

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinės tabletės

Kiekvienoje 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinėje tabletėje yra 0,7 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,18 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinės tabletės

Kiekvienoje 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinėje tabletėje yra 1,4 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,36 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinės tabletės

Kiekvienoje 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinėje tabletėje yra 2,9 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,71 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinės tabletės

Kiekvienoje 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinėje tabletėje yra 5,7 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 1,4 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinės tabletės

Kiekvienoje 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinėje tabletėje yra 8,6 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 2,1 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinės tabletės

Kiekvienoje 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinėje tabletėje yra 11,4 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 2,9 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Poliežuvinė tabletė

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinės tabletės

Baltos arba beveik baltos, ovalios, 6,8 mm ilgio ir 4,0 mm pločio tabletės, vienoje pusėje įspausta „,7“.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinės tabletės

Baltos arba beveik baltos, trikampės tabletės, kurių pagrindas 7,2 mm, aukštis 6,9 mm, vienoje pusėje įspausta „,1.4“.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinės tabletės

Baltos arba beveik baltos, D formos, 7,3 mm aukščio ir 5,65 mm pločio tabletės, vienoje pusėje įspausta „2.9“.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinės tabletės

Baltos arba beveik baltos, apvalios 7 mm skersmens tabletės, vienoje pusėje įspausta „5.7“.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinės tabletės

Baltos arba beveik baltos, deimanto formos, 9,5 mm ilgio ir 8,2 mm pločio tabletės, vienoje pusėje įspausta „8.6“.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinės tabletės

Baltos arba beveik baltos, kapsulės formos, 10,3 mm ilgio ir 8,2 mm pločio tabletės, vienoje pusėje įspausta „11.4“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pakeičiamasis priklausomybės nuo opioidinių narkotikų gydymas, kaip viena iš kompleksinio medikamentinio, socialinio ir psichologinio gydymo programos dalių. Naloksono paskirtis yra neleisti piktnaudžiauti opioidais leidžiantis juos į veną. Zubsolv skirtas suaugusiesiems ir vyresniems nei 15 metų paaugliams, kurie sutinka gydytis nuo priklausomybės narkotikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Galima gydyti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant priklausomybę nuo opioidų / pripratimą prie jų.

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais, nes skirtingų buprenorfino preparatų biologinis prieinamumas nevienodas. Todėl skirtingų preparatų dozė miligramais gali skirtis. Pacientui nustatius tinkamą konkretaus buprenorfino preparato dozę, to preparato negalima naudoti pakaitomis su kitu preparatu.

Jei pacientui keičiami buprenorfino ar buprenorfino ir naloksono turintys preparatai, dėl galimų biologinio prieinamumo skirtumų gali tekti koreguoti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vietoje bet kurios iš trijų didesnių Zubsolv dozės farmacinių formų (pavyzdžiui, jeigu didesnės dozės formos laikinai netiekiamos) nerekomenduojama vartoti kartotinių trijų mažesnių Zubsolv dozės farmacinių formų (žr. 5.2 skyrių).

Atsargumo priemonės prieš pradedant gydymą

Prieš pradedant gydymą reikia įvertinti priklausomybės nuo opioidų rūšį (t. y. priklausomybę nuo ilgalaikio ar trumpalaikio poveikio opioidų), priklausomybės laipsnį ir laiką, kuris praėjo po paskutinio opioidų vartojimo. Siekiant išvengti pernelyg skuboto narkotikų vartojimo nutraukimo, buprenorfiną / naloksoną ar vien buprenorfiną reikia pradėti vartoti tik tuomet, kai yra objektyvūs ir aiškūs abstinencijos požymiai (pvz., pagal validuotos klinikinės opioidų abstinencijos skalės (angl. *Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS) įvertį, rodantį nedidelio ar vidutinio sunkumo abstinenciją).

- Pacientai, priklausomi nuo heroino ar trumpalaikio poveikio opioidų, pirmąją buprenorfino / naloksono dozę turi suvartoti tuomet, kai pasireiškia abstinencijos požymiai, bet ne anksčiau, kaip po 6 valandų po paskutinio opioidų pavartojimo.
- Pacientams, vartojantiems metadoną, prieš pradedant gydyti buprenorfinu / naloksonu, metadono

dozę reikia sumažinti ne daugiau kaip iki 30 mg per parą. Pradedant gydyti buprenorfinu / naloksonu reikia atsižvelgti į ilgą metadono pusinės eliminacijos laiką. Pirmoji buprenorfino / naloksono dozė turi būti suvartota tik tuomet, kai pasireiškia abstinencijos požymiai, bet praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po to, kai paskutinį kartą pavartotas metadonas. Pacientams, priklausomiems nuo metadono, buprenorfinas gali sukelti abstinencijos sindromą.

Dozavimas

Gydymo pradžia (indukcija)

Rekomenduojama pradinė dozė suaugusiems ir vyresniems kaip 15 metų paaugliams yra 1,4 mg/0,36 mg arba 2,9 mg/0,71 mg per parą. Papildomą Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg arba 2,9 mg/0,71 mg tablečių galima paskirti pirmąją parą, atsižvelgiant į konkretaus paciento poreikius.

Gydymo pradžioje rekomenduojama kasdien prižiūrėti vaistinio preparato vartojimą, kad būtų užtikrinta, jog pacientas teisingai padeda tablečių po liežuviu, bei stebėti paciento atsaką į gydymą ir tuo vadovautis veiksmingai laipsniškai keisti dozę, atsižvelgiant į klinikinį poveikį.

Dozės stabilizavimas ir palaikomasis gydymas

Pradėjus gydymą 1-ąją dieną, per kelias kitas dienas paciento būklę reikia stabilizuoti parenkant tinkamą palaikomąją dozę titruojant, kad būtų pasiekta tokia dozė, kuri palaikytų paciento gydymą ir slopintų opioidų vartojimo nutraukimo poveikį bei būtų paremta pakartotiniu paciento klinikinės ir psichologinės būklės įvertinimu. Didžiausia vienkartinė paros dozė neturi viršyti 17,2 mg buprenorfino (pvz., skiriant 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg arba 3 x 5,7 mg).

Palaikomojo gydymo metu gali prireikti periodiškai pakartotinai stabilizuoti paciento būklę taikant naują palaikomąją dozę, atsižvelgiant į kintančius paciento poreikius.

0,7 mg/0,18 mg stiprumas skirtas vartoti pacientams tiksliai parenkant dozę, ypač mažinant dozę arba jei didinant dozę atsiranda netoleravimas.

Kai įmanoma, gydytojai skatinami skirti vieną tablečių per parą, kad būtų sumažinta vartojimo nurodymų nevykdymo rizika.

Dozavimas rečiau negu kiekvieną parą

Kai būklė pakankamai stabilizuojasi, Zubsolv vartojimo dažnumą galima mažinti ir vartoti kas antrą parą dvigubai didesnę individualiai nustatytą paros dozę. Kai kuriems pacientams, pakankamai stabilizavus būklę, vartojimo dažnumą galima mažinti iki 3 kartų per savaitę (pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Pirmadienį ir trečiadienį vartojama dozė turi būti dvigubai didesnė už individualiai nustatytą paros dozę, o penktadienį vartojama dozė turi būti tris kartus didesnė už individualiai nustatytą paros dozę; likusias savaitės dienas vaistinio preparato vartoti nereikia). Vis dėlto pervieną parą suvartojama dozė neturi viršyti 17,2 mg buprenorfino. Pacientams, kuriems būtina nustatyta paros dozė yra >5,7 mg buprenorfino, ši schema gali netikti.

Gydymo nutraukimas

Kai būklė pakankamai stabilizuojasi, jei pacientas sutinka, dozę galima palaipsniui mažinti iki mažiausios palaikomosios dozės; kai kuriais palankiais atvejais gydymą galima nutraukti. Kadangi tabletės yra šešių skirtingų stiprumų, dozę galima individualiai laipsniškai didinti ir mažinti.

Nutraukiant gydymą pacientus būtina stebėti dėl atkryčio galimybės.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Buprenorfino / naloksono saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 65 metų amžiaus senyviems pacientams nebuvo nustatytas. Nėra jokių rekomendacijų dozavimui.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buprenorfino / naloksono farmakokinetika gali pakisti, todėl pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas,

rekomenduojama vartoti mažesnes pradines dozes ir atsargiai didinti dozę (žr. 5.2 skyrių). Buprenorfino / naloksono negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, buprenorfino / naloksono dozės keisti nereikia. Atsargiai parinkti dozę reikia pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Buprenorfino / naloksono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 15 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Gydytojai privalo įspėti pacientus, kad tabletės vartojimas po liežuviu yra vienintelis veiksmingas ir saugus šio vaistinio preparato vartojimo metodas (žr. 4.4 skyrių). Tabletę reikia laikyti po liežuviu tol, kol ji visiškai ištirpsta. Pacientas neturi ryti ar valgyti bei gerti, kol tabletė nėra visai ištirpusi.

Zubsolv paprastai suyra per 40 sekundžių, bet gali prireikti 5–10 minučių, kol pacientas pajus, kad tabletė visiškai dinga iš burnos.

Jei reikia daugiau kaip vienos tabletės, jas galima vartoti visas tuo pačiu metu arba padalytas į dvi dalis; antroji dalis vartojama iš karto po to, kai ištirpsta pirmoji.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Sunkus kvėpavimo nepakankamumas.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Ūminė alkoholinė intoksikacija ar baltoji karštinė.

Kartu vartojami opioidų antagonistai (naltreksonas, nalmeftenas) priklausomybei nuo alkoholio ar opioidų gydyti.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Neteisingas vartojimas, piktnaudžiavimas ir gydymo nurodymų nevykdymas

Kaip ir kiti opioidai, buprenorfinas gali būti neteisingai vartojamas ir juo gali būti piktnaudžiaujama legaliai ar neteisėtai. Galima rizika neteisingai vartojantiems ir piktnaudžiaujantiems asmenims yra perdozavimas, virusinės ar vietinės ir sisteminės infekcijos perdavimas per kraują, kvėpavimo slopinimas ir kepenų pažeidimas. Neteisingas buprenorfino vartojimas, kai jį vartoja ne tie pacientai, kuriems jis yra paskirtas, sukelia papildomą riziką, kad atsiras priklausomybė naujiems asmenims, vartojančių buprenorfiną kaip pagrindinį narkotiką. Taip gali nutikti, jei vaistinis preparatas neteisėtai platinamas pacientų, kuriems jis yra paskirtas, ar jei vaistinis preparatas nėra pakankamai apsaugotas nuo vagystės.

