

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zubsolv 0,7 mg/ 0,18 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale da 0,7 mg/0,18 mg contiene 0,7 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,18 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Zubsolv 1,4 mg/0,36mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale da 1,4 mg/0,36 mg contiene 1,4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,36 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale da 2,9 mg/0,71 mg contiene 2,9 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,71 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale da 5,7 mg/1,4 mg contiene 5,7 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 1,4 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale da 8,6 mg/2,1 mg contiene 8,6 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2,1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg compresse sublinguali

Ogni compressa sublinguale da 11,4 mg/2,9 mg contiene 11,4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2,9 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg compresse sublinguali

Compressa da bianca a biancastra, ovali, lunghezza 6,8 mm e larghezza 4,0 mm con “.7” inciso su un lato.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg compresse sublinguali

Compressa da bianca a biancastra, triangolari, base 7,2 mm e altezza 6,9 mm con “.1.4” inciso su un lato

#### Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg compresse sublinguali

Compresa da bianca a biancastra , a forma di D, altezza 7,3 mm e larghezza 5,65 mm con 2.9 inciso su un lato

#### Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg compresse sublinguali

Compresa da bianca a biancastra , tonde, diametro 7 mm e con “5.7” inciso su un lato.

#### Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg compresse sublinguali

Compresa da bianca a biancastra , a forma di diamante, lunghezza 9,5 mm e larghezza 8,2 mm con “8.6”

#### Zubsolv 11,4mg /2,9 mg compresse sublinguali

Compresa da bianca a biancastra , a forma di capsula, lunghezza 10,3 mm e larghezza 8,2 mm con “11.4” inciso su un lato

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sostitutivo per dipendenza da farmaci oppioidi, entro un quadro di trattamento clinico medico, sociale e psicologico. Lo scopo del componente naloxone è scoraggiare l'uso improprio per via endovenosa. Zubsolv è indicato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 15 anni che hanno accettato di essere trattati per la dipendenza.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di dipendenza/assuefazione da oppioidi.

Zubsolv non è intercambiabile con altri prodotti a base di buprenorfina, in quanto prodotti diversi a base di questo principio presentano biodisponibilità differenti. Pertanto, la dose in mg può variare tra i prodotti. Una volta identificata la dose appropriata per un paziente con uno specifico prodotto a base di buprenorfina, tale prodotto non deve essere cambiato con un altro prodotto.

Se un paziente ha cambiato tra prodotti a base di buprenorfina o prodotti contenenti buprenorfina e naloxone, possono essere necessari aggiustamenti della dose a causa delle potenziali differenze nella biodisponibilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

L'utilizzo di multipli delle tre presentazioni delle dosi di Zubsolv più basse per sostituire una qualsiasi delle tre presentazioni delle dosi più alte (ad es. nei casi in cui le presentazioni delle dosi più alte non sono temporaneamente disponibili) non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

#### Precauzioni che devono essere prese prima del trattamento

Prima dell'inizio del trattamento, è necessario considerare il tipo di dipendenza da oppioidi (ad es. se si tratta di oppioidi a breve o a lunga durata), il tempo trascorso dall'ultima somministrazione e il grado di dipendenza. Per evitare di accelerare la sindrome da astinenza, il trattamento con buprenorfina/naloxone o buprenorfina deve essere intrapreso solo quando sono evidenti chiari e obiettivi segni di astinenza (ad es., dimostrati da un punteggio che indica astinenza da lieve a moderata entità, in base alla scala clinica sull'astinenza da oppioidi (Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS)).

- Per i pazienti con dipendenza da eroina o da oppioidi ad azione breve, la prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta quando compaiono segni di astinenza, ma non meno di 6 ore dopo che il paziente ha assunto l'ultima dose di oppiacei.

- Per i pazienti che ricevono metadone, la dose di metadone deve essere ridotta a un massimo di 30 mg/die prima di iniziare la terapia con buprenorfina/naloxone. La lunga emivita del metadone deve essere presa in considerazione quando si inizia il trattamento con buprenorfina/naloxone. La prima dose di buprenorfina/naloxone deve essere assunta solo quando compaiono segni di astinenza, ma non meno di 24 ore dopo che il paziente ha assunto il metadone per l'ultima volta. La buprenorfina può far peggiorare i sintomi di astinenza in pazienti con dipendenza da metadone.

## Posologia

### *Terapia iniziale (induzione)*

La dose iniziale raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 15 anni è una compressa di Zubsolv da 1,4 mg /0,36 mg o da 2,9 mg/0,71 mg al giorno. Un'ulteriore compressa di Zubsolv da 1,4 mg / 0,36 mg o 2,9 mg/0,71 mg può essere somministrata il giorno 1 a seconda del requisito del singolo paziente.

Durante l'inizio del trattamento, è raccomandata la supervisione giornaliera della somministrazione per garantire il corretto posizionamento sublinguale della dose e per osservare la risposta del paziente al trattamento come guida per la titolazione efficace della dose in base all'effetto clinico.

### *Dose di stabilizzazione della terapia di mantenimento*

Dopo il trattamento di induzione al giorno 1, il paziente deve essere rapidamente stabilizzato a una dose di mantenimento adeguata, mediante titolazione per raggiungere una dose che mantenga il paziente in trattamento e che sopprima gli effetti di astinenza da oppioidi, sulla base di una nuova valutazione dello stato clinico e psicologico del paziente e non deve superare la singola dose giornaliera massima di 17,2 mg di buprenorfina (ad es., somministrata come 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg o 3 x 5,7 mg).

Durante la terapia di mantenimento, può essere necessario ristabilizzare periodicamente il paziente con una nuova terapia dose di mantenimento in risposta alle mutevoli esigenze del paziente.

La concentrazione di 0,7mg /0,18 mg è destinata a essere utilizzata per aggiustare la dose nei pazienti in particolare durante la riduzione graduale del trattamento o in caso di problemi di tollerabilità durante la titolazione.

I medici sono incoraggiati a prescrivere il regime di una singola compressa una volta al giorno, ove possibile, per ridurre al minimo il rischio di diversione.

### *Somministrazione con frequenza meno che giornaliera*

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente, la frequenza di somministrazione dello Zubsolv può essere ridotta a una volta ogni due giorni e al doppio della dose giornaliera individualmente titolata. In alcuni pazienti, una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente, la frequenza di somministrazione può essere ridotta a 3 volte a settimana (per esempio il lunedì, mercoledì e il venerdì). La dose del lunedì e del mercoledì deve essere due volte la dose giornaliera individualmente titolata, mentre la dose del venerdì deve essere 3 volte la dose giornaliera individualmente titolata, con nessuna dose nei giorni intercorrenti). Tuttavia, la dose somministrata in un giorno qualsiasi non deve superare 17,2 mg di buprenorfina. I pazienti che richiedono la titolazione giornaliera > 5,7 mg di buprenorfina possono trovare questo regime non adeguato.

### *Interruzione della terapia*

Una volta raggiunta una stabilizzazione soddisfacente, ove il paziente acconsenta, il dosaggio può essere ridotto gradualmente a una dose di mantenimento inferiore; in alcuni casi favorevoli, il trattamento può essere interrotto. La disponibilità di 6 diverse concentrazioni delle compresse facilita la titolazione della singola dose e la riduzione graduale. I pazienti devono essere monitorati dopo l'interruzione, a causa della possibilità di recidive.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone in pazienti anziani con età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non può essere effettuata alcuna raccomandazione sulla posologia.

### *Insufficienza epatica*

Poiché la farmacocinetica di buprenorfina/naloxone può essere alterata in pazienti con insufficienza epatica, sono raccomandati la riduzione delle dosi iniziali e l'attenta titolazione della dose in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). La buprenorfina/naloxone è controindicata in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### *Insufficienza renale*

La modifica della dose di buprenorfina/naloxone non è richiesta nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela nel dosaggio per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di buprenorfina/naloxone in bambini di età inferiore ai 15 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

I medici devono avvisare i pazienti che la via di somministrazione sublinguale è l'unica efficace e sicura via di somministrazione per questo medicinale (vedere paragrafo 4.4). La compressa deve essere collocata sotto la lingua fino alla completa dissoluzione. I pazienti non devono inghiottire o consumare cibo o bevande fino a quando la compressa non è completamente dissolta.

In genere la compressa di Zubsolv disgrega entro 40 secondi, tuttavia possono essere necessari 5-10 minuti affinché il paziente possa avvertire una totale scomparsa della compressa dalla bocca.

Se sono necessarie più compresse, queste possono essere assunte tutte alla stessa ora oppure suddivise in due porzioni; la seconda porzione deve essere assunta direttamente dopo che la prima porzione si è dissolta.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave insufficienza respiratoria.

Insufficienza epatica grave.

Alcolismo acuto o delirium tremens.

Somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori oppioidi (naltrexone, nalmeffene) per il trattamento dell'abuso di alcol o della dipendenza da oppioidi.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Uso improprio, abuso e diversione

La buprenorfina può essere utilizzata in modo improprio o assunta in modo eccessivo analogamente ad altri oppioidi, legali o illegali. Alcuni rischi per le persone che usano in modo improprio o che abusano di oppioidi includono il sovradosaggio, la diffusione di infezioni virali trasportate dal sangue o localizzate nonché infezioni sistemiche, depressione respiratoria e lesione epatica. L'uso improprio di buprenorfina da parte di una persona diversa dal paziente a cui è destinata pone l'ulteriore rischio di nuove persone con dipendenza dal farmaco che utilizzano la buprenorfina come farmaco di abuso primario; questo può verificarsi se il farmaco è distribuito per l'uso illegale direttamente dal paziente a cui è destinato o se il medicinale non è protetto contro furti.

Il trattamento subottimale con buprenorfina/naloxone può facilitare l'uso improprio del farmaco da parte del paziente, determinando il sovradosaggio o l'abbandono del trattamento. Un paziente a cui viene fornita una dose bassa di buprenorfina/naloxone può continuare rispondendo a sintomi di astinenza non controllata mediante l'automedicazione con oppioidi, alcool o altri sedativi ipnotici come le benzodiazepine.

Per ridurre al minimo il rischio di uso improprio, di abuso e di diversione, dovranno essere prese le opportune precauzioni quando prescrivono e dispensano la buprenorfina, per es. evitare la prescrizione di altri farmaci nella fase iniziale del trattamento e condurre il paziente alle visite di follow-up con monitoraggio clinico appropriato alle sue esigenze.

La combinazione di buprenorfina con naloxone in Zubsolv è volta a scoraggiare l'uso improprio e l'abuso di buprenorfina. Si prevede che l'uso improprio di Zubsolv per via endovenosa o intranasale sarà inferiore rispetto alla buprenorfina in monoterapia, poiché il naloxone in Zubsolv può accelerare l'effetto di astinenza in individui con dipendenza da eroina, metadone o altri agonisti oppioidi.

#### Disturbi respiratori legati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori legati al sonno, incluse l'apnea centrale del sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

#### Depressione respiratoria

È stato segnalato un numero di casi di decesso a causa di depressione respiratoria, in particolare quando la buprenorfina è stata usata in combinazione con le benzodiazepine (vedere paragrafo 4.5) o quando la buprenorfina non è stata usata in base alle informazioni prescrittive. I decessi sono stati riportati anche in associazione alla somministrazione concomitante di buprenorfina e di altre sostanze sedative come alcol o altri oppioidi.

Se la buprenorfina viene somministrata a persone che non presentano dipendenza da oppioidi, che non tollerano gli effetti degli oppioidi, può verificarsi una depressione respiratoria potenzialmente letale.

Questo prodotto deve essere utilizzato con attenzione nei pazienti con asma o insufficienza respiratoria (ad esempio, malattia polmonare ostruttiva cronica, cuore polmonare, diminuzione della riserva respiratoria, ipossia, ipercapnia, depressione respiratoria preesistente o cifoscoliosi (curvatura della colonna vertebrale che porta al potenziale respiro affannoso).

La buprenorfina/naloxone può causare depressione respiratoria grave, potenzialmente fatale, nei bambini e nelle persone che non soffrono di dipendenza in caso di ingestione accidentale o intenzionale. I pazienti devono essere avvisati di conservare i blister in modo sicuro, di non aprire mai i blister in anticipo, di tenerli fuori dalla portata dei bambini e dagli altri membri della famiglia, e di non assumere questo medicinale davanti ai bambini. Un'unità di emergenza deve essere contattata immediatamente in caso di ingestione accidentale sospetta.

#### Depressione del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

La buprenorfina/naloxone può causare sonnolenza, in particolare quando assunta insieme ad alcol o a sedativi del sistema nervoso centrale (come benzodiazepine, tranquillanti, sedativi o ipnotici) (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

#### Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di buprenorfina/naloxone e medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci

correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Qualora si decida di prescrivere buprenorfina/naloxone in concomitanza con medicinali sedativi, si deve utilizzare la dose efficace più bassa dei sedativi, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi si prende cura di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Zubsolv e di altri agenti serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminoxidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica possono comprendere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

### Dipendenza

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore per gli oppioidi  $\mu$  ( $\mu$ ) e la somministrazione cronica produce la dipendenza dal tipo di oppioidi. Gli studi condotti sugli animali, nonché l'esperienza clinica, hanno dimostrato che la buprenorfina può produrre dipendenza, ma a un livello inferiore rispetto a quella di un agonista completo come, ad es. la morfina.

Una brusca interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto potrebbe comportare sindrome da astinenza con insorgenza ritardata.

### Epatite ed eventi epatici

Sono stati segnalati casi di lesione epatica acuta nelle persone con dipendenza da oppioidi sia in sperimentazioni cliniche che in segnalazioni di reazioni avverse post-commercializzazione. Lo spettro di anomalie varia da aumenti asintomatici transitori delle transaminasi epatiche a casi di insufficienza epatica, necrosi epatica, sindrome epato-renale, encefalopatia epatica e decesso. In molti casi, la presenza di disfunzione mitocondriale preesistente (malattia genetica, anomalie degli enzimi epatici, infezione da virus dell'epatite B o C, abuso di alcol, anoressia, uso concomitante di altri farmaci potenzialmente epatotossici) e l'iniezione continua del farmaco possono essere causa o contribuire alle reazioni avverse. Questi fattori sottostanti devono essere presi in considerazione prima di prescrivere buprenorfina/naloxone e durante il trattamento. Quando si sospetta un evento epatico, è richiesta ulteriore valutazione biologica ed eziologica. In base ai risultati, l'assunzione del medicinale può essere interrotta con cautela, al fine di prevenire sintomi di astinenza e impedire un ritorno all'uso di sostanze stupefacenti illegali. Se il trattamento è continuo, la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

### Peggioramento della sindrome di astinenza da oppioidi

Quando si inizia il trattamento con buprenorfina/naloxone, il medico deve essere a conoscenza del profilo di agonista parziale della buprenorfina e che essa può peggiorare la crisi di astinenza nei

pazienti con dipendenza da oppioidi, in particolare se somministrata meno di 6 ore dopo l'ultima assunzione di eroina o di altri oppioidi ad azione breve o meno di 24 ore dopo l'ultima dose di metadone. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il periodo di transizione dalla buprenorfina o dal metadone alla buprenorfina/naloxone, in quanto sono stati segnalati sintomi di astinenza. Per evitare di peggiorare l'astinenza, l'induzione con buprenorfina/naloxone deve essere intrapresa quando sono evidenti obiettivi segni di astinenza (vedere paragrafo 4.2).

I sintomi dell'astinenza possono essere anche associati a una somministrazione subottimale.

#### Insufficienza epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica della buprenorfina e del naloxone è stato valutato in uno studio post-commercializzazione. Dal momento che entrambi buprenorfina e naloxone sono ampiamente metabolizzati nel fegato, i livelli plasmatici sono stati riscontrati essere più elevati per entrambi i principi in pazienti con insufficienza epatica moderata e grave rispetto al soggetto sano. I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di astinenza percepita da oppioidi, tossicità o sovradosaggio causati da un aumento dei livelli di naloxone e/o di buprenorfina.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda l'esecuzione di prove di funzionalità epatica basale e la documentazione dello stato dell'epatite virale. I pazienti positivi per epatite virale, sottoposti a trattamento concomitante con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5) e/o affetti da disfunzione epatica presentano un maggiore rischio di danno epatico. Si raccomanda un monitoraggio regolare della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

Buprenorfina/naloxone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). In pazienti con insufficienza epatica severa l'uso di buprenorfina/naloxone è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### Insufficienza renale

L'eliminazione tramite i reni può risultare prolungata, poiché il 30% della dose somministrata viene eliminato per via renale. I metaboliti di buprenorfina si accumulano nei pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda cautela per il dosaggio nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Inibitori degli enzimi CYP3A4

Medicinali che inibiscono l'enzima CYP3A4 possono provocare l'aumento delle concentrazioni di buprenorfina. Può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina/naloxone. La titolazione della dose di buprenorfina/naloxone nei pazienti già trattati con inibitori di CYP3A4 deve essere effettuata con attenzione poiché una dose ridotta può essere sufficiente in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

#### Effetti di classe

Gli oppioidi possono provocare ipotensione ortostatica nei pazienti a regime ambulatoriale.

Gli oppioidi possono aumentare la pressione del liquido cerebrospinale, che può provocare convulsioni, pertanto gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con lesione alla testa, lesioni intracraniche e in altre circostanze dove la pressione cerebrospinale può aumentare o nel caso di pazienti con anamnesi di convulsioni.

Gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ipotensione, ipertrofia prostatica o stenosi uretrale.

La miosi indotta da oppioidi, i cambiamenti nel livello di coscienza o i cambiamenti nella percezione del dolore come un sintomo della malattia possono interferire con la valutazione del paziente o

nascondere la diagnosi o il decorso clinico della malattia concomitante.

Gli oppioidi devono essere utilizzati con cautela in pazienti con mixedema, ipotiroidismo o insufficienza corticale surrenale (ad es. malattia di Addison).

Gli oppioidi hanno dimostrato di aumentare la pressione sanguigna intracoleddocale e devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con disfunzione del tratto biliare.

