I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg tabletes lietošanai zem mēles

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra 0,7 mg / 0,18 mg tablete lietošanai zem mēles satur 0,7 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā; *Buprenorphinum*) un 0,18 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā; *Naloxonum*).

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra 1,4 mg / 0,36 mg tablete lietošanai zem mēles satur 1,4 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā; *Buprenorphinum*) un 0,36 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā; *Naloxonum*).

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra 2,9 mg / 0,71 mg tablete lietošanai zem mēles satur 2,9 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā; *Buprenorphinum*) un 0,71 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā; *Naloxonum*).

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra 5,7 mg / 1,4 mg tablete lietošanai zem mēles satur 5,7 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā; *Buprenorphinum*) un 1,4 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā; *Naloxonum*).

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra 8,6 mg / 2,1 mg tablete lietošanai zem mēles satur 8,6 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā; *Buprenorphinum*) un 2,1 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā; *Naloxonum*).

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg tabletes lietošanai zem mēles

Katra 11,4 mg / 2,9 mg tablete lietošanai zem mēles satur 11,4 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā; *Buprenorphinum*) un 2,9 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā; *Naloxonum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete lietošanai zem mēles

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg tabletes lietošanai zem mēles

Balta līdz gandrīz balta, ovāla tablete, garums 6,8 mm un platums 4,0 mm, vienā pusē tai iespiests uzraksts „7”.

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tabletes lietošanai zem mēles

Balta līdz gandrīz balta, trīsstūra formas tablete, pamats 7,2 mm un augstums 6,9 mm, vienā pusē tai

iespiests uzraksts „1,4”.

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg tabletes lietošanai zem mēles

Balta līdz gandrīz balta, D formas tablete, augstums 7,3 mm un platums 5,65 mm, vienā pusē tai iespiests uzraksts
„2,9”.

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg tabletes lietošanai zem mēles

Balta līdz gandrīz balta, apaļa tablete, diametrs 7 mm, vienā pusē tai iespiests uzraksts „5,7”.

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg tabletes lietošanai zem mēles

Balta līdz gandrīz balta, romba formas tablete, garums 9,5 mm un platums 8,2 mm, vienā pusē tai iespiests uzraksts
„8,6”.

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg tabletes lietošanai zem mēles

Balta līdz gandrīz balta, kapsulas formas tablete, garums 10,3 mm un platums 8,2 mm, vienā pusē tai iespiests uzraksts „11,4”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aizvietotājterapija opioīdu atkarības medicīniskas, sociālas un psiholoģiskas ārstēšanas shēmas ietvaros. Naloksona komponentes uzdevums ir atturēt no ļaunprātīgas intravenozas lietošanas. Zubsolv ir paredzēts tiem pieaugušajiem un pusaudžiem no 15 gadu vecuma, kuri ir piekrituši atkarības ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanai jānotiek opioīdu atkarību ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojams ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm, jo dažādām buprenorfīnu saturošām zālēm ir atšķirīga biopieejamība. Tāpēc deva mg var atšķirties. Kad pacientam specifiskām buprenorfīnu saturošām zālēm ir noteikta atbilstoša deva, šīs zālēs nedrīkst aizvietot ar citām zālēm.

Ja pacientam tiek nomainītas buprenorfīnu vai buprenorfīnu un naloksonu saturošas zāles, iespējamās biopieejamības atšķirības dēļ var būt nepieciešams pielāgot devu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Vairāku triju mazāko Zubsolv devu lietošana, lai aizvietotu kādu no lielākajām devām (piemēram, gadījumos, kad lielākās devas kādu laiku nav pieejamas) nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro pirms lietošanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē opioīdu atkarības veids (t. i., ilgstošas vai īslaicīgas iedarbības opioīds), laiks kopš pēdējās opioīdu lietošanas reizes un opioīdu atkarības smaguma pakāpe. Lai izvairītos no zāļu atcelšanas sindroma izraisīšanas, buprenorfīns/naloksons vai buprenorfīns jāsāk lietot tikai tad, kad novērojamas objektīvas un skaidras zāļu atcelšanas pazīmes (uz ko norāda, piemēram, viegls līdz mērens zāļu atcelšanas rādītājs pēc Klīniskās opioīdu zāļu atcelšanas skalas (*Clinical Opioid Withdrawal Scale*, COWS)).

- Pacientiem ar heroīna vai īslaicīgas darbības opioīdu atkarību pirmā buprenorfīna/naloksona deva jāsaņem, kad parādās zāļu atcelšanas pazīmes, bet ne agrāk kā 6 stundas pēc pēdējās pacienta opioīdu lietošanas reizes.

- Pacientiem, kuri lieto metadonu, metadona deva jāsamazina līdz maksimālai devai 30 mg dienā, pirms viņi uzsāk buprenorfīna/naloksona terapiju. Uzsākot buprenorfīna/naloksona lietošanu, jāņem vērā metadona ilgais pussabrukšanas periods. Pirmā buprenorfīna/naloksona deva jālieto tikai tad, kad parādās zāļu atcelšanas pazīmes, bet ne agrāk kā 24 stundas pēc pēdējās pacienta metadona lietošanas reizes. Pacientiem ar metadona atkarību buprenorfīns var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus.

Devas

Terapijas uzsākšana indukcija)
Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 15 gadu vecuma ir 1,4 mg / 0,36 mg vai 2,9 mg / 0,71 mg dienā. Atkarībā no konkrētā pacienta vajadzībām pirmajā dienā var lietot Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg vai 2,9 mg / 0,71 mg papildu devu.
Uzsākot terapiju, ieteicama devas ikdienas uzraudzība, lai nodrošinātu devas pareizu novietošanu zem mēles un novērotu pacienta reakciju uz terapiju ar nolūku iegūt informāciju efektīvai devas titrēšanai atbilstoši klīniskajai iedarbībai.