Nepakankama optimaliam gydymui buprenorfino / naloksono dozė gali paskatinti pacientą netinkamai vartoti vaistinius preparatus, dėl to perdozuoti arba atsisakyti gydymo. Nepakankamą dozę buprenorfino / naloksono vartojantis pacientas gali toliau reaguoti į nekontroliuojamus abstinencijos simptomus savavališkai vartodamas opioidus, alkoholį ar kitus slopinančius migdomuosius vaistinius preparatus, pvz., benzodiazepinus.

Kad būtų sumažinta netinkamo vartojimo, piktnaudžiavimo ir gydymo nurodymų nevykdymo rizika, gydytojai turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių išrašydami ir išduodami buprenorfiną, pvz., neišrašyti daug dozių gydymo pradžioje, skirti tolimesnio paciento stebėjimo apsilankymus ir kliniškai stebėti pacientą, atsižvelgiant į jo poreikius.

Buprenorfino derinys su naloksonu vaistiniame preparate Zubsolv yra skirtas sulaikyti nuo neteisingo vartojimo ir piktnaudžiavimo buprenorfinu išsivystymo. Netinkamas Zubsolv vartojimas į veną ar per nosį

mažiau tikėtinas negu vien buprenorfino, nes Zubsoļv esantis naloksonas gali pagreitinti asmenų, priklausomų nuo heroino, metadono ar kitų opioidinių narkotikų, atpratimą.

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

Opioidai gali sukelti su miegu susijusius kvėpavimo sutrikimus, įskaitant centrinę miego apnėją (CMA) ir su miegu susijusią hipoksemiją. Opioidų vartojimas didina CMA riziką priklausomai nuo dozės. Pacientams, kuriems yra CMA, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti bendrą opioidų dozę.

Kvėpavimo slopinimas

Gauta pranešimų apie mirčių dėl kvėpavimo slopinimo atvejus, ypač kai buprenorfinas buvo vartojamas kartu su benzodiazepinais (žr. 4.5 skyrių) arba jį vartojant ne pagal vaistinio preparato skyrimo informaciją. Būta mirties atvejų buprenorfiną vartojant kartu su kitomis centrinę nervų sistemą slopinančiomis medžiagomis, pvz., alkoholiu ar kitokiais opioidais.

Jei buprenorfino skiriama kai kuriems nuo opioidų priklausomybės neturintiems asmenims, netoleruojantiems opioidų poveikio, gali išsivystyti mirtinas kvėpavimo slopinimas.

Šį vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems astma ar kvėpavimo nepakankamumu (pvz., sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga, lėtine plautine širdimi, taip pat tiems, kuriems yra sumažėjęs kvėpavimo rezervas, hipoksija, hiperkapnija, anksčiau nustatytas kvėpavimo slopinimas ar kifoskoliozė (galimas dusulys dėl stuburo iškrypimo)).

Buprenorfinas / naloksonas gali sukelti sunkų ar galimai mirtiną kvėpavimo slopinimą atsitiktinai arba tyčia jo prarijusiems vaikams ar kitiems priklausomybės neturintiems asmenims. Pacientus būtina įspėti, kad lizdines plokšteles reikia laikyti saugiai vaikams ir kitiems šeimos nariams nepastebimoje ir neprieinamoje vietoje, kad jų negalima atplėšti iš anksto ir kad šio vaistinio preparato negalima vartoti matant vaikams. Netyčia prarijus vaistinio preparato arba manant, kad jo prarijo kitas asmuo, būtina nedelsiant kreiptis į skubiosios medicinos pagalbos skyrių.

Centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimas

Buprenorfinas / naloksonas gali sukelti mieguistumą, ypač jei vartojamas kartu su alkoholiu ar centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais (pvz., benzodiazepinais, trankviliantais, raminamaisiais ar migdomaisiais) (žr. 4.5 ir 4.7 skyrius).

Rizika kartu vartojant raminamuosius vaistinius preparatus, pvz., benzodiazepinus arba susijusius vaistinius preparatus

Kartu vartojant buprenorfiną / naloksoną ir raminamuosius vaistinius preparatus, pvz., benzodiazepinus arba susijusius vaistinius preparatus, gali pasireikšti sedacija, kvėpavimo slopinimas, koma ir mirtis. Dėl šios rizikos kartu skirti šiuos raminamuosius vaistinius preparatus galima tik tiems pacientams, kuriems nėra kitų gydymo variantų. Nusprendus skirti buprenorfiną / naloksoną kartu su raminamaisiais vaistiniais preparatais, reikia vartoti mažiausią veiksmingą raminamųjų vaistinių preparatų dozę ir gydymo trukmė turi būti kiek galima trumpesnė. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda kvėpavimo slopinimo ir sedacijos požymių ir simptomų. Šiuo atžvilgiu labai rekomenduojama informuoti pacientus ir jų globėjus, kad jie žinotų apie šiuos simptomus (žr. 4.5 skyrių).

Serotonino sindromas

Zubsoļv vartojant kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais, kaip antai MAO inhibitoriais, selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliais antidepresantais, gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu yra klinikinių indikacijų skirti šį vaistą kartu su kitais serotonerginiais vaistiniais preparatais, rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę, ypač pradedant gydymą ir didinant vaistinio preparato dozę.

Serotonino sindromas gali pasireikšti psichikos būklės pokyčiais, autonominė disfunkcija, nervų ir raumenų veiklos sutrikimais ir (arba) virškinimo trakto sutrikimų simptomais.

Įtarus serotonino sindromą, atsižvelgiant į simptomų sunkumą, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti gydymą.

Priklausomybė

Buprenorfinas yra dalinis μ (miu) opioidams jautrių receptorių agonistas ir jo ilgalaikis vartojimas sukelia opioidinę priklausomybę. Tyrimai su gyvūnais ir klinikinė patirtis parodė, kad buprenorfinas gali sukelti priklausomybę, bet silpnesnę negu visiškieji agonistai, pvz., morfinas.

Nerekomenduojama staigiai nutraukti gydymo, nes gali pasireikšti vėlyvas abstinencijos sindromas.

Hepatitis ir kepenų pažeidimo atvejai

Nuo opioidų priklausomiems žmonėms ūminio kepenų pažeidimo atvejų pastebėta klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniuose nepageidaujamų reakcijų pranešimuose. Sutrikimų spektras svyravo nuo laikino besimptomio kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo iki kepenų nepakankamumo, kepenų nekrozės, hepatorenalinio sindromo, kepenų sutrikimo sukeltos encefalopatijos ir mirties atvejų.

Daugeliu atvejų anksčiau buvę mitochondriniai sutrikimai (genetinės ligos, nenormalūs kepenų fermentų pokyčiai, užsikrėtimas hepatito B ar hepatito C virusu, piktnaudžiavimas alkoholiu, anoreksija, kartu vartojami kiti galimai hepatotoksiški vaistiniai preparatai) ir tolesnis švirkščiamųjų narkotikų vartojimas gali būti kepenų pažeidimo priežastis ar jį paskatinti. Į šiuos pagrindinius faktorius reikia atkreipti dėmesį prieš išrašant buprenorfiną / naloksoną ir gydant juo.

Jei įtariamas kepenų pažeidimo atvejis, būtinas tolesnis biologinis ir etiologinis ištyrimas. Atsižvelgiant į tyrimo rezultatus, vaistinio preparato vartojimą galima atsargiai nutraukti taip, kad būtų išvengta abstinencijos simptomų ir grįžimo prie neteisėto narkotikų vartojimo. Jei gydymas tęsiamas, būtina atidžiai stebėti kepenų funkciją.

Opioidų abstinencijos sindromo pasireiškimo paskatinimas

Pradedant gydymą buprenorfinu / naloksonu, gydytojas turi žinoti, kad buprenorfinas yra dalinis agonistas ir tai, kad jis gali pagreitinoti abstinencijos simptomų atsiradimą nuo opioidų priklausomiems pacientams, ypač jei yra vartojamas praėjus mažiau negu 6 valandoms po paskutinio heroino ar kito trumpalaikio poveikio opioido pavartojimo arba jei vartojamas praėjus mažiau kaip 24 valandoms po paskutinio metadono pavartojimo. Pereinamuoju laikotarpiu, keičiant gydymą buprenorfinu ar metadonu į gydymą buprenorfinu / naloksonu, reikia atidžiai stebėti pacientus, nes pranešta apie abstinencijos simptomų atvejus. Siekiant išvengti pernelyg skuboto nutraukimo, buprenorfiną / naloksoną reikia pradėti vartoti tuomet, kai yra aiškūs objektyvūs abstinencijos požymiai (žr. 4.2 skyrių).

Abstinencijos simptomai taip pat gali atsirasti dėl netinkamai nustatytos dozės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka buprenorfino ir naloksono farmakokinetikai buvo ištirta tyrimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu. Kadangi buprenorfinas ir naloksonas yra ekstensyviai metabolizuojami kepenyse, abiejų jų kiekiai plazmoje buvo didesni pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientai turi būti stebimi dėl sukeltos opioidų abstinencijos, toksiškumo ar perdozavimo požymių ar simptomų, sukeltų padidėjusių naloksono ir (ar) buprenorfino koncentracijų.