Gli oppioidi devono essere somministrati con cautela in pazienti anziani o debilitati.

L'uso concomitante di inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) può produrre un'esagerazione degli effetti degli oppioidi, sulla base dell'esperienza con morfina (vedere paragrafo 4.5).

Passaggio tra prodotti contenenti buprenorfina

La dose in mg può differire tra i prodotti a base di buprenorfina e i prodotti non sono direttamente intercambiabili. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati quando passano da un prodotto all'altro contenente buprenorfina poiché in alcuni casi possono essere evidenti differenze nella biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2). Potrebbero pertanto essere necessari aggiustamenti della dose.

#### Popolazione pediatrica:

Uso negli adolescenti (età 15-< 18)

A causa della mancanza di dati relativi agli adolescenti (età 15-< 18), i pazienti in questa fascia d'età devono essere monitorati più attentamente durante il trattamento.

#### Eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Zubsolv non deve essere assunto insieme a:

- Bevande alcoliche o medicinali contenenti alcol, in quanto l'alcol aumenta l'effetto sedativo della buprenorfina (vedere paragrafo 4.7)

Zubsolv deve essere usato con cautela quando co-somministrato con:

- Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante dei medicinali sedativi devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvisati dell'estremo pericolo legato all'autosomministrazione di benzodiazepine non prescritte durante l'assunzione di questo prodotto e sarà inoltre opportuno rammentare che l'uso di benzodiazepine in concomitanza con questo prodotto dovrà avvenire unicamente in base alle indicazioni del proprio medico (vedere paragrafo 4.4).
- L'uso concomitante di Zubsolv con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte (vedere paragrafo 4.4).

- Altri sedativi del sistema nervoso centrale, altri derivati da oppioidi (ad es., metadone, analgesici e sedativi della tosse), alcuni antidepressivi, agonisti del recettore H1 dei sedativi, barbiturici, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine, neurolettici, clonidina e sostanze correlate: queste combinazioni aumentano la depressione del sistema nervoso centrale. Il ridotto livello di vigilanza può rendere pericoloso guidare veicoli e utilizzare macchinari
- Inoltre, un'analgesia adeguata può essere difficile da raggiungere quando si somministra un agonista oppioide completo nei pazienti che ricevono buprenorfina/naloxone. Pertanto, esiste la possibilità di sovradosaggio con un agonista completo, specialmente quando si sta tentando di superare gli effetti dell'agonista parziale della buprenorfina o quando i livelli plasmatici di buprenorfina sono in diminuzione.
- Medicinali serotoninergici, come gli inibitori delle monoaminossidasi (anti-MAO), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI) o gli antidepressivi triciclici in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).
- Naltrexone e nalmefene sono antagonisti degli oppioidi in grado di bloccare gli effetti farmacologici della buprenorfina. La somministrazione concomitante durante il trattamento con buprenorfina/naloxone è controindicata, a causa dell'interazione potenzialmente pericolosa che può scatenare l'improvvisa comparsa di sintomi intensi e prolungati di astinenza da oppioidi (vedere paragrafo 4.3).
- Inibitori di CYP3A4: uno studio di interazione su buprenorfina con ketoconazolo (un potente inibitore di CYP3A4) ha comportato un aumento di  $C_{max}$  e dell'AUC (area sotto la curva) della buprenorfina (circa 50 % e 70 % rispettivamente) e, in misura minore, della norbuprenorfina. I pazienti che ricevono Zubsolv devono essere attentamente monitorati e possono richiedere una riduzione della dose se combinato con potenti inibitori di CYP3A4 (ad es., inibitori della proteasi come ritonavir, nelfinavir o indinavir, antimicotici azolici come ad esempio ketoconazolo o itraconazolo o, antibiotici macrolidi o antibiotici)
- Induttori di CYP3A4: l'uso concomitante di induttori di CYP3A4 con buprenorfina può diminuire le concentrazioni di buprenorfina nel plasma provocando, potenzialmente, un trattamento della dipendenza da oppioidi con buprenorfina. Si raccomanda che i pazienti che ricevono buprenorfina/naloxone devono essere attentamente monitorati, se vengono co-somministrati induttori enzimatici (ad es., fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina). La dose di buprenorfina o di un induttore di CYP3A4 può dover essere aggiustata di conseguenza
- L'uso concomitante di inibitori delle MAO può produrre un'esagerazione degli effetti degli oppioidi, sulla base dell'esperienza con morfina

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati quantitativi limitati sull'uso di buprenorfina/naloxone in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Verso la fine della gravidanza la buprenorfina può provocare depressione respiratoria nel neonato, anche dopo un breve periodo di somministrazione. La somministrazione di buprenorfina a lungo termine durante gli ultimi tre mesi di gravidanza può causare la sindrome da astinenza nel neonato (ad es., ipertonia, tremore neonatale, agitazione neonatale, mioclono o convulsioni). La sindrome si manifesta generalmente diverse ore o diversi giorni dopo la nascita.

Data la lunga emivita della buprenorfina, alla fine della gravidanza deve essere considerato il monitoraggio neonatale per diversi giorni, per prevenire il rischio di depressione respiratoria o di sindrome da astinenza in neonati.

Inoltre, l'uso di buprenorfina/naloxone durante la gravidanza deve essere valutato dal medico. La buprenorfina/naloxone deve essere usata durante la gravidanza, solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se naloxone sia escreto nel latte materno.. La buprenorfina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Nei ratti, è stato rilevato che buprenorfina inibisce l'allattamento.. Pertanto, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Zubsolv.

#### Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità nelle femmine (esposizione sistemica > 2,4 volte l'esposizione umana alla dose massima raccomandata di 17.2 mg di buprenorfina, in base all'AUC) (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

La buprenorfina/naloxone altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari quando somministrati a pazienti con dipendenza da oppioidi. Questo prodotto può causare sonnolenza, vertigini o compromettere il pensiero, specialmente all'inizio del trattamento e durante l'aggiustamento della dose. Se assunti in concomitanza con alcol o sedativi del sistema nervoso centrale, è probabile che l'effetto sia più accentuato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

I pazienti devono essere messi in guardia sul rischio di mettersi alla guida o di guidare macchinari pericolosi nel caso in cui la dose di buprenorfina/naloxone possa influire negativamente sulla loro capacità di impegnarsi in tali attività.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate al trattamento segnalate durante le principali sperimentazioni cliniche sono state stipsi e sintomi comunemente associati all'astinenza da farmaco (ad es. insonnia, mal di testa, nausea, iperidrosi e dolore). Alcune segnalazioni di convulsioni, vomito, diarrea e di funzionalità epatica elevata ai relativi test sono state considerate gravi.

#### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate nelle principali sperimentazioni cliniche, nelle quali 342 di 472 pazienti (72,5 %) hanno segnalato reazioni avverse; illustra inoltre le reazioni avverse segnalate durante il programma di sorveglianza post-commercializzazione.

La frequenza dei possibili reazioni avverse elencati di seguito viene definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), Molto raro ( $< 1/10,000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Trattamento correlato alle reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche e nella sorveglianza post-commercializzazione di buprenorfina/naloxone**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b>                                 | <b>Non comune</b>                                   | <b>Non nota</b> |
|---|---------------------|---|---|-----------------|
| <i>Infezioni ed infestazioni</i>            |                     | Influenza<br>Infezione<br>Faringite<br>Rinite | Infezione del tratto urinario<br>Infezione vaginale |                 |

|  |                  |   |   |  |
|--|------------------|---|---|--|
| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>            |                  |   | Anemia<br>Leucocitosi<br>Leucopenia<br>Linfoadenopatia<br>Trombocitopenia                                     |  |
| <i>Disturbi del sistema immunitario</i>                  |                  |   | Ipersensibilità   | Shock anafilattico   |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>       |                  |   | Calo di appetito<br>Iperglicemia<br>Iperlipidemia<br>Ipoglicemia  |  |
| <i>Disturbi psichiatrici</i>                             | Insonnia         | Ansia<br>Depressione<br>Riduzione della libido<br>Nervosismo<br>Pensieri anormali | Sogni anormali<br>Agitazione<br>Apatia<br>Depersonalizzazione<br>Dipendenza da farmaco<br>Euforia<br>Ostilità | Allucinazioni  |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>                     | Mal di testa     | Emicrania<br>Capogiro<br>Ipertonìa<br>Parestesia<br>Sonnolenza                    | Amnesia<br>Ipercinesia<br>Convulsioni<br>Disturbo del linguaggio<br>Tremori                                   | Encefalopatia epatica<br>Sincope   |
| <i>Patologie dell'occhio</i>                             |                  | Ambliopia<br>Disturbo lacrimale   | Congiuntivite<br>Miosi  |  |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>           |                  |   |   | Vertigini  |
| <i>Patologie cardiache</i>                               |                  |   | Angina pectoris<br>Bradycardia<br>Infarto miocardico<br>Palpitazioni<br>Tachycardia                           |  |
| <i>Patologie vascolari</i>                               |                  | Iperensione<br>Vasodilatazione  | Ipotensione   | Ipotensione ortostatica  |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> |                  | Tosse   | Asma<br>Dispnea<br>Sbadiglio  | Broncospasmo<br>Depressione respiratoria                                       |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>                       | Stipsi<br>Nausea | Dolore addominale<br>Diarrea<br>Dispepsia<br>Flatulenza<br>Vomito                 | Ulcerazione della bocca<br>Scolorimento della lingua  | Carie dentaria   |
| <i>Patologie epatobiliari</i>                            |                  |   |   | Epatite<br>Epatite acuta<br>Ittero<br>Necrosi epatica<br>Sindrome epato-renale |

