetve patkányokon végzett intravénás mikronukleusz tesztben.

Orálisan adagolt buprenorfin:naloxonnal (1:1 arányú kombináció) végzett reprodukciós vizsgálatok azt mutatták, hogy patkányokban embrióelhalás következett be maternalis toxicitás mellett, minden dózis esetében. A legalacsonyabb vizsgált dózis buprenorfinra, illetve naloxonra nézve a mg/m² számítással kapott maximális humán terápiás dózis 1-szeresének, illetve 5-szörösének felelt meg.
Nyulaknál nem figyeltek meg reprodukciós toxicitást maternalisan toxikus dózisok mellett. Ezen kívül, nem figyeltek meg teratogenitást sem patkányoknál, sem nyulaknál. Peri-postnatalis vizsgálatot nem végeztek buprenorfin/naloxonnal, a vemhesség és szoptatás idején azonban nagy dózisú buprenorfin maternalis orális adagolása nehéz elléshez (valószínűleg a buprenorfin szedatív hatásának eredményeképpen), magas neonatalis mortalitáshoz és bizonyos neurológiai funkciók (felületi testhelyzet-korrekciós reflex és vészreakció) kifejlődésének kismértékű késéséhez vezetett újszülött patkányoknál.

Élelemmel, 500 ppm vagy magasabb dózisban adagolt buprenorfin/naloxon a patkányoknál csökkentette a fertilitást, amit a nőstények csökkent fogamzási aránya mutatott. Élelemmel adagolt 100 ppm-es dózis (a becsült buprenorfinexpozíció körülbelül 2,4-szerese a buprenorfin/naloxon 17,2 mg-os AUC alapján számított humán adagjának, a naloxon plazmaszintje a kimutathatósági határ alatt volt a patkányoknál) nem befolyásolta károsan a nőstények fertilitását.

A buprenorfin/naloxonnal karcinogenitási vizsgálatot végeztek patkányokon 7, 30 és 120 mg/ttkg/nap dózisokkal, melyek a mg/m²-es számítás alapján a Zubsolvval egyenértékű napi 11,4 mg-os humán sublingualis buprenorfin dózis mellett létrejövő expozíció 3 – 75-szörösének megfelelő becsült expozíciónak felelnek meg. Mindegyik csoportban a benignus testicularis interstitialis (Leydig) sejtes adenoma incidenciájának statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E 421)
citromsav (E 330)
nátrium-citrát (E 331)
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
szukralóz
levomentol
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-sztearil-fumarát

6.2 Inkompatibilitások

Nem alkalmazható.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

0,7 mg/0,18 mg

2 év

1,4 mg/0,36 mg

4 év

2,9 mg/0,71 mg

3 év

5,7 mg/1,4 mg

4 év

8,6 mg/2,1 mg

4 év

11,4 mg/2,9 mg

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/oPA/Alu/PVC//Alu/PET/Papír gyerekeknek ellenálló buborékcsomagolásban
7, 28 vagy 30 sublingualis tablettát tartalmazó kiszerelésben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 27

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Svédország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

0,7 mg / 0,18 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,7 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,18 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz nyelvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta

7 db nyelvalatti tabletta
28 db nyelvalatti tabletta
30 db nyelvalatti tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvalatti alkalmazásra.
Ne nyelje le.
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg feloldódik.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin tartalmú készítményekkel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó..

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1233/001 - 30 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/007 - 7 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/008 - 28 db nyelvalatti tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

0,7 mg / 0,18 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hajtsa be itt
Szakítsa el itt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1,4 mg / 0,36 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1,4 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,36 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz nyelvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta

7 db nyelvalatti tabletta
28 db nyelvalatti tabletta
30 db nyelvalatti tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvalatti alkalmazásra.
Ne nyelje le.
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg feloldódik.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin tartalmú készítményekkel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1233/002 - 30 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/009 - 7 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/010 - 28 db nyelvalatti tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1,4 mg / 0,36 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hajtsa be itt
Szakítsa el itt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,9 mg / 0,71 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,9 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,71 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz nyelvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta

7 db nyelvalatti tabletta
28 db nyelvalatti tabletta
30 db nyelvalatti tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvalatti alkalmazásra.
Ne nyelje le.
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg feloldódik.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin tartalmú készítményekkel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1233/003 - 30 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/011 - 7 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/012 - 28 db nyelvalatti tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,9 mg / 0,71 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hajtsa be itt
Szakítsa el itt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5,7 mg / 1,4 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5,7 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 1,4 mg naloxont (hidroklorid- dihidrát formájában) tartalmaz nyelvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta

7 db nyelvalatti tabletta
28 db nyelvalatti tabletta
30 db nyelvalatti tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvalatti alkalmazásra.
Ne nyelje le.
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg feloldódik.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin tartalmú készítményekkel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1233/004 - 30 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/013 - 7 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/014 - 28 db nyelvalatti tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5,7 mg / 1,4 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hajtsa be itt
Szakítsa el itt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

8,6 mg / 2,1 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

8,6 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 2,1 mg naloxont (hidroklorid- dihidrát formájában) tartalmaz nyelvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta

7 db nyelvalatti tabletta
28 db nyelvalatti tabletta
30 db nyelvalatti tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvalatti alkalmazásra.
Ne nyelje le.
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg feloldódik.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin tartalmú készítményekkel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1233/005 - 30 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/015 - 7 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/016 - 28 db nyelvalatti tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

8,6 mg / 2,1 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hajtsa be itt
Szakítsa el itt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

11,4 mg / 2,9 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

11,4 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 2,9 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz nyelvalatti tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Nyelvalatti tabletta

7 db nyelvalatti tabletta
28 db nyelvalatti tabletta
30 db nyelvalatti tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvalatti alkalmazásra.
Ne nyelje le.
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg feloldódik.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Zubsolv nem cserélhető fel más buprenorfin tartalmú készítményekkel.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1233/006 - 30 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/017 - 7 db nyelvalatti tabletta
EU/1/17/1233/018 - 28 db nyelvalatti tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

11,4 mg / 2,9 mg HATÁSERŐSSÉGŰ 7, 28 vagy 30 DB TABLETTÁT TARTALMAZÓ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti
buprenorfin/naloxon

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hajtsa be itt
Szakítsa el itt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti tabletta
buprenorfin/naloxon

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zubsolv és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zubsolv szedése előtt
3. Hogyan kell szedni Zubsolv-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zubsolv-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zubsolv és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zubsolv hatóanyagai a buprenorfin és a naloxon. A Zubsolv az opioid (narkotikus) drogfüggőség (pl. heroin- vagy morfinfüggőség) kezelésére használatos olyan drogfüggőknél, akik beleegyeztek abba, hogy függőségüket kezeljék. A Zubsolv olyan felnőttek és 15 évesnél idősebb serdülők esetében használatos, akik orvosi, szociális és pszichológiai támogatásban is részesülnek.

Hogyan hat a Zubsolv?
A tabletta buprenorfint tartalmaz, amely az opioid függőség (drogfüggőség) kezeléséért felelős. Emellett naloxont is tartalmaz, amely a készítmény intravénás alkalmazását hivatott megakadályozni.

2. Tudnivalók a Zubsolv szedése előtt

Ne szedje a Zubsolv-ot:
- ha allergiás a buprenorfinra, naloxonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére
- ha **súlyos légzési problémái vannak**
- ha **súlyos májproblémái vannak**
- ha alkoholmérgezése van, illetve az alkohol által okozott alábbi tüneteket észleli: remegés, izzadás, szorongás, zavartság vagy alkohol által okozott érzékcsalódások
- ha naltrexont vagy nalmefent szed alkohol- vagy opioid függőség kezelésére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Helytelen alkalmazás, visszaélés és diverzió**

A Zubsolv helytelen alkalmazása (intravénás alkalmazás) esetén potenciálisan halálos kimenetelű, súlyos fertőzésekhez vezethet.