Prieš pradedant gydymą, rekomenduojama atlikti pradinius kepenų funkcijos tyrimus ir išsiaiškinti virusinio hepatito būklę. Pacientams, kurių virusinio hepatito rezultatas yra teigiamas, kurie kartu vartoja tam tikrus vaistinius preparatus (žr. 4.5 skyrių) ir (arba) kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra didesnė

kepenų pažeidimo rizika. Rekomenduojama reguliariai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Zubsolv poliežuvinės tabletės turėtų būti atsargiai skiriamos pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Buprenorfino / naloksono negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gali pailgėti išsiskyrimas per inkstus, nes 30 % suvartotos dozės išsiskiria per inkstus. Pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, organizme kaupiasi buprenorfino metabolitai. Atsargiai parinkti dozę reikia pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

CYP 3A4 inhibitoriai

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP3A4 fermentą, gali padidinti buprenorfino koncentraciją. Gali prireikti sumažinti buprenorfino / naloksono dozę. Pacientams, jau gydomiems CYP3A4 inhibitoriais, buprenorfino / naloksono dozę būtina laipsniškai didinti atsargiai, kadangi tokiems pacientams gali pakakti mažesnės dozės (žr. 4.5 skyrių).

Vaistinių preparatų klasei būdingas poveikis

Ambulatoriškai gydomiems pacientams opioidai gali sukelti ortostatinę hipotenziją.

Opioidai gali padidinti smegenų skysčio spaudimą, dėl to gali pasireikšti traukulių, todėl pacientams, turėjusiems galvos traumų, intrakranijinių pažeidimų ar patyrusiems kitų būklių, dėl kurių gali būti padidėjęs smegenų skysčio spaudimas, taip pat pacientams, anksčiau patyrusiems traukulių, opioidų skirti reikia atsargiai.

Hipotenzija, prostatos hipertrofija ar uretros stenoze sergantiems pacientams opioidų reikia skirti atsargiai.

Opioidų sukelta miozė, sąmonės lygio pokyčiai arba skausmo kaip ligos simptomo suvokimo pokyčiai gali trukdyti įvertinti paciento būklę arba nustatyti tikslią gretutinės ligos diagnozę ar jos klinikinę eigą.

Miksedema, hipotirozė ar antinksčių žievės nepakankamumu (pvz., Adisono liga) sergantiems pacientams opioidų reikia skirti atsargiai.

Pastebėta, kad opioidai didina spaudimą bendrojo tulžies latako viduje, todėl pacientams, kuriems yra tulžies latako sutrikimų, opioidų turi būti skiriama atsargiai.

Opioidų būtina atsargiai skirti senyviems ir nusilpusiems pacientams.

Remiantis gydymo morfinu patirtimi nustatyta, kad jeigu tuo pat metu vartojami ir monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI), opioidų poveikis gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

Buprenorfino turinčių preparatų vartojimas pakaitomis

Buprenorfino preparatų dozė miligramais gali skirtis, ir preparatai nėra tiesiogiai pakeičiami vieni kitais. Pradedant vartoti kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra buprenorfino, pacientus reikia stebėti, nes kai kuriais individualiais atvejais gali būti stebimi biologinio prieinamumo skirtumai (žr. 5.2 skyrių). Todėl gali tekti koreguoti dozę.

Vaikų populiacija

Vartojimas paaugliams (nuo 15 iki <18 metų amžiaus)

Kadangi vartojimo paaugliams (nuo 15 iki <18 metų amžiaus) duomenų nepakanka, šio amžiaus pacientai turi būti atidžiai stebimi gydymo metu.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Zubsolv negalima vartoti kartu su:

- alkoholiniais gėrimais ar vaistiniais preparatais, kuriuose yra alkoholio, nes alkoholis stiprina slopinantįjį buprenorfino poveikį (žr. 4.7 skyrių).

Zubsolv būtina vartoti atsargiai kartu su:

- raminamaisiais vaistiniais preparatais, pvz., benzodiazepinais arba susijusiais vaistiniais preparatais. Kartu vartojant opioidus su raminamaisiais vaistiniais preparatais, pvz., benzodiazepinais arba susijusiais vaistiniais preparatais, padidėja sedacijos, kvėpavimo slopinimo, komos ir mirties rizika dėl adityvaus CNS slopinančio poveikio. Reikia riboti kartu vartojamų raminamųjų vaistinių preparatų dozę ir trukmę (žr. 4.4 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad labai pavojinga savarankiškai vartoti nepaskirtus benzodiazepinus vartojant šį vaistinį preparatą; taip pat reikia įspėti, kad benzodiazepinus reikia vartoti kartu su šiuo vaistiniu preparatu tik kaip nurodė gydytojas (žr. 4.4 skyrių);
- Vartojant Zubsolv kartu su gabapentinoidais (gabapentinu ir pregabalinu), gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas, hipotenzija, didelė sedacija, koma arba mirtis (žr. 4.4 skyrių).
- kitomis centrinę nervų sistemą slopinančiomis medžiagomis, kitais opioidų dariniais (pvz., metadonu, vaistiniais preparatais nuo skausmo ir kosulio), kai kuriais antidepresantais, H1-receptorių blokatoriais, barbitūratais, ne benzodiazepinų grupės anksiolitikais, neuroleptikais, klonidinu ir panašiomis medžiagomis: šie deriniai didina centrinės nervų sistemos slopinimą. Sumažėjęs budrumas gali kelti pavojų vairuojant ir valdant mechanizmus;
- be to, gali būti sunkiau tinkamai nuslopinti skausmą skiriant visiškų opioidinius agonistus pacientams, vartojantiems buprenorfiną / naloksoną. Todėl esama pavojaus perdozuoti visišku agonistų, ypač kai bandoma neutralizuoti buprenorfino dalinio agonisto poveikį ar kai mažėja buprenorfino kiekis plazmoje;
- serotonerginiais vaistiniais preparatais, kaip antai MAO inhibitoriais, selektyviaisiais serotonininio reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), serotonininio norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI) arba tricikliais antidepresantais, nes didėja serotonininio sindromo – būklės, kuri gali kelti grėsmę gyvybei, – rizika (žr. 4.4 skyrių);
- naltreksonu ir nalmefenu, kurie yra opioidiniai antagonistai ir kurie gali blokuoti buprenorfino farmakologinį poveikį. Naltreksono ir nalmefeno negalima skirti kartu su buprenorfinu / naloksonu, nes gali įvykti pavojinga sąveika, dėl kurios gali ūmiai atsirasti ilgai trunkantys ir intensyvūs opioidų abstinencijos simptomai (žr. 4.3 skyrių).
- CYP3A4 inhibitoriais: buprenorfino ir ketokonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) sąveikos tyrimas parodė, kad padidėja buprenorfino C_{max} ir AUC (plotas po kreive) (atitinkamai maždaug 50 % ir 70 %) ir truputį mažiau padidėja norbuprenorfino rodmenys. Todėl pacientai, vartojantys Zubsolv kartu su CYP3A4 inhibitoriais (pvz., proteazės inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras, nelfinaviras arba indinaviras, arba priešgrybeliniais azolo dariniais, tokiais kaip ketokonazolas ar itrakonazolas, makrolidų grupės antibiotikais), turi būti atidžiai stebimi, gali prireikti sumažinti dozę;
- CYP3A4 induktoriais: CYP3A4 induktorių vartojimas kartu su buprenorfinu gali sumažinti buprenorfino koncentraciją kraujo plazmoje, dėl to opioidinės priklausomybės gydymas buprenorfinu gali būti nepakankamas. Rekomenduojama, kad buprenorfinu / naloksonu gydomi pacientai, kuriems tuo pat metu skiriama CYP3A4 induktorių (pvz., fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino, rifampicino), būtų atidžiai stebimi. Gali prireikti atitinkamai pakoreguoti buprenorfino ar CYP3A4 induktoriaus dozę;
- remiantis gydymo morfinu patirtimi nustatyta, kad jeigu tuo pat metu vartojami ir monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI), opioidų poveikis gali sustiprėti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie buprenorfino / naloksono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogui nežinoma.

Nėštumo pabaigoje net ir trumpai vartojamas buprenorfinas gali sukelti naujagimių kvėpavimo slopinimą. Ilgalais buprenorfino vartojimas paskutinių trijų nėštumo mėnesių laikotarpiu naujagimiams gali sukelti abstinencijos sindromą (pvz., padidėjusį tonusą, naujagimių tremorą, naujagimių sujaudinimą, miokloniją ar traukulius). Paprastai šis sindromas pasireiškia po kelių valandų ar kelių dienų po gimimo.

Siekiant apsaugoti naujagimį nuo kvėpavimo slopinimo ar abstinencijos sindromo atsiradimo pavojaus, dėl ilgo buprenorfino pusinės eliminacijos laiko nėštumo pabaigoje naujagimį reikėtų stebėti keletą dienų po gimimo.