|   |                                   |  |   |  |
|---|-----------------------------------|--|---|--|
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                          | Iperidrosi                        | Prurito<br>Eruzione cutanea<br>Orticaria   | Acne<br>Alopecia<br>Dermatite esfoliativa<br>Pelle secca<br>Massa cutanea | Angioedema                                 |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>        |                                   | Mal di schiena<br>Artralgia<br>Spasmi muscolari<br>Mialgia                                   | Artrite   |  |
| <i>Patologie renali e urinarie</i>  |                                   | Anomalia nelle urine   | Albuminuria<br>Disuria<br>Ematuria<br>Nefrolitiasi<br>Ritenzione urinaria |  |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>                    |                                   | Disfunzione erettile   | Amenorrea<br>Disturbo dell'eiaculazione<br>Menorragia<br>Metrorragia      |  |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | Sindrome da astinenza del farmaco | Astenia<br>Dolore toracico<br>Brividi<br>Piressia<br>Malessere<br>Dolore<br>Edema periferico | Ipotermia   | Sindrome neonatale da astinenza da farmaco |
| <i>Esami diagnostici</i>  |                                   | Test di funzionalità epatica anomali<br>Calo ponderale                                       | Aumento della creatinina nel sangue                                       | Aumento delle transaminasi                 |
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>                  |                                   | Lesioni  | Ictus   |  |

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nei casi di uso improprio del farmaco per via endovenosa, alcune reazioni avverse sono state attribuite all'atto di uso improprio stesso, piuttosto che al prodotto medicinale e includono reazioni locali, talvolta settiche (ascesso, cellulite), epatite acuta potenzialmente grave e altre infezioni, quali polmonite ed endocardite (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con dipendenza da farmaco accentuata, la somministrazione iniziale di buprenorfina può produrre una sindrome di astinenza da farmaco simile a quella associata al naloxone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

La depressione respiratoria come conseguenza della depressione del sistema nervoso centrale è un sintomo primario che richiede l'intervento in caso di sovradosaggio, perché può portare all'arresto respiratorio e al decesso. Segni di sovradosaggio possono inoltre includere sonnolenza, ambliopia, miosi, ipotensione, nausea, vomito e/o disturbi del linguaggio.

### Gestione

È necessario adottare misure di supporto generali, incluso lo stretto monitoraggio dello stato respiratorio e cardiaco del paziente. Devono essere implementati il trattamento sintomatico della depressione respiratoria e misure di cura intensiva standard. Deve essere controllato che le vie aeree del paziente siano libere e deve essere garantita ventilazione assistita o controllata. Il paziente deve essere trasferito in un ambiente in cui sono disponibili macchinari per la rianimazione completa.

Se il paziente vomita, è necessario prestare attenzione per prevenire l'aspirazione del vomito.

L'uso di un antagonista degli oppioidi (ovvero del naloxone) è raccomandato, nonostante il modesto effetto che può avere sulla regressione dei sintomi respiratori della buprenorfina rispetto ai suoi effetti sugli agenti degli agonisti completi degli oppioidi.

Se viene utilizzato il naloxone, deve essere tenuta in considerazione la lunga durata d'azione della buprenorfina nel determinare la durata del trattamento e la sorveglianza medica necessaria a far regredire gli effetti di un sovradosaggio. Il naloxone può essere eliminato più rapidamente della buprenorfina, consentendo un ritorno dei sintomi da sovradosaggio della buprenorfina controllati in precedenza, pertanto può essere necessaria l'infusione continua.

Se l'infusione non è possibile, può essere necessaria la somministrazione ripetuta di naloxone. Le velocità d'infusione continua per via endovenosa devono essere titolate in base alla risposta del paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per trattare i disturbi del sistema nervoso, farmaci utilizzati nei disturbi di dipendenza, codice ATC: N07BC51.

#### Meccanismo d'azione

La buprenorfina è un agonista/antagonista parziale per gli oppioidi, che si lega ai recettori per gli oppioidi  $\mu$  e  $\kappa$  (kappa) del cervello. La sua attività nel trattamento di mantenimento a base di oppioidi è attribuita alle sue proprietà lentamente reversibili con i recettori  $\mu$  degli oppioidi, le quali, nel corso di un periodo di tempo prolungato, possono ridurre al minimo la necessità di pazienti assuefatti ai farmaci.

Gli effetti massimi degli agonisti degli oppioidi sono stati osservati durante gli studi di farmacologia clinica in pazienti con dipendenza da oppioidi.

Il naloxone è un antagonista dei recettori  $\mu$  degli oppioidi. Quando somministrato per via orale o per via sublinguale nelle dosi usuali, a pazienti che manifestano astinenza da oppioidi, naloxone non mostra (o mostra scarsi) effetti farmacologici a causa del suo quasi completo metabolismo al primo passaggio. Tuttavia, quando somministrato per via endovenosa a pazienti con dipendenza da oppioidi, la presenza di naloxone in Zubsolv produce effetti significativi come antagonista degli oppioidi e astinenza da oppioidi, di conseguenza, per questo ne viene scoraggiato l'abuso per via endovenosa.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I dati di efficacia e di sicurezza per buprenorfina/naloxone derivano principalmente da una sperimentazione clinica di un anno, comprendente un confronto, randomizzato, in doppio cieco di 4

settimane di buprenorfina/naloxone, buprenorfina e placebo, seguiti da uno studio di sicurezza di 48 settimane di buprenorfina/naloxone. In questa sperimentazione 326 soggetti con dipendenza da eroina sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere una dose di buprenorfina/naloxone di 16 mg al giorno o di 16 mg di buprenorfina al giorno o di placebo. Per i soggetti randomizzati a ricevere uno dei trattamenti attivi, la somministrazione è iniziata con 8 mg di buprenorfina al giorno 1, seguiti da 16 mg (due da 8 mg) di buprenorfina il Giorno 2. Al giorno 3, quelli randomizzati a ricevere buprenorfina/naloxone sono stati passati alla compressa combinata. I soggetti sono stati osservati quotidianamente in clinica, dal lunedì al venerdì, per le valutazioni del dosaggio e dell'efficacia. Dosi da somministrare a casa sono state fornite per i fine settimana. Il confronto principale dello studio è stato quello di valutare l'efficacia di buprenorfina e buprenorfina/naloxone singolarmente contro placebo. La percentuale di campioni di urina raccolti tre volte alla settimana che sono risultati negativi per gli oppioidi non inclusi nello studio era statisticamente superiore per entrambi buprenorfina/naloxone rispetto al placebo ( $p < 0,0001$ ) e buprenorfina rispetto al placebo ( $p < 0,0001$ ).

In uno studio in doppio cieco, a doppio trattamento fittizio, a gruppi paralleli, che confronta la soluzione etanolica di buprenorfina con un controllo attivo agonista completo, 162 soggetti sono stati randomizzati a ricevere la soluzione sublinguale etanolica di buprenorfina alla dose di 8 mg/die (una dose all'incirca paragonabile a 12 mg/die di buprenorfina/naloxone) o due dosi di controllo attivo relativamente basse, una delle quali è stata sufficientemente bassa da servire come alternativa al placebo, nel corso di una fase di induzione di 3-10 giorni, di una fase di mantenimento di 16 settimane e di una fase di disintossicazione di 7 settimane. La buprenorfina è stata titolata a una dose di mantenimento al giorno 3; le dosi del controllo attivo sono state titolate più gradualmente. Sulla base del mantenimento in trattamento e della percentuale di campioni di urine negativi tre volte alla settimana per gli oppiacei non in studio, la buprenorfina si è mostrata più efficace rispetto alla dose bassa del controllo, nel mantenere in trattamento i pazienti con dipendenza da eroina e nel ridurre il loro uso di oppioidi durante il trattamento. L'efficacia di buprenorfina, 8 mg al giorno, è stata simile a quella della dose di controllo attivo moderata, ma l'equivalenza non è stata dimostrata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Zubsolv disgrega in genere entro 40 secondi, tuttavia possono passare da 5 a 10 minuti prima che il paziente possa avvertire completa scomparsa della compressa dalla bocca.

Le compresse sublinguali di Zubsolv hanno una biodisponibilità maggiore rispetto alle compresse sublinguali convenzionali. Pertanto la dose in mg può differire tra i prodotti. Zubsolv non è intercambiabile con altri prodotti a base di buprenorfina.