A gyógyszer célpontjává válhat azoknak, akik visszaélnek a receptre felírható gyógyszerekkel, és biztonságos helyen kell tartani, a lopás megelőzése érdekében (lásd 5. pont). Ne adja át ezt a gyógyszert senki másnak. Halált okozhat, vagy más módon árthat.

- **Légzési problémák** (lásd még fent a „Ne szedje a Zubsolv-ot" részt)

Néhányan légzési elégtelenség (légzési képtelenség) következtében meghaltak, mert visszaéltek ezzel a gyógyszerrel, vagy mert más központi idegrendszeri depresszánsok, pl. alkohol, benzodiazepinek (nyugtatók) vagy más opioidok mellett alkalmazták.

Ezt a gyógyszert körültekintően kell alkalmazni fennálló légzési problémák esetén.

A véletlenül vagy szándékosan lenyelt gyógyszer súlyos, potenciálisan végzetessé váló légzésdepressziót (csökkent légzési képesség) okozhat gyermekeknél és nem opioidfüggő egyéneknél.

- **Álmosság**

A készítmény álmosságot okozhat, különösen alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal (pl. nyugtatókkal, szedatívumokkal vagy hipnotikumokkal) együtt alkalmazva.

- **Függőség**

Ez a gyógyszer függőséget okozhat.

- **Májkárosodás**

A buprenorfin/naloxon szedését követő májkárosodásról számoltak be, különösen a gyógyszerrel való visszaélés esetén. Szintén májkárosodást okozhatnak a vírusfertőzések (idült C-típusú vírusos májgyulladás), a túlzott alkoholfogyasztás, étvágytalanság vagy a májkárosodást okozó egyéb gyógyszerek (lásd 4. pont). Kezelőrvosa rendszeres vérvizsgálatokat végezhet a mája állapotának ellenőrzése céljából. **Tájékoztassa kezelőorvosát a Zubsolv kezelés elkezdése előtt, ha valamilyen májbetegségben szenved.**

- **Gyógyszermegvonási tünetek**

Ez a gyógyszer megvonási tüneteket okozhat, ha rövid hatású opioid (pl. morfin, heroin) használata után kevesebb mint hat órával, illetve hosszú hatású opioid, pl. metadon, alkalmazása után kevesebb mint 24 órával alkalmazzák.

A Zubsolv megvonási tüneteket is okozhat, ha szedését hirtelen abbahagyják.

- **Vérnyomás**

A gyógyszer miatt hirtelen leeshet a vérnyomása, ami miatt szédülhet, ha túl gyorsan kel fel ülő vagy fekvő testhelyzetből.

- **Alvással kapcsolatos légzészavarok**

A Zubsolv alvással kapcsolatos légzési rendellenességeket okozhat, mint például légzésszüneteket alvás közben (alvási apnoé) és alvással kapcsolatos alacsony oxigénszintet a vérben (hipoxémia). A tünetek közé tartoznak az alvás közben tapasztalt légzésszünetek, légszomj miatti éjszakai ébredések, nehezen fenntartható alvás vagy napközbeni túlzott álmosság. Ha Ön, vagy más ezeket a tüneteket tapasztalja Önnél, akkor forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa dönthet az adagjának csökkentéséről.

- **Gyermekek és serdülők**

Amennyiben Ön 18 évesnél fiatalabb, kezelőorvosa szorosabb megfigyelés alatt tarthatja Önt. A gyógyszer szedése nem javasolt 15 évesnél fiatalabbak számára.

- **Nem kapcsolódó betegségek diagnózisa**

A gyógyszer elfedhet fájdalmas tüneteket, melyek elősegíthetnék egyes megbetegedések diagnosztizálását. Ne felejtse el tájékoztatni kezelőorvosát, ha ezt a gyógyszert szedi.