Be to, gydytojas turi įvertinti buprenorfino / naloksono vartojimo būtinumą nėštumo metu. Buprenorfiną / naloksoną nėštumo metu galima skirti tik tuomet, jei galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar naloksono / metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Buprenorfino ir jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Nustatyta, kad buprenorfinas žiurkėms slopina laktaciją. Todėl gydymo Zubsolv metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė patelių vaisingumo sumažėjimą, skiriant dideles dozes (kai sisteminė ekspozicija >2,4 karto didesnė, negu būna žmonėms vartojant maksimalią rekomenduojamą 17,2 mg buprenorfino dozę, remiantis AUC) (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Buprenorfinas / naloksonas, skiriamas pacientams, priklausomiems nuo opioidų, gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Šis vaistinis preparatas gali sukelti mieguistumą, svaigulį ar pabloginti mąstymą, ypač pradedant gydymą ir koreguojant dozę. Vartojant kartu su alkoholiu ar kitomis centrinę nervų sistemą slopinančiomis medžiagomis šis poveikis gali būti ryškesnis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pacientus reikia perspėti, kad buprenorfinas / naloksonas gali neigiamai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti pavojingus mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėtos su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo vidurių užkietėjimas ir paprastai su nutraukimu susiję simptomai (t. y. nemiga, galvos skausmas, pykinimas, padidėjęs prakaitavimas ir skausmas). Nustatyta keletas sunkių traukulių, vėmimo, viduriavimo ir padidėjusių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų atvejų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje apibendrintos nepageidaujamos reakcijos, pagrindinių klinikinių tyrimų metu nustatytos 342 pacientams iš 472 (72,5 %), bei nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Toliau išvardintų galimų nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip:

labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos buprenorfino / naloksono klinikinių tyrimų metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>		Gripas Infekcija Faringitas Rinitas	Šlapimo takų infekcija Makšties infekcija	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>			Anemija Leukocitozė Leukopenija Limfadenopatija Trombocitopenija	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			Padidėjęs jautrumas	Anafilaksinis šokas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>			Sumažėjęs apetitas Hiperglikemija Hiperlipidemija Hipoglikemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Nemiga	Nerimas Depresija Sumažėjęs lytinis potraukis Nervingumas Nenormalus mąstymas	Nenormalūs sapnai Sujaudinimas Apatija Depersonalizacija Priklausomybė nuo narkotikų Euforinė nuotaika Priešiškumas	Haliucinacijos
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas	Migrena Svaigulys Hipertonija Parestezija Somnolencija	Amnezija Hiperkinezija Traukuliai Kalbos sutrikimas remoras	Hepatinė encefalopatija Apalpinimas
<i>Akių sutrikimai</i>		Ambliopija Ašarų išskyrimo sutrikimas	Konjunktyvitas Miozė	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>				Svaigimas (vertigo)
<i>Širdies sutrikimai</i>			Krūtinės angina Bradikardija Miokardo infarktas Palpitacija Tachikardija	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Hipertenzija Vazodilatacija	Hipotenzija	Ortostatinė hipotenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Kosulys	Astma Dusulys Žiovulys	Bronchų spazmas Kvėpavimo slopinimas

<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas Pykinimas	Pilvo skausmas Viduriavimas Dispepsija Dujų susikaupimas žarnyne Vėmimas	Burnos išopėjimas Liežuvio spalvos pakitimas	Dantų ėduonis
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>				Hepatitis Ūminis hepatitis Gelta Kepenų nekrozė Hepatorenalinis sindromas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Sustiprėjęs prakaitavimas	Niežėjimas Išbėrimas Dilgėlinė	Spuogai Nuplikimas Eksfoliacinis dermatitas Odos sausumas Odos išaugos	Angioneurozinė edema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		Nugaros skausmas Sąnarių skausmas Raumenų spazmai raumenų skausmas	Artritas	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Šlapimo pakitimai	Albuminurija Dizurija Hematurija Inkstų akmenys Šlapimo susilaikymas	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>		Erekcijos sutrikimas	Amenorėja Ejakuliacijos sutrikimas Menoragija Metroragija	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo sindromas	Astenija Skausmas krūtinėje Šaltkrėtis Karščiavimas Negalavimas Skausmas Periferinė edema	Hipotermija	Vaistinio preparato vartojimo nutraukimo sindromas naujagimiams
<i>Tyrimai</i>		Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodmenys Kūno svorio sumažėjimas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>		Sužalojimai	Šilumos smūgis	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intraveninio piktnaudžiavimo atveju nepageidaujamos reakcijos yra priskiriamos piktnaudžiavimui vaistiniu preparatu, o ne paties vaistinio preparato poveikiui, įskaitant vietines reakcijas, kartais sepsines (pūlinius, celiulitą) ir galimai sunkų ūminį hepatitą bei kitas ūmines infekcijas, tokias kaip plaučių uždegimas, endokarditas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra reikšminga priklausomybė nuo narkotikų, pradėjus vartoti buprenorfiną gali pasireikšti abstinencijos sindromas, panašus į sukeltąjį naloksono (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nestai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavus svarbiausias simptomas, reikalaujantis medicininės intervencijos, yra dėl centrinės nervų sistemos slopinimo pasireiškiantis kvėpavimo slopinimas, dėl kurio gali nutrūkti kvėpavimas ir ištikti mirtis. Perdozavimo požymiai gali būti ir somnolencija, ambliopija, miozė, hipotenzija, pykinimas, vėmimas ir (arba) kalbos sutrikimai.

Gydymas

Turi būti taikomos bendros palaikomojo gydymo priemonės, įskaitant atidų kvėpavimo ir širdies veiklos stebėjimą. Reikia pagal simptomus gydyti kvėpavimo slopinimą ir taikyti įprastas intensyvios terapijos priemones. Turi būti užtikrintas kvėpavimo takų pralaidumas, o jeigu būtina – pradėta pagalbinė arba kontroliuojama plaučių ventiliacija. Pacientas turi būti perkeltas į palatą, kurioje yra visos būtinos reanimacijos priemonės.

Jei pacientas vemia, būtina užtikrinti, kad nebūtų aspiruota vėmalų.

Rekomenduojama vartoti opioidų antagonistų (t. y. naloksono), nepaisant to, kad, palyginti su visiškų opioidų agonistų poveikiu, naloksono poveikis panaikinant buprenorfino sukeltus kvėpavimo simptomus yra nestiprus.

Jeigu vartojamas naloksonas, nustatant gydymo ir paciento stebėjimo, reikalingų perdozavimui neutralizuoti, trukmę, reikia atsižvelgti į tai, kad buprenorfino veikimo trukmė yra ilga. Naloksonas gali būti pašalinamas greičiau nei buprenorfinas, todėl gali pakartotinai pasireikšti anksčiau nuslopinti buprenorfino perdozavimo simptomai ir gali reikėti nuolatinės naloksono infuzijos.

Jeigu nėra galimybės infuzuoti, gali tekti skirti kartotinę naloksono dozę. Vykstančios intraveninės infuzijos greitį reikia keisti pagal paciento atsaką.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai, vartojami esant priklausomybėms, ATC kodas – N07BC51.

Veikimo mechanizmas

Buprenorfinas yra dalinis opioidų agonistas / antagonistas, kuris jungiasi prie smegenų μ ir κ (kappa) opioidinių receptorių. Palaikomojo gydymo opioidais metu jo aktyvumas priklauso nuo lėto atsipalaidavimo μ -opioidinių receptorių, kuris ilgą laiką gali mažinti pacientų, kuriems yra priklausomybė, poreikį narkotikams.

Stipriausias opioidų agonistų poveikis pastebėtas atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus, kuriuose dalyvavo nuo opioidų priklausomi pacientai.

Naloksonas yra μ -opioidinių receptorių antagonistas. Išgertas arba vartojamas po liežuviu įprastinėmis dozėmis pacientų, kuriems pasireiškia opioidų abstinencija, naloksonas sukelia silpną farmakologinį poveikį arba nesukelia jokio poveikio dėl to, kad beveik visas metabolizuojamas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Tačiau, vartojamas į veną nuo opioidų priklausomų pacientų, Zubsolv sudėtyje esantis naloksonas sukelia pastebimą opioidų antagonisto poveikį ir opioidų abstinencijos simptomus, tuo būdu atpratindamas nuo piktnaudžiavimo į veną švirkščiamais opioidais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buprenorfino / naloksono veiksmingumo ir saugumo duomenys pirmiausia gauti iš vienerių metų trukmės klinikinio tyrimo, apimančio 4 savaitių atsitiktinių imčių dvigubai koduoto buprenorfino / naloksono, buprenorfino ir placebo palyginimo ir po to atliktą 48 savaitių buprenorfino / naloksono saugumo tyrimus. Šiame tyrime 326 nuo heroino priklausomi tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į buprenorfino / naloksono 16 mg per parą, buprenorfino 16 mg per parą ar placebo vartojusių pacientų grupes. Tiriamieji, atsitiktinai paskirti į bet kurią iš aktyvaus gydymo grupių, 1-ąją parą suvartojo 8 mg buprenorfino, 2-ąją parą – 16 mg (dvi 8 mg dozės) buprenorfino. 3-iąją parą buprenorfino/naloksono grupės tiriamieji pradėjo vartoti derinio tabletes. Tiriamieji kasdien būdavo klinikoje (nuo pirmadienio iki penktadienio), kad suvartotą dozę ir būtų įvertintas veiksmingumas. Savaitgaliams tiriamieji gaudavo nustatytos dozės vaistinius preparatus į namus. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti buprenorfino ir buprenorfino / naloksono veiksmingumą palyginti su placebo. Triskart per savaitę tiriant šlapimo mėginius, neigiamų kitiems (ne tyrimo metu skiriamais) opioidams mėginių procentinė dalis buvo statistiškai didesnė tiek buprenorfino / naloksono negu placebo ($p < 0,0001$), tiek buprenorfino negu placebo ($p < 0,0001$) grupėse.

Dvigubai koduoto, dvigubai maskuoto lygiagrečių grupių tyrimo metu buprenorfino etanolio tirpalas palygintas su visiškojo agonisto aktyviu kontroliniu vaistiniu preparatu. 162 tiriamieji buvo suskirstyti į tokias grupes: vartojančius 8 mg per parą (tai dozė, kuri maždaug atitinka buprenorfino / naloksono 12 mg per parą dozę) buprenorfino etanolio poliežuvinio tirpalo arba dvi santykinai mažas aktyvaus kontrolinio vaistinio preparato dozes, viena iš kurių buvo pakankamai maža, kad būtų placebo alternatyva. Tiriamieji vaistinius preparatus vartojo 3–10 dienų įvadinės fazės metu, 16 savaitių palaikomosios fazės metu ir 7 savaitių detoksikacijos fazės metu. Buprenorfino dozė buvo palaipsniui padidinta iki palaikomosios dozės iki 3-iosios dienos; aktyvaus kontrolinio vaistinio preparato dozės buvo didinamos labiau laipsniškai. Remiantis gydymo tęsimu ir triskart per savaitę tiriamų šlapimo mėginių, neigiamų kitiems (ne tyrimo metu skiriamais) opioidams procentine dalimi, buprenorfinas buvo veiksmingesnis už mažas kontrolinio vaistinio preparato dozes, išlaikant gydymą heroiną vartojantiems narkomanams ir sumažinant opioidų vartojimą gydymo metu. 8 mg paros dozėmis vartojamo buprenorfino veiksmingumas buvo panašus į vidutinio aktyvumo kontrolinio vaistinio preparato dozę, bet ekvivalentiškumas nebuvo įrodytas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Zubsolv paprastai suyra per 40 sekundžių, bet gali prireikti 5–10 minučių, kol pacientas pajus, kad tabletė visiškai dingo iš burnos.