Negli studi comparativi sulla biodisponibilità, Zubsolv da 11,4/2,9 mg ha mostrato esposizione alla buprenorfina equivalente al dosaggio 16/4 mg (2 x 8/2 mg) di buprenorfina/naloxone somministrato come compresse sublinguali convenzionali; tuttavia, Zubsolv da 2 x 1,4/0,36 mg ha mostrato un'esposizione alla buprenorfina del 20% inferiore rispetto a 2 x 2/0,5 mg di buprenorfina/naloxone somministrato come compresse sublinguali convenzionali. L'esposizione a naloxone da Zubsolv non è risultata superiore in nessuno dei livelli di dosi testate.

### Buprenorfina

#### *Assorbimento*

Quando assunta per via orale, la buprenorfina viene sottoposta a un metabolismo di primo passaggio con N-dealchilazione e glucuroconiugazione nell'intestino tenue e nel fegato. L'uso di questo prodotto medicinale per via orale è, pertanto, inopportuno.

Sono presenti piccole variazioni nei parametri di esposizione a buprenorfina relativamente alla proporzionalità della dose e variazioni dalla rigorosa proporzionalità della composizione per le tre concentrazioni più basse (2,9/0,71, 1,4/0,36 e 0,7/0,18 mg) rispetto alle tre presentazioni delle concentrazioni più alte. Pertanto, i multipli delle tre presentazioni delle dosi più basse di Zubsolv non devono essere usati per sostituire alcuna delle tre presentazioni delle dosi di Zubsolv più alte.

Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte approssimativamente 90 minuti dopo la somministrazione sublinguale.

I livelli plasmatici di buprenorfina sono aumentati con la dose sublinguale di buprenorfina/naloxone.

Sia la C<sub>max</sub> che l'AUC della buprenorfina sono aumentati con l'aumento della dose, sebbene l'aumento non sia proporzionale all'aumento della dose.

#### Distribuzione

L'assorbimento di buprenorfina è seguito da una fase di distribuzione rapida (emivita distribuzione di 2-5 ore).

La buprenorfina è altamente lipofila, il che porta a una rapida penetrazione della barriera emato-encefalica.

La buprenorfina è legata per circa il 96% alle proteine, principalmente all'alfa e alla beta globulina.

#### *Biotrasformazione*

La buprenorfina è metabolizzata principalmente per N-dealchilazione da parte del CYP3A4 nei microsomi epatici. La molecola progenitrice e il metabolita dealchilato principale, la norbuprenorfina, subiscono una successiva glucuronazione. La norbuprenorfina si lega ai recettori oppioidi in vitro; tuttavia, non è noto se norbuprenorfina contribuisca all'effetto complessivo di buprenorfina/naloxone.

#### *Eliminazione*

L'eliminazione della buprenorfina è bi- o tri-esponenziale e presenta un'emivita media di eliminazione dal plasma di 32 ore.

La buprenorfina viene escreta nelle feci (~70 %), dall'escrezione biliare dei metaboliti glucuroconjugati, mentre il resto (~30 %) viene eliminato nelle urine.

#### Naloxone

##### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, il naloxone è appena rilevabile nel plasma; a seguito di somministrazione sublinguale di buprenorfina/naloxone, le concentrazioni di naloxone nel plasma sono ridotte e diminuiscono rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime medie di naloxone erano troppo basse per valutare la proporzionalità della dose. Non è stato riscontrato che il naloxone influisca sulla farmacocinetica della buprenorfina.

##### *Distribuzione*

Il naloxone è legato per circa il 45% alle proteine, principalmente all'albumina.

##### Biotrasformazione

Il naloxone viene metabolizzato nel fegato, principalmente mediante la coniugazione del glucuronide e viene escreto nelle urine.

Il naloxone subisce la glucuronidazione diretta a naloxone 3-glucuronide, così come la N-dealchilazione e la riduzione del gruppo 6-oxo.

##### *Eliminazione*

Il naloxone viene escreto nelle urine, con un'emivita media di eliminazione dal plasma compresa tra 0,9 e 9 ore

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è disponibile alcun dato sulla farmacocinetica nei pazienti anziani.

##### *Insufficienza renale*

L'eliminazione per via renale gioca un ruolo relativamente piccolo (~30 %) nella clearance complessiva di buprenorfina/naloxone. Non è necessaria alcuna modifica della dose in base alla funzionalità renale, tuttavia si raccomanda cautela nel dosaggio per i soggetti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insufficienza epatica*

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla PK della buprenorfina e del naloxone è stato valutato in uno studio post-commercializzazione.

Nella Tabella 2 sono riepilogati i risultati provenienti da una sperimentazione clinica in cui l'esposizione dopo la somministrazione di una singola compressa sublinguale di buprenorfina/naloxone è stata determinata in soggetti sani e in soggetti con insufficienza epatica.

**Tabella 2: Effetto dell'insufficienza epatica sui parametri PK della buprenorfina e del naloxone in seguito alla somministrazione (variazione rispetto a soggetti sani)**

| <b>Parametro PK</b> | <b>Insufficienza epatica lieve<br/>(Classe A del punteggio Child-Pugh)-<br/>(n=9)</b> | <b>Insufficienza epatica di grado moderato<br/>(Classe A punteggio Child-Pugh)<br/>(n=8)</b> | <b>Insufficienza epatica grave<br/>(Classe A del punteggio Child-Pugh)<br/>(n=8)</b> |
|---------------------|---|--|--|
| <b>Buprenorfina</b> |   |  |  |
| C <sub>max</sub>    | Aumento di 1,2 volte  | Aumento di 1,1 volte   | Aumento di 1,7 volte   |
| Ultima AUC          | Simile al controllo   | Aumento di 1,6 volte   | Aumento di 2,8 volte   |
| <b>Naloxone</b>     |   |  |  |
| C <sub>max</sub>    | Simile al controllo   | Aumento di 2,7 volte   | Aumento di 11,3 volte  |
| Ultimo AUC          | Aumento di 0,2 volte  | Aumento di 3,2 volte   | Aumento di 14 volte  |

Complessivamente, l'esposizione plasmatica della buprenorfina è aumentata di circa 3 volte in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, mentre l'esposizione plasmatica del naloxone è aumentata di 14 volte nella stessa situazione.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La combinazione di buprenorfina e naloxone è stata studiata negli studi di tossicità con dose acuta e ripetuta (fino a un massimo di 90 giorni nei ratti) sugli animali. Non è stato osservato alcun potenziamento sinergico della tossicità. Gli effetti indesiderati erano basati sull'attività farmacologica degli agonisti degli oppioidi e/o delle sostanze antagoniste.

La combinazione (4:1) di buprenorfina cloridrato e di naloxone cloridrato non è risultata mutagenica in un test di mutazione batterica (test di Ames) né clastogenica in un test citogenetico in vitro sui linfociti degli esseri umani o in un test del micronucleo per via endovenosa nel ratto.

Studi sulla riproduzione condotti mediante la somministrazione orale di buprenorfina: naloxone (rapporto 1:1) ha indicato l'incidenza di letalità embrionale nei ratti in presenza di tossicità materna a tutte le dosi. La dose più bassa studiata ha mostrato multipli di esposizione di 1x per la buprenorfina e 5x per il naloxone alla massima dose terapeutica umana calcolata su una base di mg/m<sup>2</sup>. Nessuna tossicità dello sviluppo è stata osservata nei conigli a dosi tossiche per la madre. Inoltre, nessuna teratogenicità è stata osservata nei ratti o nei conigli. Uno studio peri-postnatale non è stato condotto con buprenorfina/naloxone; tuttavia, la somministrazione orale di buprenorfina nella madre, ad alte dosi, durante la gestazione e l'allattamento, ha comportato un parto difficile (possibile come conseguenza dell'effetto sedativo della buprenorfina), alta mortalità neonatale e un leggero ritardo nello sviluppo di alcune funzioni neurologiche (riflesso di raddrizzamento sulla superficie e risposta di trasalimento) nei ratti neonatali.

La somministrazione con gli alimenti della buprenorfina/naloxone nel ratto a livelli di dosaggio di 500 ppmo superiori, ha prodotto una riduzione della fertilità dimostrata con tassi di concepimento ridotti

nelle femmine. Una dose con gli alimenti di 100 ppm (esposizione stimata di circa 2,4 x per la buprenorfina a una dose umana di 17,2 mg di buprenorfina/naloxone in base all'AUC, i livelli plasmatici di naloxone sono stati al di sotto del limite di rivelabilità nei ratti) non ha avuto alcun effetto avverso sulla fertilità nei soggetti di sesso femminile.

Uno studio di carcinogenicità con buprenorfina/naloxone è stato condotto su ratti a dosi di 7,30 e 120 mg/kg/die, con un numero stimato di esposizioni multiple da 3 a 75 volte, in base a una dose sublinguale giornaliera equivalente a Zubsolv di 11,4 mg di buprenorfina negli esseri umani, calcolata su una base mg/m<sup>2</sup>. Aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di adenomi benigni delle cellule interstiziali testicolari (di Leydig) sono stati osservati in tutti i gruppi di dosaggio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo (E421)  
Acido citrico (E330)  
Citrato di sodio (E331)  
Cellulosa microcristallina  
Sodio croscaramellosio  
Sucralosio  
Levomentolo  
Silice colloidale  
Sodio stearil fumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

0,7 mg/0,18 mg

2 anni

1,4 mg/0,36 mg

4 anni

2,9 mg/0,71 mg

3 anni

5,7 mg/1,4 mg

4 anni

8,6 mg/2,1 mg

4 anni

11,4 mg/2,9 mg

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PA/Alu/PVC // Alu/PET/carta, a prova di sicurezza per i bambini.