A Zubsolv szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- depresszió vagy más olyan állapota van, amelyet antidepresszánsokkal kezelnek. Ezeknek a gyógyszereknek a Zubsolv-val együtt történő alkalmazása szerotonin-szindrómához vezethet, amely akár életveszélyes is lehet (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Zubsolv")
- vesebetegségben szenved
- nemrégiben fejsérülést szenvedett vagy más agyi betegsége volt
- alacsony a vérnyomása, megnagyobbodott a prosztatája vagy a húgycső szűkülete miatt nehéz a vizelés
- a pajzsmirigyműködése csökkent, ami fáradtságot vagy testsúlygyarapodást okozhat
- mellékvesekéreg-elégtelensége van (például Addison-kór)
- epeúti problémái vannak (például epehólyag, epevezeték)
- idős
- legyengült.

Egyéb gyógyszerek és a Zubsolv

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről

Bizonyos gyógyszerek szedése fokozhatja a Zubsolv mellékhatásait, és egyes esetekben nagyon súlyos reakciókat okozhat. A Zubsolv szedése közben ne szedjen semmilyen más gyógyszert úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával, különösen az alábbiakat:

- antidepresszánsok, például **moklobemid, tranilcipromin, citalopram, eszcitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, szertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptilin, doxepin vagy trimipramin**. Ezek a gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a Zubsolv-val, és Ön olyan tüneteket tapasztalhat, mint például az izmok akaratlan, ritmikus összehúzódása (beleértve a szemmozgató izmokat), izgatottság, hallucinációk, kóma, fokozott verejtékezés, remegés, a reflexek túlműködése, fokozott izomfeszülés, 38 °C feletti testhőmérséklet. Ha ilyen tüneteket észlel, forduljon kezelőorvosához.
- **naltrexon és nalfemen** (függőség kezelésére használt gyógyszerek), mivel gátolhatják a Zubsolv terápiás hatását. Tilos a Zubsolv-kezeléssel egyidőben szedni, mert hirtelen kialakuló, sokáig tartó és erőteljes elvonási tünetek alakulhatnak ki Önnél.
- **Benzodiazepinek** (a szorongás vagy alvászavarok kezelésére használatosak), mint a diazepam, temazepam, alprazolam. A Zubsolv és nyugtató hatású (szedatív) gyógyszerek, mint a benzodiazepinek vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek egyidejű alkalmazása fokozza az álmosság, a légzési nehézségek (légzésdepresszió), valamint a kóma előfordulásának kockázatát, és életveszélyes lehet. Emiatt az egyidejű alkalmazás lehetőségét arra az esetre kell korlátozni, amikor nincs más kezelési lehetőség. Ha az Ön kezelőorvosa mégis előírja Zubsolv és nyugtató hatású gyógyszerek egyidejű alkalmazását, az adagot és a kezelés időtartamát orvosának korlátoznia kell. Tájékoztassa kezelőorvosát, hogy milyen nyugtató hatású gyógyszereket szed, és szigorúan kövesse az orvos által előírt adagolást. Segítségére lehet, ha a barátait vagy rokonait tájékoztatja a fent említett jelek és tünetek kialakulásának lehetőségéről. Forduljon kezelőorvosához, ha ilyen tüneteket tapasztal.
- Gabapentin vagy pregabalin az epilepszia vagy az idegekkel kapcsolatos problémák okozta fájdalom (neuropátiás fájdalom) kezelésére.
- **Álmosságot okozó egyéb gyógyszerek,** amelyek a szorongás, álmatlanság, görcsök/görcsrohamok, fájdalom és egyéb mentális zavarok kezelésére szolgálnak. Az ilyen típusú gyógyszerek csökkentik az éberségi szintet, és megnehezítik a gépjárművezetést és a gépek kezelését. Központi idegrendszeri depressziót is okozhatnak, amely nagyon súlyos állapot. Az alábbi lista az ilyen típusú gyógyszerek példáit sorolja fel:
  - egyéb opioidtartalmú gyógyszerek, például a metadon, egyes fájdalomcsillapítók és köhögéscsillapítók
  - egyes antidepresszánsok (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek), mint az izokarboxazid, a fenelzin, a szelegilin, a tranilcipromin, a valproát és a monoamin-oxidáz gátlók (MAOI) növelhetik a gyógyszer hatását
  - nyugtató hatású H_1 receptor antagonisták (az allergiás reakciók kezelésére szolgáló gyógyszerek), mint a difenhidramin és a klórfenamin
  - barbiturátok (amelyek altatóként vagy nyugtatóként használatosak), például a fenobarbitál és a