Zubsolv poliežuvinių tablečių biologinis prieinamumas didesnis nei įprastų poliežuvinių tablečių. Todėl skirtingų preparatų dozė miligramais gali skirtis. Zubsolv negalima naudoti pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais.

Atliekant palyginamuosius biologinio prieinamumo tyrimus, Zubsolv 11,4/2,9 mg pasižymėjo lygiaverte

buprenorfino ekspozicija kaip ir 16/4 mg (2 x 8/2 mg) buprenorfino / naloksono, vartojamų įprastų poliežuvinų tablečių forma, tačiau Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg pasižymėjo 20 % mažesne buprenorfino ekspozicija už 2 x 2/0,5 mg buprenorfino / naloksono, vartojamų įprastų poliežuvinų tablečių forma. Naloksono ekspozicija neviršijo jokios tirtos dozės Zubsolv ekspozicijos.

Buprenorfinas

Absorbcija

Pavartojus buprenorfiną per burną, plonosiose žarnose ir kepenyse pirminio metabolizmo metu įvyksta buprenorfino N-dealkilinimas ir konjugacija su gliukurono rūgštimi. Todėl šio vaistinio preparato vartojimas per burną nėra tinkamas.

Yra nedidelių trijų mažesnių stiprumų formų (2,9/0,71 mg, 1,4/0,36 mg ir 0,7/0,18 mg) buprenorfino dozės proporcingumo ekspozicijos rodiklių nukrypimų bei nukrypimų nuo griežto sudėties proporcingumo, palyginti su trimis didesnio stiprumo formomis. Todėl vietoje bet kurios iš trijų didesnių Zubsolv dozės farmacinių formų negalima vartoti kartotinių trijų mažesnių Zubsolv dozės farmacinių formų.

Pavartojus preparato po liežuvio, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro praėjus apytiksliai 90 minučių. Didinant po liežuvio vartojamo buprenorfino / naloksono dozę, buprenorfino kiekis kraujo plazmoje didėjo. Buprenorfino C_{max} ir AUC didėja didinant dozę, tačiau didėja mažiau, negu didinama dozė (didėjimas nėra proporcingas dozei).

Pasiskirstymas

Po absorbcijos vyksta greitas buprenorfino pasiskirstymas (pusinio pasiskirstymo laikas yra nuo 2 iki 5 valandų).

Buprenorfinas yra labai lipofiliškas, todėl greitai prasiskverbia pro kraujo ir smegenų barjerą. Maždaug 96 % buprenorfino jungiasi su baltymais, pirmiausia su alfa ir beta globuliniu.

Biotransformacija

Buprenorfinas daugiausia metabolizuojamas kepenų mikrosominiam CYP3A4 vykdant N-dealkilinimą. Pirminė molekulė ir pagrindinis dealkilintas metabolitas norbuprenorfinas toliau gliukuronidinami. Norbuprenorfinas prisijungia prie opioidų receptorių *in vitro*, tačiau nežinoma, ar norbuprenorfinas prisideda prie bendro buprenorfino / naloksono poveikio.

Eliminacija

Buprenorfino pašalinimas yra bi- ar tri-eksponentinis, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 32 valandos.

Buprenorfinas pašalinama su išmatomis (~70 %), su tulžimi išsiskyrusių konjuguotų su gliukurono rūgštimi metabolitų pavidalu, kita dalis (~30 %) išskiriama su šlapimu.

Naloksonas

Absorbcija

Vartojant buprenorfiną / naloksoną po liežuvio, naloksono koncentracija kraujo plazmoje yra maža ir greitai mažėja. Didžiausia vidutinė naloksono koncentracija plazmoje buvo per maža, kad būtų galima įvertinti proporcingumą dozei. Nenustatyta, kad naloksonas veiktų buprenorfino farmakokinetiką.

Pasiskirstymas

Maždaug 45 % naloksono jungiasi su baltymais, pirmiausia su albuminu.

Biotransformacija

Naloksonas metabolizuojamas kepenyse, pirmiausiai vykstant konjugacijai su gliukuronidais, ir išskiriamas su šlapimu. Naloksonas tiesiogiai gliukuronidinamas į naloksono 3-gliukuronidą, taip pat jį veikia N-dealkilinimas ir 6-okso grupės redukcija.

Eliminacija

Naloksonas išsiskiria su šlapimu, vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra nuo 0,9 iki 9 valandų.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką senyvų pacientų organizme nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Eliminacija per inkstus turi santykinai mažą poveikį (~30 %) bendram buprenorfino / naloksono klirensui. Dozės atsižvelgiant į inkstų funkciją keisti nereikia, tačiau rekomenduojama būti atsargiems skiriant vaistinį preparatą žmonėms, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka buprenorfino ir naloksono farmakokinetikai buvo ištirta tyrimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu.

2 lentelėje pateikiami klinikinio tyrimo, kuriame nustatyta vienkartinės buprenorfino / naloksono poliežuvinės tabletės dozės ekspozicija sveikiems tiriamiesiems ir tiriamiesiems, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, rezultatai.

2 lentelė. Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka buprenorfino ir naloksono farmakokinetikos rodikliams, pavartojus vaistinio preparato (lyginant su sveikais asmenimis)

Farmakokinetikos parametras	Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė A) (n = 9)	Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė BA) (n = 8)	Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė C) (n = 8)
Buprenorfinas			
C _{max}	Padidėjo 1,2 karto	Padidėjo 1,1 karto	Padidėjo 1,7 karto
AUC _{paskutinis}	Panašus į kontrolinės grupės	Padidėjo 1,6 karto	Padidėjo 2,8 karto
Naloksonas			
C _{max}	Panašus į kontrolinės grupės	Padidėjo 2,7 karto	Padidėjo 11,3 karto
AUC _{paskutinis}	Sumažėjo 0,2 karto	Padidėjo 3,2 karto	Padidėjo 14,0 kartų

Apibendrinant, buprenorfino ekspozicija kraujo plazmoje pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, padidėjo apie 3 kartus, o naloksono – 14 kartų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų su gyvūnais metu tirtas buprenorfino ir naloksono derinio ūminis toksinis ir toksinis kartotinių dozių (žiurkėms iki 90 dienų) poveikis. Sinergetinio toksinio poveikio sustiprėjimo nestebėta. Nepageidaujamas poveikis buvo susijęs su žinomu opioidinių agonistų ir (ar) antagonistų farmakologiniu poveikiu.

Buprenorfino hidrochlorido ir naloksono hidrochlorido (4:1) derinys nesukėlė mutacijų atliekant bakterijų mutacijų tyrimą (Ames tyrimą) ir nesukėlė klastogeninio poveikio atliekant *in vitro* citogenetinį tyrimą su

žmogaus limfocitais ar intraveninį mikrobranduolių tyrimą su žiurkėmis.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai, žiurkėms sugirdant buprenorfino ir naloksono (santykiu 1:1), parodė, kad žiurkių embrionai žūdavo vartojant bet kokią dozę (pasireikšdavo toksinis poveikis patelei). Mažiausia tyrimams naudota buprenorfino dozė atitiko didžiausios terapinės dozės (apskaičiuotos mg/m²) žmogui sukeliama ekspoziciją, o naloksono dozė atitiko 5 kartus didesnę negu didžiausios terapinės dozės žmogui sukeliama ekspoziciją. Vartojant patelei toksiškas dozes, toksinio poveikio triušių vystymuisi nestebėta. Be to, nestebėta teratogeninio poveikio nei žiurkėms, nei triušiams. Perinatalinių ir postnatalinių tyrimų su buprenorfinu / naloksonu neatlikta, tačiau žiurkių patelėms, gestacijos ir laktacijos laikotarpiu vartojant dideles buprenorfino dozes, pasunkėjo jauniklių atsivedimas (galbūt dėl slopinančio buprenorfino poveikio), buvo didelis atsivestų žiurkių jauniklių mirštamumas ir nežymus kai kurių neurologinių funkcijų vystymosi sulėtėjimas (vertinant paviršiaus atitraukimo refleksą ir reagavimą į išgąsdinimą).

Buprenorfiną / naloksoną duodant su maistu žiurkėms 500 ppm (milioninių masės dalių) ar didesnėmis dozėmis sumažėjo vaisingumas (apvaisinimo dažnis). 100 ppm dozė maiste (apskaičiuota buprenorfino ekspozicija maždaug 2,4 karto didesnė negu ekspozicija žmogaus, vartojančio 17,2 mg buprenorfino / naloksono, organizme, remiantis AUC; naloksono koncentracija kraujo plazmoje buvo mažesnė negu nustatoma mažiausia riba žiurkėms) neturėjo neigiamo poveikio patelių vaisingumui.

Buprenorfino / naloksono kancerogeninio poveikio tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis, vartojant 7 mg/kg, 30 mg/kg ir 120 mg/kg paros dozes, kurioms esant ekspozicija buvo 3–75 kartų didesnė nei ekvivalentiškos Zubsolv žmogaus po liežuviu vartojamos 11,4 mg buprenorfino paros dozės, skaičiuojant mg/m². Visų dozių grupėse statistiškai reikšmingai padaugėjo gerybinės sėklidžių intersticinių (Leydig'o) ląstelių adenomos atvejų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Citrinų rūgštis (E330)
Natrio citratas (E331)
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Sukralozė
Levomentolis
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio stearilfumaratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

0,7 mg/0,18 mg

2 metai

1,4 mg/0,36 mg

4 metai

2,9 mg/0,71 mg

3 metai

5,7 mg/1,4 mg

4 metai

8,6 mg/2,1 mg

4 metai

11,4 mg/2,9 mg

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/oPA/Al/PVC//Al/PET/popieriaus vaikų sunkiai atidaromų lizdinių plokštelių kortelės.