Confezione da 7 , 28 o 30 compresse sublinguali

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a planta

08039 Barcelona

Spagna

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 novembre 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 27 Luglio 2022

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Orexo AB  
Virdings allé 22  
Uppsala 751 05  
Svezia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica ministeriale a ricalco (RMR) (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 0,7 mg / 0,18 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa sublinguale contiene 0,7 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,18 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa sublinguale

7 compresse sublinguali  
28 compresse sublinguali  
30 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usa sublinguale.  
Non ingerire.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Zubsolv non è intercambiabile con altri medicinali a base di buprenorfina.

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1233/001- 30 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/007-7 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/008- 28 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 0,7 mg / 0,18 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Piegare qui  
Strappare qui

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 1,4 mg / 0,36 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa sublinguale contiene 1,4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,36 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa sublinguale

7 compresse sublinguali  
28 compresse sublinguali  
30 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usa sublinguale.  
Non ingerire.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Zubsolv non è intercambiabile con altri medicinali a base di buprenorfina.

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1233/002- 30 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/009- 7 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/010-28 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 1,4 mg / 0,36 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Piegare qui  
Strappare qui

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 2,9 mg / 0,71 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa sublinguale contiene 2,9 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,71 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa sublinguali

7 compresse sublinguali  
28 compresse sublinguali  
30 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usa sublinguale.  
Non ingerire.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Zubsolv non è intercambiabile con altri medicinali a base di buprenorfina.

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C .  
Conservare nella confezione originale , per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1233/003- 30 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/011- 7 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/012- 28 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZUBSOLV 2,9 mg / 0,71 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 2,9 mg / 0,71 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Piegare qui  
Strappare qui

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 5,7 mg / 1,4 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa sublinguale contiene 5,7 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 1,4mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa sublinguale

7 compresse sublinguali  
28 compresse sublinguali  
30 compresse sublinguali

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò sublinguale.  
Non ingerire.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Zubsolv non è intercambiabile con altri medicinali a base di buprenorfina.

**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1233/004- 30 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/013- 7 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/014-28 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 5,7 mg / 1,4 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Piegare qui  
Strappare qui

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 8,6 mg / 2,1 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa sublinguale contiene 8,6 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2,1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa sublinguale

7 compresse sublinguali  
28 compresse sublinguali  
30 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usa sublinguale.  
Non ingerire.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Zubsolv non è intercambiabile con altri medicinali a base di buprenorfina.

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C .

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1233/005-30 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/015- 7 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/016- 28 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZUBSOLV 8,6 mg / 2,1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:

SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 8,6 mg / 2,1 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 8,6 mg /2,1 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Piegare qui  
Strappare qui

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 11,4 mg / 2,9 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa sublinguale contiene 11,4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2,9 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa sublinguali

7 compresse sublinguali  
28 compresse sublinguali  
30 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Usò sublinguale.  
Non ingerire.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a completa dissoluzione.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Zubsolv non è intercambiabile con altri medicinali a base di buprenorfina.

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1233/006- 30 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/017- 7 compresse sublinguali  
EU/1/17/1233/018 – 28 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZUBSOLV 11.4 mg /2,9 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**CONFEZIONE DA 7, 28, e 30 COMPRESSE DA 11,4 mg / 2,9 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Piegare qui  
Strappare qui

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg** compresse sublinguali  
**Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg** compresse sublinguali  
**Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg** compresse sublinguali  
**Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg** compresse sublinguali  
**Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg** compresse sublinguali  
**Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg** compresse sublinguali  
Buprenorfina/naloxone

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per Lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Zubsolv e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zubsolv
3. Come prendere Zubsolv
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zubsolv
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Zubsolv e a cosa serve**

Zubsolv contiene i principi attivi buprenorfina e naloxone. Zubsolv viene usato per trattare la dipendenza da oppioidi (farmaci narcotici) come eroina o morfina nelle persone con dipendenza da farmaci che hanno accettato di essere trattate per la loro assuefazione. Zubsolv è usato negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 15 anni, che stanno ricevendo anche supporto medico, sociale e psicologico.

#### **Come funziona Zubsolv**

La compressa contiene buprenorfina, che è responsabile del trattamento della dipendenza da oppioidi (farmaci narcotici). Contiene anche il naloxone che viene utilizzato per scoraggiare l'abuso per via endovenosa del prodotto.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Zubsolv**

##### **Non prenda Zubsolv se Lei:**

- è allergico alla buprenorfina, al naloxone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- soffre di **gravi problemi di respirazione**
- soffre di **gravi problemi al fegato**
- è intossicato a causa di alcol oppure soffre di tremori, sudorazione, ansia, confusione o allucinazioni causate da alcol
- sta assumendo naltrexone o nalmeffene per il trattamento dell'abuso di alcol o della dipendenza da oppioidi.

#### **Avvertenze e precauzioni**

- **Uso improprio, abuso e diversione**

Casi gravi di infezioni con esito potenzialmente fatale possono verificarsi se Zubsolv viene utilizzato in modo improprio, assumendolo per via endovenosa.

Questo medicinale può essere un target per le persone che abusano di medicinali su prescrizione e deve essere conservato in un luogo sicuro, per proteggerlo da furti. Non somministrare questo medicinale ad altre persone (vedere sezione 5). Può causare il decesso o essere in altro modo pericoloso per loro.

- **Problemi respiratori** (vedere anche ‘Non prendere Zubsolv se sopra)

Alcune persone sono decedute a causa di insufficienza respiratoria (incapacità di respirare) per l’uso improprio di questo medicinale o perché lo hanno assunto in combinazione con altri sedativi del sistema nervoso centrale, quali alcol, benzodiazepine (tranquillanti) o altri oppioidi.

Questo medicinale deve essere utilizzato con attenzione nei pazienti con asma o insufficienza respiratoria.

Questo medicinale può causare depressione respiratoria (ridotta capacità di respirare) grave, potenzialmente fatale, nei bambini e in persone che non presentano una dipendenza dagli oppioidi chi lo prende accidentalmente o deliberatamente.

- **Sonnolenza**

Questo medicinale può causare sonnolenza, in particolare quando assunto insieme ad alcol o ad altri sedativi del sistema nervoso centrale (come tranquillanti, sedativi o ipnotici).

- **Dipendenza**

Questo prodotto può causare dipendenza.

- **Danno al fegato**

Il danno al fegato è stato segnalato dopo l’assunzione di buprenorfina/naloxone, specialmente quando il medicinale viene utilizzato in modo improprio. Ciò può anche essere dovuto a infezioni virali (epatite C cronica), abuso di alcol, anoressia o uso di altri medicinali che possono danneggiare il fegato (vedere paragrafo 4). Analisi periodiche del sangue possono essere condotte dal medico per monitorare la condizione del Suo fegato. **Informi il medico se manifesta eventuali problemi al fegato prima che Lei inizi il trattamento con Zubsolv.**

- **Sintomi dell’astinenza**

Questo prodotto può causare sintomi di astinenza qualora Lei lo assuma non meno di 6 ore dopo l’utilizzo di un oppioide ad azione breve (ad es., morfina, eroina) o inferiore a 24 ore dopo che Lei ha usato un oppioide a lunga azione, come ad esempio il metadone.

Zubsolv può anche causare sintomi di astinenza qualora Lei interrompesse l’assunzione di tale farmaco all’improvviso.

- **Pressione sanguigna**

Questo prodotto può causare un abbassamento improvviso della Sua pressione sanguigna, creando capogiri, se si alza in piedi rapidamente dalla posizione distesa.

- Disturbi respiratori legati al sonno

Zubsolv può causare disturbi respiratori legati al sonno come apnea notturna (pause respiratorie durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause respiratorie durante il sonno, risvegli notturni dovuti a mancanza di respiro, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se tu o un’altra persona osservate questi sintomi, contattate il medico. Il medico potrebbe prendere in considerazione una riduzione della dose

- **Bambini e adolescenti**

Può essere monitorato più attentamente dal medico se Lei ha meno di 18 anni di età. Questo

medicinale non deve essere assunto da persone di età inferiore a 15 anni.

- **Diagnosi di condizioni mediche non correlate**

Questo farmaco può occultare i sintomi del dolore che può facilitare la diagnosi di alcune malattie. Non dimentichi di informare il medico se Lei assume questo medicinale.