szekobarbitál
- trankvillánsok (amelyek altatóként vagy nyugtatóként használatosak), például a klorál-hidrát
- a klonidin (a magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák) és rokon gyógyszerei megnyújthatják a gyógyszer hatását.

- az antiretrovirális szerek (a HIV kezelésére alkalmazzák), pl. a ritonavir, a nelfinavir és az indinavir, megnyújthatják a gyógyszer hatását
- egyes gombaellenes gyógyszerek (a gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák), pl. a ketokonazol, az itrakonazol és egyes antibiotikumok megnyújthatják a gyógyszer hatását
- egyes gyógyszerek csökkenthetik a Zubsolv hatását. Ide tartoznak az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. a karbamazepin és a fenitoin) és a tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszerek (rifampicin).

A Zubsolv alkalmazása étellel, itallal és alkohollal
A Zubsolv-val együtt alkalmazott alkohol fokozhatja az álmosságot, és növelheti a légzési elégtelenség kockázatát. **Ne vegye be a Zubsolv-ot alkohollal.** Ne nyeljen le, illetve ne fogyasszon ételt vagy bármilyen italt, amíg a tabletta teljesen fel nem oldódott.

Terhesség és szoptatás
A Zubsolv terhes nőknél történő alkalmazásának kockázatai nem ismeretesek. Közölje kezelőorvosával, ha terhes vagy terhességet tervez. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e a kezelését egy másik gyógyszerrel folytatni.

A terhesség, különösképpen a terhesség késői szakasza közben szedett gyógyszerek, például a Zubsolv, gyógyszermegvonási tüneteket okozhatnak, beleértve a légzési problémákat újszülött csecsemők esetében. Ez napokkal a születés után is jelentkezhet.

A gyógyszer szedése közben ne szoptasson, mivel a Zubsolv átjut az anyatejbe.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Zubsolv álmosságot, szédülést okozhat vagy ronthatja az ítélőképességet. Ez gyakrabban előfordulhat a kezelés első heteiben, a dózis módosítása idején, de ugyancsak előfordulhat, ha a Zubsolv szedése alatt alkoholt iszik vagy egyéb altató hatású gyógyszereket vesz be. Ne vezessen gépjárművet, ne használjon eszközöket vagy gépeket, illetve ne végezzen veszélyes tevékenységeket, amíg nem tapasztalta meg, hogy ez a gyógyszer hogyan befolyásolja Önt.

A Zubsolv nátriumot tartalmaz
Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni Zubsolv-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ön kezelésének felírását és figyelemmel kísérését drogfüggőség kezelésében jártas orvosok végzik.

Kezelőorvosa határozza meg az Ön számára legmegfelelőbb adagot. A kezelés alatt kezelőorvosa az Ön kezelésre adott reakciója alapján módosíthatja az adagot.

A kezelés elkezdése
A felnőttek és 15 évesnél idősebb serdülők esetében javasolt kezdődózis:
- egy tabletta Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg vagy
- egy tabletta Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletta naponta.

További Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg vagy 2,9 mg/0,71 mg adható az 1. napon az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően.

Kezelőorvosának rendelkezésre állnak más hatáserősségek is, az ő döntésétől függ, hogy melyik kezelés a legjobb az Ön részére. Ez akár különböző hatáserősségek kombinálását is jelentheti, de a napi dózis nem lépheti túl a 17,2 mg buprenorfint.

A Zubsolv első dózisának bevétele előtt a megvonási tüneteknek nyilvánvalóan jelen kell lenniük. Az első Zubsolv dózis bevételének időpontját kezelőorvosa határozza meg, az Ön kezelésre való felkészültségének értékelése alapján.