Pakuotės dydis: 7, 28 arba 30 poliežuvinų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a planta

08039 Barcelona

Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. lapkričio 10 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. liepos 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

0,7 mg/0,18 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 0,7 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,18 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

7 poliežuvinės tabletės
28 poliežuvinės tabletės
30 poliežuvinių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po liežuviu.
Negalima nuryti.
Laikyti tabletę po liežuviu, kol ištirps.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfinopreparatais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1233/001 – 30 poliežuvinų tablečių

EU/1/17/1233/007 – 7 poliežuvinės tabletės

EU/1/17/1233/008 – 28 poliežuvinės tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

0,7 mg/0,18 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Lenkti čia
Nuplėšti čia

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

1,4 mg/0,36 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 1,4 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,36 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

7 poliežuvinės tabletės
28 poliežuvinės tabletės
30 poliežuvinių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po liežuviu.
Negalima nuryti.
Laikyti tabletę po liežuviu, kol ištirps.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1233/002 – 30 poliežuvinų tablečių

EU/1/17/1233/009 – 7 poliežuvinės tabletės

EU/1/17/1233/010 – 28 poliežuvinės tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

1,4 mg/0,36 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Lenkti čia
Nuplėšti čia

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

2,9 mg/0,71 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 2,9 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,71 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

7 poliežuvinės tabletės
28 poliežuvinės tabletės
30 poliežuvinių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po liežuviu.
Negalima nuryti.
Laikyti tabletę po liežuviu, kol ištirps.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1233/003 – 30 poliežuvinų tablečių

EU/1/17/1233/011 – 7 poliežuvinės tabletės

EU/1/17/1233/012 – 28 poliežuvinės tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

2,9 mg/0,71 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Lenkti čia
Nuplėšti čia

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

5,7 mg/1,4 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 5,7 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 1,4 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

7 poliežuvinės tabletės
28 poliežuvinės tabletės
30 poliežuvinių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po liežuviu.
Negalima nuryti.
Laikyti tabletę po liežuviu, kol ištirps.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1233/004 – 30 poliežuvinų tablečių

EU/1/17/1233/013 – 7 poliežuvinės tabletės

EU/1/17/1233/014 – 28 poliežuvinės tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

5,7 mg/1,4 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Lenkti čia
Nuplėšti čia

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

8,6 mg/2,1 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 8,6 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 2,1 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

7 poliežuvinės tabletės
28 poliežuvinės tabletės
30 poliežuvinių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po liežuviu.
Negalima nuryti.
Laikyti tabletę po liežuviu, kol ištirps.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1233/005 – 30 poliežuvinų tablečių
EU/1/17/1233/015 – 7 poliežuvinės tabletės
EU/1/17/1233/016 – 28 poliežuvinės tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

8,6 mg/2,1 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Lenkti čia
Nuplėšti čia

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

11,4 mg/2,9 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 11,4 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 2,9 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Poliežuvinė tabletė

7 poliežuvinės tabletės
28 poliežuvinės tabletės
30 poliežuvinių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti po liežuviu.
Negalima nuryti.
Laikyti tabletę po liežuviu, kol ištirps.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Zubsolv negali būti vartojamas pakaitomis su kitais buprenorfino preparatais.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1233/006 – 30 poliežuvinų tablečių

EU/1/17/1233/017 – 7 poliežuvinės tabletės

EU/1/17/1233/018 – 28 poliežuvinės tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

11,4 mg/2,9 mg STIPRUMO PAKUOTĖS PO 7, 28 IR 30 TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Lenkti čia
Nuplėšti čia

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinės tabletės
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinės tabletės
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinės tabletės
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinės tabletės
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinės tabletės
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinės tabletės
buprenorfinas / naloksonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zubsolv ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zubsolv
3. Kaip vartoti Zubsolv
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zubsolv
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zubsolv ir kam jis vartojamas

Zubsolv sudėtyje yra veikliųjų medžiagų buprenorfino ir naloksono. Zubsolv vartojamas gydyti pacientus, priklausomus nuo opioidų (narkotikų), pvz., heroino ar morfino, kurie sutiko gydytis nuo savo priklausomybės. Zubsolv vartojamas suaugusiems ir vyresniems kaip 15 metų amžiaus paaugliams, kuriems jau yra taikomos medicininės, socialinės ir psichologinės priemonės.

Kaip veikia Zubsolv

Tabletėje yra buprenorfino, kuris gydo priklausomybę nuo opioidų (narkotikų). Joje taip pat yra naloksono, vartojamo norint atpratinti nuo piktnaudžiavimo šiuo vaistu švirkščiant į veną.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zubsolv

Zubsolv vartoti negalima:

- jeigu yra alergija buprenorfinui, naloksonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu yra **sunkių kvėpavimo sutrikimų**,
- jeigu yra **sunkių kepenų sutrikimų**,
- jeigu Jums yra alkoholinė intoksikacija arba alkoholio sukeltas drebulys, prakaitavimas, nerimas, minčių susipainiojimas ar haliucinacijos,
- jeigu vartojate naltreksoną ar nalmefeną priklausomybės nuo alkoholio ar opioidų gydymui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

• Netinkamas vartojimas, piktnaudžiavimas ir vartojimo nurodymų nesilaikymas

Jei Zubsolv vartojamas netinkamai (švirkščiant į veną), galimi sunkios infekcijos atvejai, kurie gali baigtis

mirtimi.

Kai kurie žmonės, piktnaudžiaujantys receptiniais vaistais, gali norėti šį vaistą pasisavinti, todėl jį reikia laikyti saugioje vietoje, kad jo nepavogtų (žr. 5 skyrių). Draudžiama duoti šio vaisto kam nors kitam. Jis gali sukelti mirtį arba kitaip pakenkti.

- **Kvėpavimo sutrikimai** (taip pat žr. „Zubsolv vartoti negalima“ anksčiau)

Kai kurie žmonės mirė dėl kvėpavimo nepakankamumo (nesugebėjimo kvėpuoti), nes jie piktnaudžiavo šiuo vaistu arba jį vartojo kartu su kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais preparatais, pvz., alkoholiu, benzodiazepiniais (raminamaisiais) ar kitais opioidais.

Šis vaistas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, turintiems kvėpavimo sutrikimų.

Šis vaistas gali sukelti sunkų, galimai mirtiną, kvėpavimo slopinimą (slopina gebėjimą kvėpuoti) vaikams ar priklausomybės opioidams neturintiems žmonėms, netyčia ar tyčia jo pavartojusiems.

- **Mieguistumas**

Šis vaistas gali sukelti mieguistumą, ypač jei vartojamas kartu su alkoholiu ar centrinę nervų sistemą slopinančiais preparatais (pvz., trankvilizantais, raminaisiais, migdomaisiais).

- **Priklausomybė**

Šis vaistas gali sukelti priklausomybę.

- **Kepenų pažeidimas**

Buvo pranešta apie kepenų pažeidimo atvejus pavartojus buprenorfino / naloksono, ypač kai vaistu buvo piktnaudžiaujama. Taip gali nutikti ir dėl virusinių infekcijų (lėtinio hepatito C), piktnaudžiavimo alkoholiu, anoreksijos ar kitų vaistų, galinčių pažeisti kepenis, vartojimo (žr. 4 skyrių). Siekdamas stebėti Jūsų kepenų būklę, gydytojas gali nurodyti reguliariai atlikti kraujo tyrimus. **Prieš pradėdami vartoti Zubsolv, pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra bet kokių kepenų sutrikimų.**

- **Abstinencijos simptomai**

Šis vaistas gali sukelti abstinencijos simptomus, jei jį vartosite praėjus mažiau negu šešioms valandoms po trumpalaikio veikimo opioido (pvz., morfino, heroino) ar mažiau negu 24 valandoms po ilgalaikio veikimo opioido (pvz., metadono) vartojimo.

Zubsolv gali sukelti abstinencijos simptomus, jei jo vartojimą nutrauksite staiga.

- **Kraujospūdis**

Vartojant šį vaistą gali staiga sumažėti kraujospūdis, todėl greitai atsistoję iš gulimos ar sėdimos padėties galite pajusti svaigulį.

- **Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai**

Zubsolv gali sukelti su miegu susijusius kvėpavimo sutrikimus, tokius kaip miego apnėja (kvėpavimo pauzės miego metu), ir su miegu susijusią hipoksemiją (mažas deguonies kiekis kraujyje). Simptomai gali būti kvėpavimo pauzės miego metu, prabudimas naktį dėl dusulio, miego palaikymo sunkumai ar per didelis mieguistumas dienos metu. Jei Jūs ar kitas asmuo pastebite šiuos simptomus, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę.

- **Vaikams ir paaugliams**

Jeigu esate jaunesni kaip 18 metų, gydytojas gali Jus atidžiau stebėti. Jaunesniems kaip 15 metų asmenims šio vaisto vartoti negalima.

- **Nesusijusių ligų diagnozavimas**

Šis vaistas gali slopinti skausmo simptomus, galinčius padėti diagnozuoti kai kurias ligas. Jei Jūs vartojate šį vaistą, nepamirškite apie tai pasakyti savo gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zubsolv, jeigu:

- jums nustatyta depresija arba kitos ligos, kurios gydomos antidepresantais.

Šiuos vaistus vartojant kartu su Zubsolv, gali pasireikšti serotonino sindromas – būklė, kuri gali kelti grėsmę gyvybei (žr. skyrių „Kiti vaistai ir Zubsolv“),

- sergate inkstų liga,
- neseniai patyrėte galvos traumą ar sirgote galvos smegenų liga,
- yra sumažėjęs kraujospūdis, padidėjusi prostata arba šlapinimosi sunkumų dėl šlaplės susiaurėjimo,
- yra susilpnėjusi skydliaukės veikla (tai gali sukelti nuovargį ar kūno svorio didėjimą),
- yra susilpnėjusi antinksčių veikla (pvz., sergate Adisono liga),
- yra tulžies sistemos (pvz., tulžies pūslės, tulžies latakų) sutrikimų,
- esate senyvo amžiaus,
- esate nusilpę.