**Si rivolga al medico prima di prendere Zubsolv se Lei:**

- Soffre di depressione o altre affezioni che vengono trattate con antidepressivi. L'uso di questi medicinali insieme a Zubsolv può comportare la sindrome serotoninergica, una condizione che può causare la morte (vedere "Altri medicinali e Zubsolv")
- Ha problemi renali
- Ha recentemente subito una lesione alla testa o soffre di una malattia del cervello
- Soffre di pressione sanguigna bassa, ghiandola prostatica ingrossata o difficoltà nel passaggio dell'urina dovuto a un restringimento dell'uretra
- Ha una ghiandola tiroidea ipoattiva che può causare stanchezza o aumento di peso
- Ha una scarsa funzionalità della ghiandola surrenale (ad es. malattia di Addison)
- Ha problemi con il tratto biliare (ad es. cistifellea, dotto biliare)
- è anziano
- è debilitato

### **Altri medicinali e Zubsolv**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti indesiderati di Zubsolv e possono talvolta causare reazioni molto gravi. Non assuma eventuali altri medicinali mentre prende Zubsolv senza averne prima parlato con il medico, in particolare:

- antidepressivi quali **moclobemide, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina**. Questi medicinali potrebbero interagire con Zubsolv e potrebbero manifestarsi sintomi come contrazioni involontarie e ritmiche dei muscoli, compresi i muscoli che controllano il movimento degli occhi, agitazione, allucinazioni, coma, sudorazione eccessiva, tremore, riflessi accentuati, aumento della contrazione muscolare, febbre superiore a 38 °C. Contatti il medico in presenza di tali sintomi.
- **Naltrexone e nalmefene** (farmaci utilizzati per il trattamento dei disturbi di dipendenza) in quanto questi possono ostacolare gli effetti terapeutici di Zubsolv. Non devono essere assunti alla stessa ora di Zubsolv in quanto può manifestare un'improvvisa insorgenza di prolungata e intensa astinenza.
- **Benzodiazepine** (vengono utilizzate per trattare ansia o disturbi del sonno) come ad esempio diazepam, temazepam, alprazolam. L'uso concomitante di Zubsolv con medicinali sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà respiratorie (depressione respiratoria), coma e può avere esito fatale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo quando altre opzioni di trattamento non sono possibili. Tuttavia, in caso di prescrizione medica di Zubsolv insieme a medicinali sedativi, la dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate dal medico. Comunichi al medico tutti i medicinali sedativi che sta assumendo e segua attentamente le sue raccomandazioni relative alla dose. Potrebbe essere utile informare amici o familiari di prestare attenzione ai segni e ai sintomi sopra riportati. Contatti il medico se si manifestano tali sintomi.
- Gabapentin o pregabalin per trattare epilessia o dolore causato da problemi ai nervi (dolore neuropatico).
- **Altri medicinali che possono farLa sentire assonnata** che sono usati per trattare malattie quali ansia, insonnia, convulsioni/crisi epilettiche, dolore e di altri disturbi mentali. Questi tipi di medicinali ridurranno i livelli di lucidità rendendo pericoloso per Lei guidare veicoli e utilizzare macchinari. Possono anche causare depressione del sistema nervoso centrale, che è molto grave. Di seguito è riportato un elenco di esempi di questi tipi di medicinali:
  - altri medicinali contenenti oppioidi, come ad esempio metadone, determinati antidolorifici e soppressori della tosse

- alcuni antidepressivi (utilizzati per trattare la depressione) come isocarbossazide, fenelzina, selegilina, tranilcipromina, valproato e inibitori delle MAO possono aumentare gli effetti di questo medicinale
- Antagonisti del recettore H<sub>1</sub> dei sedativi (utilizzati per trattare le reazioni allergiche) come la difenidramina e la clorfenamina
- barbiturici (utilizzati per indurre il sonno o la sedazione) quali fenobarbital, secobarbital
- tranquillanti (utilizzati per indurre il sonno o la sedazione) come l'idrato di cloralio
- la clonidina (utilizzata per trattare la pressione sanguigna alta) e i medicinali correlati possono estendere gli effetti di questo medicinale
- gli antiretrovirali (utilizzati per trattare l'HIV) come ritonavir, nelfinavir, indinavir possono aumentare gli effetti di questo medicinale
- alcuni agenti antimicotici (utilizzati per trattare infezioni micotiche) come ad esempio il ketoconazolo, l'itraconazolo e alcuni antibiotici, possono amplificare gli effetti di questo farmaco
- Alcuni medicinali possono ridurre l'effetto di Zubsolv. Questi includono i medicinali utilizzati per trattare l'epilessia (come carbamazepina e fentoina) e medicinali utilizzati per trattare la tubercolosi (rifampicina)

### **Zubsolv con cibi, bevande e alcol**

L'alcol può aumentare la sonnolenza e il rischio di insufficienza respiratoria se assunto con Zubsolv. **Non assumere Zubsolv insieme ad alcol.** Non ingerire o consumare qualsiasi cibo o bevanda, fino a quando la compressa non è completamente dissolta.

### **Gravidanza e allattamento**

I rischi associati all'uso di Zubsolv nelle donne in gravidanza non sono noti. Informi il medico se Lei è incinta o sta programmando una gravidanza. Il medico deciderà se il trattamento dovrà essere continuato con un farmaco alternativo.

Se assunti durante la gravidanza, in particolare durante una gravidanza tardiva, i medicinali come Zubsolv possono causare sintomi di astinenza compresi problemi di respirazione nel Suo neonato. Questi possono comparire diversi giorni dopo la nascita.

Non allatti al seno mentre assume questo medicinale, poiché Zubsolv passa nel latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Zubsolv può provocare sonnolenza, capogiri o provocare alterazioni del pensiero, Ciò può verificarsi più spesso nelle prime settimane di trattamento quando la Sua dose viene modificata, ma può accadere anche se Lei beve alcol o assume altri medicinali sedativi quando prende Zubsolv. Non guidi, usi strumenti o macchinari, o esegua attività pericolose fino a quando Lei non saprà l'effetto che questo medicinale ha su di Lei.

### **Zubsolv contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità posologica, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Zubsolv**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il Suo trattamento è stato prescritto e monitorato da parte di medici esperti nel trattamento della dipendenza da farmaci.

Il medico determinerà la dose migliore per Lei. Durante il trattamento, il medico può aggiustare la dose, a seconda della sua risposta.

### **Trattamento iniziale**

La dose iniziale raccomandata per gli adulti e negli adolescenti di età superiore ai 15 anni è:

- una compressa di Zubsolv da 1,4 mg/0,36 mg al giorno, oppure
- una compressa di Zubsolv da 2,9 mg/0,71 al giorno

Una compressa aggiuntiva di Zubsolv da 1,4 mg / 0,36 mg o da 2,9 mg / 0,71 mg può essere somministrata il giorno 1 in base alle esigenze.

Sono disponibili altre concentrazioni e sarà il medico a decidere il trattamento ottimale per Lei. Questo può comportare l'assunzione di una combinazione di concentrazioni differenti, tuttavia la Sua dose giornaliera non deve superare 17,2 mg di buprenorfina.

Devono esserci evidenti chiari segni di astinenza prima di assumere la Sua prima dose di Zubsolv. Una valutazione del medico sulla Sua prontezza per il trattamento guiderà la tempistica della Sua prima dose Zubsolv.

- **Trattamento iniziale di Zubsolv durante la dipendenza dall'eroina:**  
Se Lei ha una dipendenza dall'eroina o da un oppioide ad azione breve, la Sua prima dose di Zubsolv deve essere presa quando compaiono i segni di astinenza, ma non meno di 6 ore dopo l'ultima assunzione di oppiacei
- **Trattamento iniziale di Zubsolv durante la dipendenza dal metadone:**  
Se ha assunto metadone o un oppioide a lunga azione, la dose di metadone deve idealmente essere ridotta a meno del 30 mg/die prima di iniziare la terapia Zubsolv. La prima dose di Zubsolv deve essere presa quando compaiono segni di astinenza, ma non meno di 24 ore dopo l'ultima dose di metadone

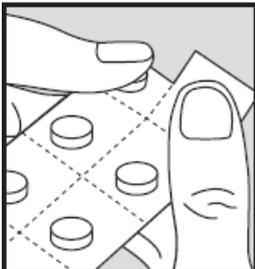
### **Assunzione di Zubsolv**

- Assuma la dose una volta al giorno o come consigliato dal medico.
- Rimuova la compressa come descritto di seguito. Apra il blister solo immediatamente prima di assumere la dose. Non togliere mai la compressa dal blister in anticipo in quanto la compressa è sensibile all'umidità
- Mettere le compresse sotto la lingua
- Tenga le compresse sotto la lingua fino a quando non sono completamente dissolte.
- Non mastichi o ingoi le compresse, in quanto il medicinale non funzionerà e lei può sviluppare sintomi di astinenza.
- Non consumi qualsiasi cibo o bevanda fino a quando le compresse non sono completamente dissolte. Sebbene si possa notare che la maggior parte delle compresse si scioglie entro 40 secondi, possono essere necessari da 5 a 10 minuti prima che la compressa si dissolva in bocca.