- A Zubsolv kezelés elkezdése heroinfüggőség fennállása esetén:

Ha heroin- vagy egyéb rövid hatású opioid függőségben szenved, az első Zubsolv dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de az utolsó opioid használatot követő 6 órán túl kell bevenni.

- A Zubsolv kezelés elkezdése metadon függőség fennállása esetén:

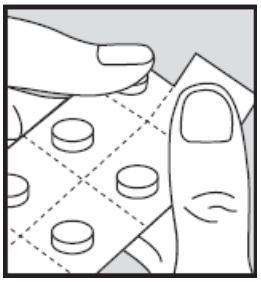
Ha metadont vagy tartós hatású opioidot szedett, a Zubsolv kezelés elkezdése előtt a metadon dózisát ideálisan 30 mg/nap alá kell csökkenteni. Az első Zubsolv dózist a megvonási tünetek megjelenésekor, de legalább 24 órával az utolsó metadon használat után kell bevenni.

A Zubsolv alkalmazása

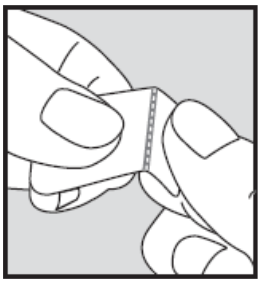
- Az adagot naponta egyszer vagy kezelőorvosa utasítása szerint vegye be.
- Vegye ki a tablettát az alább leírtak szerint. A buborékcsomagolást kizárólag közvetlenül az adag bevétele előtt bontsa ki. Soha ne bontsa fel előre, mivel a tabletta érzékeny a nedvességre.
- Helyezze a tablettákat a nyelve alá.
- Tartsa a tablettákat a nyelve alatt, amíg teljesen fel nem oldódnak.
- Ne rágja össze és ne nyelje le a tablettákat, mert nem fog hatni a gyógyszer, és megvonási tünetek jelentkezhetnek.
- Ne fogyasszon semmilyen ételt vagy italt, amíg a tabletták teljesen fel nem oldódtak. Miközben azt észlelheti, hogy a tabletta legnagyobb része 40 másodperc alatt szétesik, akár 5 - 10 percbe is telhet, amíg a tabletta teljesen eltűnik a szájából.

A tabletta kivétele a buborékcsomagolásból

1. Ne nyomja át a tablettát az alumínium csomagoláson.



2. Tépjen le egyetlen részt a buborékcsomagolásból, a perforált vonal mentén.



3. Hajtsa be a csomagot a pontozott vonal mentén.

4. A nyíl irányát követve tépje be. Ha a buborékcsomagolás sérült, dobja el a tablettát.

Dózismódosítás és fenntartó kezelés
Kezelőorvosa a szükségleteinek megfelelően növelheti a Zubsolv dózisát. Ha a Zubsolv hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. A maximális napi dózis 17,2 mg.

Sikeres kezelés esetén egy idő után egyetérthet kezelőorvosával a dózis fokozatos csökkentésében egy alacsonyabb fenntartó dózisra.

A kezelés abbahagyása
Semmilyen módon ne változtasson a kezelésen, és ne hagyja abba a kezelést kezelőorvosa beleegyezése nélkül.

Állapotától függően a Zubsolv dózist szoros orvosi felügyelet mellett tovább lehet csökkenteni, amíg végül az adagolás le is állítható.

Ha az előírtnál több Zubsolv-ot vett be
Ha Ön vagy valaki más túl sokat vesz be ebből a gyógyszerből, azonnal sürgősségi ambulanciára vagy kórházba kell mennie, mert a Zubsolv **túladagolása** súlyos és életveszélyes légzési problémákat okozhat.

A túladagolás tünetei lehetnek a szokásosnál lassúbb és felszínesebb légzés, a szokásosnál erősebb álmosság, a pupilla átmérőjének csökkenése, alacsony vérnyomás, hányinger, hányás és/vagy érthetetlen beszéd.