Kiti vaistai ir Zubsolv

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurie kiti vaistai gali sustiprinti šalutinį Zubsolv poveikį ir kartais sukelti labai sunkių reakcijų.

Vartodami Zubsolv, nepasitarę su gydytoju negerkite jokių kitų vaistų, ypač:

- antidepresantų, kaip antai **moklobemido, tranilcipromino, citalopramo, escitalopramo, fluoksetino, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, duloksetino, venlafaksino, amitriptilino, doksepino arba trimipramino**. Šie vaistai gali sąveikauti su Zubsolv ir Jums gali pasireikšti tokie simptomai, kaip nevalingas, ritmiškas raumenų, įskaitant raumenis, kurie kontroliuoja akių judesius, susitraukinėjimas, sujaudinimas, haliucinacijos, koma, gausus prakaitavimas, tremoras, pernelyg sustiprėję refleksai, padidėjęs raumenų tonusas, virš 38 °C pakilusi kūno temperatūra. Pajutus tokius simptomus, reikia kreiptis į gydytoją;
- **naltreksono ir nalmefeno** (vaistų, vartojamų priklausomybėms gydyti), nes jie gali panaikinti Zubsolv gydomąjį poveikį. Šių vaistų negalima vartoti tuo pat metu su Zubsolv, nes galite patirti ūminį ilgalaikės ir stiprios opioidų abstinencijos simptomų priepuolį;
- **benzodiazepinų** (vartojamų nerimo ir miego sutrikimams gydyti), tokių kaip diazepamas, temazepamas, alprazolamas. Kartu vartojant Zubsolv ir raminamuosius vaistus, tokius kaip benzodiazepinai ar panašūs vaistai, padidėja mieguistumo, pasunkėjusio kvėpavimo (kvėpavimo slopinimo), komos rizika ir gali kilti pavojus gyvybei. Dėl šios priežasties vartojimą kartu reikia apsvarstyti tik tada, kai nėra kitų gydymo variantų. Tačiau jei gydytojas skiria Zubsolv kartu su raminamaisiais vaistais, gydytojas turi apriboti kartu vartojamo vaisto dozę ir gydymo trukmę. Pasakykite gydytojui apie visus raminamuosius vaistus, kuriuos vartojate, ir atidžiai laikykitės gydytojo dozių rekomendacijų. Gali būti naudinga informuoti draugus ar giminaičius, kad jie žinotų apie pirmiau išvardytus požymius ir simptomus. Pajutę tokius simptomus, kreipkitės į gydytoją;
- gabapentino arba pregabalino epilepsijai arba nervų sutrikimų sukeltam skausmui (neuropatiniam skausmui) gydyti;
- **kitų vaistų, kurie gali sukelti mieguistumą** ir kurie vartojami tokioms būklėms kaip nerimas, nemiga, traukuliai, skausmas ir kiti psichikos sutrikimai, gydyti. Šie vaistai sumažina budrumą, todėl gali būti pavojinga vairuoti ar valdyti mechanizmus. Taip pat jie gali slopinti centrinę nervų sistemą (toks poveikis yra labai sunkus). Minėtų vaistų pavyzdžiai nurodyti toliau:
 - kiti vaistai, kurių sudėtyje yra opioidų, tokių kaip metadonas, tam tikri skausmą malšinantys ir kosulį slopinantys vaistai,
 - kai kurie antidepresantai (vartojami depresijai gydyti), tokie kaip izokarboksazidas, fenelzinas, selegilinas, tranilciprominas, valproatas ir monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI), kurie gali sustiprinti šio vaisto poveikį,
 - slopinamąjį poveikį sukeliantys H₁ receptorių antagonistai (vartojami alerginėms reakcijoms gydyti), tokie kaip difenhidraminas ir chlorfenaminas,
 - barbitūratai (vartojami miegui pagerinti ar slopinimui), tokie kaip fenobarbitalis, sekobarbitalis,
 - trankvilantai (vartojami miegui pagerinti ar slopinimui), tokie kaip chloralio hidratas;
 - klonidinas (vartojamas padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti) ir panašūs vaistiniai preparatai, kurie gali pailginti šio vaisto veikimą;
- antiretrovirusiniai vaistai (vartojami ŽIV gydyti), tokie kaip ritonaviras, nelfinaviras, indinaviras, gali sustiprinti šio vaisto veikimą;
- kai kurie priešgrybeliniai vaistai (vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti), tokie kaip ketokonazolas, itraconazolas, ir tam tikri antibiotikai gali pailginti šio vaisto veikimą;

- kai kurie vaistai gali sumažinti Zubsolv poveikį. Tarp jų yra vaistai, vartojami epilepsijai gydyti (tokie kaip karbamazepinas ir fenitoinas), taip pat vaistai, vartojami tuberkuliozei gydyti (rifampicinas).

Zubsolv vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Alkoholis, vartojamas kartu su Zubsolv, gali sustiprinti mieguistumą ir padidinti kvėpavimo nepakankamumo riziką. **Nevartokite Zubsolv kartu su alkoholiu.** Jūs neturite ryti ar valgyti bei gerti bet kokio gėrimo, kol tabletė nėra iki galo ištirpusi.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Su Zubsolv vartojimu susijusi rizika nėščioms moterims nežinoma. Pasakykite gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Gydytojas nuspręs, ar toliau tęsti gydymą kitais vaistais.

Vartojami nėštumo metu, ypač vėlyvuojų jo laikotarpiu, tokie vaistai kaip Zubsolv gali sukelti naujagimio abstinencijos simptomus, tarp jų ir kvėpavimo sutrikimus. Tai gali pasireikšti per kelias dienas po gimimo.

Vartodama šį vaistą nežindykite kūdikio, nes Zubsolv patenka į motinos pieną.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zubsolv gali sukelti mieguistumą, galvos svaigimą arba sutrikdyti Jūsų mąstymą. Tai dažniau gali pasireikšti pirmosiomis gydymo savaitėmis, kada yra keičiama dozė, bet taip pat gali pasireikšti, jei kartu su Zubsolv vartojate alkoholį ar kitus raminamuosius vaistus. Nevairuokite, nenaudokite įrankių, nevaldykite mechanizmų ar nesiimkite kitų galinčių sukelti pavojų veiksmų, kol nežinote, kaip Jus veikia šis vaistas.

Zubsolv sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zubsolv

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą paskiria ir prižiūri gydytojai, turintys patirties gydant priklausomybę nuo narkotikų.

Jūsų gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę. Gydymo metu gydytojas, atsižvelgdamas į Jūsų reakciją į vaistą, dozę gali koreguoti.

Gydymo pradžia

Rekomenduojama pradinė paros dozė suaugusiems ir vyresniems kaip 15 metų paaugliams yra:

- viena Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg tabletė kiekvieną dieną arba
- viena Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg tabletė kiekvieną dieną.

Papildomai dar viena Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg arba 2,9 mg/0,71 mg tabletė gali būti paskirta 1-ąją dieną, priklausomai nuo Jūsų poreikių.

Jūsų gydytojas gali skirti ir kitų stiprumų vaisto, jis nuspręs, koks gydymas Jums geriausias. Gali būti skiriamas skirtingo stiprumo tablečių derinys, tačiau Jūsų paros dozė neturi viršyti 17,2 mg buprenorfino.

Prieš pavartojant pirmąją Zubsolv dozę, turi būti aiškūs abstinencijos simptomai. Gydytojas nustatys, kada Jūs būsite tinkami pavartoti pirmąją Zubsolv dozę.

- Gydymo Zubsolv pradžia, esant priklausomybei nuo heroino:
Jei esate priklausomi nuo heroino ar kito trumpalaikio veikimo opioido, pirmąją Zubsolv dozę

turite suvartoti tada, kai pasireiškia abstinencijos simptomai, bet ne anksčiau, kaip praėjus 6 valandoms po paskutinio opioidų pavartojimo.

- Gydymo Zubsolv pradžia, esant priklausomybei nuo metadono:
Jei vartojate metadoną ar ilgalaikio poveikio opioidą, prieš pradėdant gydymą Zubsolv, metadono dozė būtų geriausia sumažinti iki mažesnės kaip 30 mg per parą. Pirmoji Zubsolv dozė turi būti suvartota tik tuomet, kai pasireiškia abstinencijos požymiai, bet praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po to, kai paskutinį kartą pavartotas metadonas.

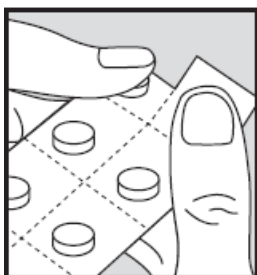
Zubsolv vartojimas

- Gydytojo paskirtą dozę vartokite kartą per parą.
- Išimkite tabletę, kaip aprašyta toliau. Lizdinę plokštelę atidarykite prieš pat suvartodami dozę. Niekada jos neatidarykite iš anksto, nes tabletė jautri drėgmei.
- Padėkite tabletes po liežuviu.
- Laikykite tabletes po liežuviu tol, kol jos visiškai ištirps.
- Tablečių nekramtykite, nerykite, priešingu atveju vaistai neveiks ir gali pasireikšti abstinencijos simptomai.
- Nevartokite jokio maisto ar gėrimų iki tol, kol tabletės visiškai ištirps. Galbūt pastebėsite, kad didžioji tabletės dalis ištirpsta per 40 sekundžių, bet gali prireikti 5–10 minučių, kol visa tabletė dings iš burnos.

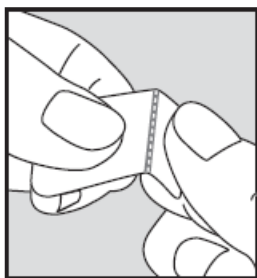
Kaip išimti tabletę iš lizdinės plokštelės



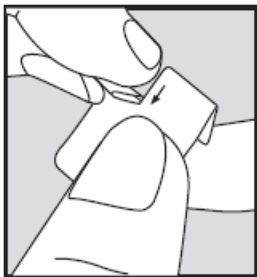
1. Nespauskite tabletės per foliją.