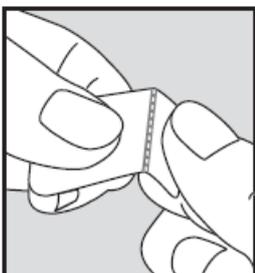
### **Come rimuovere la compressa dal blister**



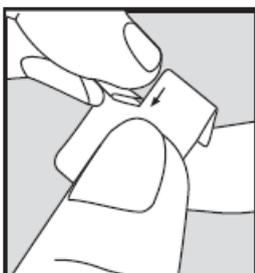
1. Non premere la compressa attraverso il foglio di alluminio



2. Rimuovere solo una sezione dalla confezione dei blister, tagliandola lungo la linea tratteggiata.



3. Piegarlo lungo la linea tratteggiata.



4. Tagliare seguendo la direzione della freccia. Se il blister è danneggiato, gettare via la compressa.

### **Aggiustamento del dosaggio e terapia di mantenimento**

Il medico può aumentare la dose di Zubsolv che Lei prende in base alle Sue esigenze. Se ritiene che l'effetto di Zubsolv sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o farmacista. La dose massima giornaliera è 17,2 mg.

Dopo un periodo di trattamento efficace, Lei può accordarsi con il medico per ridurre la dose in modo graduale a un livello inferiore di dose di mantenimento.

### **Interruzione del trattamento**

Non modificare il trattamento in alcun modo o interrompere il trattamento senza il consenso del medico.

A seconda della Sua condizione, la dose di Zubsolv può continuare a essere ridotta sotto l'attenta supervisione medica, fino a quando potrà essere interrotta.

### **Se prende più Zubsolv di quanto deve**

Se Lei o qualcun altro assume una quantità eccessiva di questo medicinale, deve recarsi o essere trasportato immediatamente a un centro di pronto soccorso per il trattamento, in quanto il sovradosaggio con Zubsolv può causare gravi e potenzialmente letali problemi di respirazione.

I sintomi del sovradosaggio possono includere respiro più lento e debole rispetto al normale, sensazione di maggiore sonnolenza rispetto alla norma riduzione nelle dimensioni delle pupille, bassa pressione sanguigna, sensazione di malessere, vomito e/o problemi di eloquio.

#### **Se dimentica di prendere Zubsolv**

Informi immediatamente il medico non appena possibile se salta una dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Zubsolv**

Non modifichi il trattamento in alcun modo o interrompa il trattamento senza il consenso del medico curante. **L'interruzione improvvisa del trattamento può causare sintomi di astinenza.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico o richieda cure mediche urgenti** se Lei manifesta effetti collaterali gravi, come:

- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione, orticaria grave/eritema. Questi possono essere segni di una reazione allergica grave
- sonnolenza e mancanza di coordinazione, offuscamento della vista, eloquio indistinto, impossibilità a pensare bene o chiaramente oppure respirazione che diventa molto più lenta del normale.
- grave stanchezza, prurito, con ingiallimento della pelle o degli occhi. Questi possono essere sintomi di danno epatico
- vedere o sentire cose che non esistono (allucinazioni)

#### **Altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10):**

- insonnia (incapacità di dormire)
- mal di testa
- stipsi, nausea
- sudorazione eccessiva
- sindrome da astinenza da farmaco

**Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 10):**

- sintomi simil-influenzali, infezione, mal di gola e dolore a deglutire, naso che cola
- ansia, depressione, diminuzione del desiderio sessuale, nervosismo, pensiero anomalo
- emicrania, capogiri, svenimento, aumento della tensione muscolare, formicolio, sonnolenza
- aumento della lacrimazione (idratazione degli occhi) o altro disturbo di lacrimazione, visione offuscata
- aumento della pressione sanguigna, vampate di calore
- aumento della tosse
- dolore addominale, problemi di stomaco o altri disturbi allo stomaco, diarrea, flatulenza, vomito
- eruzione cutanea, prurito, orticaria
- dolore alla schiena, dolore articolare, dolore muscolare, crampi alle gambe (spasmo muscolare)
- anomalia nelle urine
- difficoltà a raggiungere o a mantenere l'erezione
- debolezza, dolore al torace, brividi, febbre, sensazione di malessere generale, dolore, gonfiore (mani e piedi)
- funzionalità epatica anomala, perdita di peso
- lesione accidentali causate dalla perdita di vigilanza o di coordinazione

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100):**

- risultati anomali negli esami del sangue, ghiandole surrenali (linfonodi) gonfie
- sogni anomali, agitazione, perdita di interesse, depersonalizzazione (non sentirsi sé stessi), dipendenza da medicinale, sensazione esagerata di benessere, sensazioni di ostilità
- amnesia (disturbi di memoria), convulsioni (crisi convulsivanti), disturbi del linguaggio, tremori
- infiammazione o infezione oculare, diminuzione della dimensione delle pupille
- battito cardiaco rapido o lento, infarto miocardico (attacco di cuore), palpitazioni, senso di oppressione al torace
- pressione sanguigna bassa
- asma, respiro affannoso, sbadigli
- dolore e formazione di piaghe nella bocca, scolorimento della lingua
- acne, perdita di capelli, secchezza o desquamazione della pelle, nodulo della pelle
- infiammazione delle articolazioni
- proteine nelle urine, infezione del tratto urinario, difficoltà a urinare, minzione dolorosa o difficoltosa, sangue nelle urine, calcolosi renale
- problemi mestruali o vaginali, eiaculazione anomala
- sensibilità al caldo o al freddo
- ictus
- eccessiva attività muscolare
  - perdita di appetito

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- respirazione lenta o difficile
- danno epatico con o senza ittero
- Carie dentaria
- allucinazioni
- gonfiore del viso e della gola o reazioni allergiche pericolose per la vita
- calo della pressione sanguigna quando si passa dalla posizione seduta o distesa alla posizione eretta
- improvvisa sindrome da astinenza causata dall'assumere il prodotto troppo presto dopo l'uso di oppiacei illegali,
- sindrome da astinenza da farmaci nei neonati

L'utilizzo improprio di questo medicinale, tramite iniezione può causare sintomi di astinenza, infezioni, altre reazioni cutanee e potenzialmente gravi problemi epatici (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Zubsolv**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**Può provocare grave danno ed essere fatale a persone che potrebbero assumere questo medicinale accidentalmente o intenzionalmente quando non è stato loro prescritto.**

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C .

Conservare nella confezione originale , per proteggere il medicinale dall'umidità.

Zubsolv può essere un target per le persone che fanno abuso di medicinali soggetti a prescrizione medica. Tenere questo medicinale in un luogo sicuro, per proteggerlo da furti.

Conservare il blister in modo sicuro.

Non aprire il blister in anticipo.

Non prenda questo medicinale davanti ai bambini.

Un'unità di emergenza deve essere contattata immediatamente in caso di ingestione accidentale o sospetta.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Zubsolv

I principi attivi sono buprenorfina e naloxone.

Ogni compressa sublinguale da 0,7 mg/0,18 mg contiene 0,7 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,18 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Ogni compressa sublinguale da 1,4 mg/0,36 mg contiene 1,4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,36 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Ogni compressa sublinguale da 2,9 mg/0,71 mg contiene 2,9 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 0,71 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Ogni compressa sublinguale da 5,7 mg/1,4 mg contiene 5,7 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 1,4 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Ogni compressa sublinguale da 8,6 mg/2,1 mg contiene 8,6 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2,1 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Ogni compressa sublinguale da 11,4 mg/2,9 mg contiene 11,4 mg di buprenorfina (come cloridrato) e 2,9 mg di naloxone (come cloridrato diidrato).

Gli altri eccipienti sono mannitolo, acido citrico , citrato di sodio, cellulosa microcristallina, sodio croscaramellosio, sucralosio, levomentolo, silice colloidale e sodio stearil fumarato.( vedere sezione 2” Zubsolv contiene sodio”).

### Descrizione dell'aspetto di Zubsolv e contenuto della confezione

Zubsolv è disponibile in sei diversi dosaggi, differenti per forma e marchio inciso:

| Concentrazione della compressa di Zubsolv (buprenorfina/naloxone) | Descrizione della compressa di Zubsolv                                   | Marchio inciso sulla compressa di Zubsolv | Aspetto   |
|---|--|---|---|
| 0,7 mg/0,18 mg  | compressa da bianca a biancastro , ovale, lunghezza 6,8 mm e             | “.7” su un lato                           |  |
| 1,4 mg/0,36 mg  | compressa da bianca a biancastra, triangolare, base 7,2 mm e altezza 6,9 | “1,4” su un lato                          |  |

|                 |  |                   |   |
|-----------------|--|-------------------|---|
| 2,9 mg/0,71 mg  | compressa da bianca a biancastra , a forma di D, altezza 7,3 mm e                    | “2,9” su un lato  |  |
| 5,7 mg / 1,4 mg | compressa da bianca a biancastra , rotonda, diametro 7 mm                            | “5,7” su un lato  |  |
| 8,6 mg / 2,1 mg | Compressa da bianca a biancastra , a forma di diamante, lunghezza 9,5 mm e larghezza | “8,6” su un lato  |  |
| 11,4 mg/2,9 mg  | Compressa da bianca a biancastra , a forma di capsula, lunghezza 10,3 mm e larghezza | “11,4” su un lato |  |

Zubsolv è disponibile in blisters da 7, 28, o 30 compresse, compresse sublinguali.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Orexo AB  
Virdings allé 22  
Uppsala 754 50  
Svezia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.