Ha elfelejtette bevenni a Zubsolv-ot
Ha kihagy egy dózist, értesítse kezelőorvosát, amint lehetséges.

Ha idő előtt abbahagyja a Zubsolv szedését
Semmilyen módon ne változtasson a kezelésen, és ne hagyja abba a kezelést kezelőorvosa beleegyezése nélkül. **A kezelés hirtelen abbahagyása megvonási tüneteket okozhat.**

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy sürgősen forduljon kezelőorvoshoz, ha az alábbi súlyos

mellékhatásokat tapasztalja:

- az arc, ajkak, nyelv vagy a torok duzzanata, amely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, súlyos bőrkiütés/csalánkiütés. Ezek életveszélyes allergiás reakció tünetei lehetnek.
- álmosság és koordináltság hiánya, homályos látás, érthetetlen beszéd, képtelen rendesen vagy tisztán gondolkodni, illetve ha az Ön számára megszokottnál sokkal lassabban lélegzik.
- súlyos fáradtság, viszketés a bőr vagy a szemek besárgulása mellett. Ezek májkárosodás tünetei lehetnek.
- nem létező dolgok látása vagy hallása (hallucinációk).

Egyéb mellékhatások
Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (inszomnia)
- fejfájás
- székrekedés, hányinger
- fokozott verejtékezés
- gyógyszermegvonási szindróma

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- influenzaszerű tünetek, fertőzés, torokfájás és fájdalmas duzzanat, orrfolyás
- szorongás, depresszió, csökkent szexuális vágy, idegesség, gondolkodási zavarok
- migrén, szédülés, ájulás, izomtónus növekedés, zsibbadás, álmosság
- fokozott könnytermelés (könnyező szemek) vagy más könnytermelési zavar, homályos látás
- emelkedett vérnyomás, kipirulás
- gyakori köhögés
- hasi fájdalom, gyomorhurut vagy egyéb gyomorral kapcsolatos kellemetlen érzés, hasmenés, flatulentia, hányás
- kiütés, viszketés, csalánkiütés
- hátfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, lábgörcsök (izomgörcsök)
- vizelet rendellenesség
- erekció kialakulásának vagy fenntartásának nehézsége
- gyengeség, mellkasi fájdalom, hidegrázás, láz, általános rossz közérzet, fájdalom, duzzanat (kéz és láb)
- kóros májfunkció, súlyvesztés
- a figyelem vagy koordináció elvesztése miatt létrejövő véletlen sérülés

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kóros vérvizsgálati eredmények, nyirokcsomó duzzanat
- szokatlan álmok, izgatottság, érdeklődés elvesztése, úgy érzi, mintha nem önmaga lenne (deperszonalizáció), gyógyszerfüggőség, túlzottan jó közérzet, ellenséges magatartás
- memóriazavar (amnézia), görcsroham (konvulzió), beszédzavar, remegés
- szemgyulladás vagy fertőzés, kisméretű pupilla
- gyors vagy lassú szívverés, szívroham (szívinfarktus), szívdobogásérzés, mellkasi szorításérzés
- alacsony vérnyomás
- asztma, nehézlégzés, ásítás
- szájüregi fájdalom és nyálkahártyasérülés, nyelv elszíneződése
- faggyúmirigy-gyulladás, hajhullás, száraz vagy hámló bőr, bőrcsomók
- ízületi gyulladás
- vizeletben kimutatható fehérje, húgyúti fertőzés, vizeletürítési zavar, fájdalmas vizelés vagy vizeletürítési zavar, vérvizelés, vesekő
- menstruációs vagy hüvelyi problémák, kóros magömlés
- meleggel vagy hideggel szembeni érzékenység
- hőguta
- túlzott izomtevékenység
- étvágytalanság.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- lassú légzés vagy légzésnehézség
- fogszuvasodás
- májkárosodás sárgasággal vagy anélkül
- hallucinációk
- arc- vagy torokduzzanat, illetve életveszélyes allergiás reakciók
- vérnyomásesés ülő vagy fekvő helyzetből való felálláskor
- hirtelen fellépő megvonási szindróma, amelyet a tiltott opioidok használata után a készítmény túl korán történő bevétele vált ki,
- gyógyszermegvonási szindróma újszülötteknél.