2. Atplėškite vieną lizdinės plokštelės lizdą, plėšdami pagal pramuštų skylių liniją.



3. Sulenkite pakuotę išilgai punktyrinės linijos.



4. Plėškite rodyklės kryptimi. Jei lizdinė plokštelė pažeista, išmeskite tabletę.

Dozės koregavimas ir palaikomasis gydymas

Jūsų gydytojas gali padidinti Zubsolv dozę, priklausomai nuo Jūsų poreikių. Jei Jums atrodo, jog Zubsolv poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku. Didžiausia paros dozė yra 17,2 mg.

Kai būklė pakankamai stabilizuojasi, galite sutarti su gydytoju palaipsniui mažinti dozę iki mažesnės palaikomosios dozės.

Gydymo nutraukimas

Jokiu būdu nekeiskite ir nenutraukite paskirto gydymo nepasitarę su gydytoju.

Priklausomai nuo Jūsų būklės, Zubsolv dozė gali toliau būti mažinama, atidžiai stebint gydytojui, kol galų gale vaisto skyrimas gali visai būti nutrauktas.

Ką daryti pavartojus per didelę Zubsolv dozę

Jei šio vaisto Jūs pavartojote ar kas nors kitas pavartojo per daug, turite nedelsiant vykti ar būti pristatytas į skubiosios pagalbos centrą arba ligoninę atitinkamam gydymui, nes Zubsolv **perdozavimas** gali sukelti sunkius ir gyvybei pavojingus kvėpavimo sutrikimus.

Perdozavimo simptomai gali pasireikšti lėtesniu ir silpnesniu nei įprastai kvėpavimu, didesniu nei įprastai mieguistumu, vyzdžių susitraukimu, sumažėjusiu kraujospūdžiu, pykinimu, vėmimu ir (arba) neaiškia kalba.

Pamiršus pavartoti Zubsolv

Jei praleidote dozę, nedelsdami apie tai praneškite gydytojui.

Nustojus vartoti Zubsolv

Jokiu būdu nekeiskite ir nenutraukite paskirto gydymo nepasitarę su gydytoju. **Staigiai nutraukus gydymą gali atsirasti abstinencijos simptomų.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui ar kreipkitės į skubiosios pagalbos skyrių, jei Jums pasireiškė toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis:

- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis sukelti sunkumą ryti ar kvėpuoti, sunkus dilgėlinis bėrimas. Tai gali būti gyvybei pavojingos alerginės reakcijos požymiai;
- jaučiatės mieguistas, nekoordinuojate judesių, matomas vaizdas yra neaiškus, neaiškiai kalbate, negalite aiškiai mąstyti arba kvėpavimas tampa daug lėtesnis nei įprasta;
- stiprus nuovargis, niežėjimas bei odos ir akių pageltimas. Tai gali būti kepenų pažeidimo simptomai;
- matote ar girdite nesamus dalykus (haliucinacijos).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nemiga (nesugebėjimas užmigti),
- galvos skausmas,
- vidurių užkietėjimas, pykinimas,
- per smarkus prakaitavimas,
- vaisto vartojimo nutraukimo sindromas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- į gripą panašūs simptomai, infekcija, gerklės skausmas ir skausmas ryjant, sloga,
- nerimas, depresija, sumažėjęs lytinis potraukis, nervingumas, neįprastos mintys,
- migrena, svaigulys, alpulys, raumenų tonuso padidėjimas, dilgčiojimas, mieguistumas,
- padidėjęs ašarojimas ar kitas ašarų išskyrimo sutrikimas, neryškus matymas,
- kraujospūdžio padidėjimas, paraudimas,
- sustiprėjęs kosulys,
- pilvo skausmas, skrandžio veiklos sutrikimas ar kitoks nemalonus pojūtis skrandžio srityje, viduriavimas, vidurių pūtimas, vėmimas,
- išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė,
- nugaros skausmas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, kojų mėšlungis (raumenų spazmas),
- pokyčiai šlapime;
- erekcijos pasiekimo ar palaikymo sutrikimas,
- silpnumas, krūtinės skausmas, šaltkrėtis, karščiavimas, bendras negalavimas, skausmas, patinimas (plaštakų ir pėdų),
- sutrikusi kepenų veikla, kūno svorio mažėjimas,
- atsitiktinis susižeidimas, praradus budrumą ar koordinaciją.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai, patinę limfmazgiai,
- neįprasti sapnai, susijaudinimas, susidomėjimo praradimas, depersonalizacija (savęs nesuvokimas), priklausomybė nuo vaisto, pernelyg gera savijauta, priešiškus, amnezija (atminties sutrikimas), konvulsijos (traukuliai), kalbos sutrikimas, drebulys, akies uždegimas ar infekcija, susiaurėję vyzdžiai,
- dažnas ar retas širdies plakimas, miokardo infarktas (širdies smūgis), širdies plakimo pojūtis, veržimas krūtinėje,
- sumažėjęs kraujospūdis,
- astma, dusulys, žiovulys,
- burnos skausmas ir išopėjimas, liežuvio spalvos pokyčiai,
- spuogai, plaukų slinkimas, odos sausmė ir pleiskanojimas, odos mazgeliai,
- sąnarių uždegimas,
- baltymas šlapime, šlapimo takų infekcija, sunkumas šlapintis, skausmingas ar pasunkėjęs šlapinimasis, kraujas šlapime, inkstų akmenligė,
- mėnesinių ciklo sutrikimas ar su makštimi susiję negalavimai, ejakuliacijos sutrikimas,
- jautrumas karščiui ar šalčiui,
- šilumos smūgis,
- per didelis raumenų aktyvumas,
- apetito praradimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- lėtas arba apsunkintas kvėpavimas,
- dantų ėduonis,
- kepenų pažeidimas su gelta arba be jos,
- haliucinacijos,
- veido ir gerklės patinimas arba gyvybei pavojingos alerginės reakcijos,
- smegenų funkcijos silpnėjimas, kuris yra sunki kepenų ligos komplikacija,
- kraujospūdžio sumažėjimas keičiant kūno padėtį iš sėdimos ar gulimos į stovimą,
- ūminis abstinencijos sindromas, pasireiškiantis, jei vaistas pradėtas vartoti nepraėjus pakankamai laiko nuo nelegalių opioidų vartojimo,
- abstinencijos sindromas naujagimiams.

Netinkamas šio vaisto vartojimas (suleidimas) gali sukelti abstinencijos simptomus, infekcijas, kitas odos reakcijas ir galimai sunkų kepenų sutrikimą (žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės”).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zubsolv

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. **Šis vaistas gali labai pakenkti ir sukelti grėsmę gyvybei žmonėms, kurie jį gali pavartoti netyčia arba tyčia, kai jis nebuvo jiems paskirtas.**

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Žmonės, piktnaudžiaujantys receptiniais vaistais, gali norėti pasisavinti Zubsolv. Norėdami apsaugoti nuo vagysčių, vaistą laikykite saugioje vietoje.

Lizdines plokšteles laikykite saugioje vietoje.

Neatplėškite lizdinės plokštelės iš anksto.

Nevartokite šio vaisto matant vaikams.

Netyčia nurijus vaistą arba manant, kad jį nurijo kitas asmuo, būtina nedelsiant kreiptis į skubiosios medicinos pagalbos skyrių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zubsolv sudėtis

Veikliosios medžiagos yra buprenorfinas ir naloksonas.

Kiekvienoje 0,7 mg/0,18 mg poliežuvinėje tabletėje yra 0,7 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,18 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Kiekvienoje 1,4 mg/0,36 mg poliežuvinėje tabletėje yra 1,4 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,36 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Kiekvienoje 2,9 mg/0,71 mg poliežuvinėje tabletėje yra 2,9 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 0,71 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Kiekvienoje 5,7 mg/1,4 mg poliežuvinėje tabletėje yra 5,7 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 1,4 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Kiekvienoje 8,6 mg/2,1 mg poliežuvinėje tabletėje yra 8,6 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir

2,1 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Kiekvienoje 11,4 mg/2,9 mg poliežuvinėje tabletėje yra 11,4 mg buprenorfino (hidrochlorido pavidalu) ir 2,9 mg naloksono (hidrochlorido dihidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra manitolis, citrinų rūgštis, natrio citratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, sukralozė, levomentolis, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir natrio stearilfumaratas (žr. 2 skyriuje „Zubsolv sudėtyje yra natrio“).

Zubsolv išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zubsolv yra tiekiamas šešių skirtingų stiprumų, jos skiriasi forma ir įspaustu įrašu:

Zubsolv tabletės stiprumas (buprenorfinas / naloksonas)	Zubsolv tabletės aprašymas	Ant Zubsolv tabletės įspaustas įrašas	Išvaizda
0,7 mg / 0,18 mg	Balta arba beveik balta, ovali, 6,8 mm ilgio ir 4,0 mm pločio tabletė	„.7“ vienoje pusėje	
1,4 mg / 0,36 mg	Balta arba beveik balta, trikampė tabletė, kurios pagrindas 7,2 mm, o	„1.4“ vienoje pusėje	
2,9 mg / 0,71 mg	Balta arba beveik balta, D formos, 7,3 mm aukščio ir 5,65 mm pločio tabletė	„2.9“ vienoje pusėje	
5,7 mg / 1,4 mg	Balta arba beveik balta, apvali 7 mm skersmens tabletė	„5.7“ vienoje pusėje	
8,6 mg / 2,1 mg	Balta arba beveik balta, deimanto formos, 9,5 mm ilgio ir 8,2 mm	„8.6“ vienoje pusėje	
11,4 mg / 2,9 mg	Balta arba beveik balta, kapsulės formos, 10,3 mm ilgio ir 8,2 mm pločio tabletė	„11.4“ vienoje pusėje	

Zubsolv tiekiamas lizdinėmis plokštelėmis po 7, 28 arba 30 poliežuvinių tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Švedija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.