A gyógyszer az injekcióban történő beadása általi visszaélés megvonási tüneteket, fertőzéseket, egyéb bőrreakciókat és esetleg súlyos májproblémákat okozhat (lásd 2. pont, Figyelmeztetések és óvintézkedések).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zubsolv-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! **Súlyos károsodást okozhat és akár halálos is lehet azok számára, akik véletlenül alkalmazzák ezt a gyógyszert, vagy szándékosan alkalmazzák, de nem nekik lett felírva.**

A dobozon és a buborékcsomagoláson az EXP jelölés után feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Zubsolv célpontjává válhat azoknak, akik visszaélnek a receptre felírható gyógyszerekkel. A lopás megelőzése érdekében ezt a gyógyszert biztonságos helyen kell tartani. A buborékcsomagolást tárolja biztonságos helyen.

Soha ne nyissa ki előre a buborékcsomagolást. Ne vegye be a gyógyszert gyermekek előtt.
A gyógyszer véletlen lenyelése vagy lenyelésének gyanúja esetén azonnal mentőt kell hívni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zubsolv?

A készítmény hatóanyagai a buprenorfin és a naloxon.

Egy 0,7 mg/0,18 mg nyelvalatti tabletta 0,7 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,18 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egy 1,4 mg/0,36 mg nyelvalatti tabletta 1,4 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,36 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egy 2,9 mg/0,71 mg nyelvalatti tabletta 2,9 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 0,71 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egy 5,7 mg/1,4 mg nyelvalatti tabletta 5,7 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 1,4 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egy 8,6 mg/2,1 mg nyelvalatti tabletta 8,6 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 2,1 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egy 11,4 mg/2,9 mg nyelvalatti tabletta 11,4 mg buprenorfint (hidroklorid formájában) és 2,9 mg naloxont (hidroklorid-dihidrát formájában) tartalmaz.

Egyéb összetevők: mannit, citromsav, nátrium-citrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, szukralóz, levomentol, kolloidális vízmentes szilícium-dioxid és nátrium- sztearil-fumarát (lásd a 2. pont „A Zubsolv nátriumot tartalmaz” részét).

Milyen a Zubsolv külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zubsolv hat különböző hatáserősségben érhető el, amelyeket alak és a jelölés alapján lehet megkülönböztetni:

Zubsolv tabletta hatáserősség (buprenorfin/naloxon)	**Zubsolv tabletta leírás**	**Zubsolv tabletta jelölés**	**Megjelenés**
0,7 mg/0,18 mg	Fehér vagy csaknem fehér, ovális, 6,8 mm hosszú és 4,0 mm széles tabletta	„.7” jelölés az egyik oldalon	
1,4 mg/0,36 mg	Fehér vagy csaknem fehér, háromszögű, 7,2 mm alapú és 6,9 mm magasságú tabletta	„1.4” jelölés az egyik oldalon	
2,9 mg/0,71 mg	Fehér vagy csaknem fehér, D betű alakú, 7,3 mm magas és 5,65 mm széles tabletta	„2.9” jelölés az egyik oldalon	
5,7 mg/1,4 mg	Fehér vagy csaknem fehér, kerek, 7 mm átmérőjű tabletta	„5.7” jelölés az egyik oldalon	
8,6 mg/2,1 mg	Fehér vagy csaknem fehér, gyémánt alakú, 9,5 mm hosszú és 8,2 mm széles tabletta	„8.6” jelölés az egyik oldalon	
11,4 mg/2,9 mg	Fehér vagy csaknem fehér, kapszula alakú, 10,3 mm hosszú és 8,2 mm széles tabletta	„11.4” jelölés az egyik oldalon	

A Zubsolv 7, 28 vagy 30 db nyelvalatti tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kapható.
Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó
Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Svédország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ.HH.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.