Devas stabilizēšana un uzturošā terapija
Pēc ārstēšanas uzsākšanas 1. dienā pacienta deva strauji jāstabilizē līdz adekvātai uzturošai devai to titrējot, lai sasniegtu devu, kas veicina pacienta ārstēšanu un mazina opioīdu atcelšanas simptomus un ir atbilstoši pacienta klīniskā un psiholoģiskā stāvokļa atkārtotam novērtējumam. Maksimālā reizes dienas deva nedrīkst pārsniegt 17,2 mg buprenorfīna (piemēram, lietojot 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg vai 3 x 5,7 mg).
Uzturošās terapijas laikā, reaģējot uz mainīgajām pacienta vajadzībām, var būt nepieciešams periodiski atjaunot pacienta stāvokli ar jaunu uzturošo devu.

0,7 mg / 0,18 mg stiprumu paredzēts lietot, lai precīzi pielāgotu devu pacientiem, īpaši ārstēšanas sašaurināšanās laikā vai panesamības gadījumā titrēšanas laikā.

Ārsti tiek aicināti, ja iespējams, nozīmēt pa vienai tabletei vienu reizi dienā, lai samazinātu zāļu novirzīšanas risku.

Lietošana retāk nekā reizi dienā
Pēc tam, kad deva veiksmīgi stabilizēta, Zubsolv lietošanas biežumu var samazināt un katru otro dienu lietot dubultu individuāli titrēto dienas devu. Dažiem pacientiem pēc devas veiksmīgas stabilizācijas zāļu lietošanas biežumu var samazināt līdz 3 reizēm nedēļā (piemēram, pirmdienā, trešdienā un piektdienā; pirmdienā un trešdienā jālieto dubulta individuāli titrētā dienas deva, un piektdienā jālieto trīskārša individuāli titrētā dienas deva, pārējās dienās nesaņemot nevienu devu). Tomēr vienā dienā saņemtā deva nedrīkst pārsniegt 17,2 mg buprenorfīna. Šāds režīms nav piemērots pacientiem, kuriem nepieciešamā titrētā dienas deva > 5,7 mg buprenorfīna.

Medicīnisks zāļu atcelšanas sindroms
Pēc veiksmīgas stabilizācijas, ja pacients piekrīt, uzturošās terapijas devu var pakāpeniski samazināt; dažos labvēlīgos gadījumos ārstēšanu var pārtraukt. Sešu dažādu stiprumu tablešu pieejamība nodrošina individuālu devas titrēšanu un samazināšanu. Pēc medicīniskās zāļu atcelšanas sindroma pacienti ir jānovēro, ņemot vērā recidīva iespējamību.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti
Buprenorfīna/naloksona drošums un efektivitāte, lietojot par 65 gadiem vecākiem pacientiem, nav pierādīta. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā buprenorfīna/naloksona farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var atšķirties,

pacientiem ar nelielas līdz vidējas pakāpes aknu darbības traucējumiem ieteicams izrakstīt mazākas sākotnējās devas, kā arī veikt rūpīgu devas titrēšanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Buprenorfīns/naloksons ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem buprenorfīna/naloksona devas izmaiņas nav nepieciešamas. Ieteicams ievērot piesardzību, nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Buprenorfīna/naloksona drošums un efektivitāte, lietojot par 15 gadiem jaunākiem bērniem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ārstiem jābrīdina pacienti, ka vienīgais efektīvais un drošais šo zāļu lietošanas veids ir lietošana zem mēles (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tablete ir jānovieto zem mēles un jātur līdz tās pilnīgai izšķīšanai. Pacienti nedrīkst norīt, ēst vai dzert, kamēr tablete nav pilnībā izšķīdusi.

Zubsolv parasti sadalās 40 sekundēs, tomēr var būt vajadzīgas no 5 līdz 10 minūtēm, lai pacients justu pilnīgu tabletes pazušanu no mutes.

Ja nepieciešama vairāk nekā viena tablete, tās var lietot vienlaikus vai divās daļās; otrā daļa jālieto tūlīt pēc pirmās daļas izšķīšanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Smaga elpošanas nepietiekamība.
Smagi aknu darbības traucējumi.
Akūts alkoholisms vai *delirium tremens*.
Vienlaicīga opioīdu antagonistu (naltreksona, nalmefēna) lietošana alkohola vai opioīdu atkarības ārstēšanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nepareiza lietošana, ļaunprātīga lietošana un novirzīšana

Līdzīgi kā citus opioīdus, likumīgus un nelikumīgus, buprenorfīnu var lietot nepareizi vai arī ļaunprātīgi. Daži ar nepareizu un ļaunprātīgu opioīdu lietošanu saistīti riski ietver pārdozēšanu, ar asinīm pārnesamu vīrusu, kā arī lokālu un sistēmisku infekciju izplatīšanu, elpošanas nomākumu un aknu bojājumus. Ja buprenorfīnu lieto persona, kam tas nav izrakstīts, pastāv risks, ka jaunām personām veidojas atkarība no narkotikām, kuras buprenorfīnu lieto kā primārās narkotikas, un tas var notikt, ja pacients, kam šīs zāles izrakstītas, tās izplata nelikumīgai lietošanai vai ja zāles nav aizsargātas pret zādzību.

Nepietiekama ārstēšana ar buprenorfīnu/naloksonu var veicināt, ka pacients zāles nepareizi lieto, kas var izraisīt pārdozēšanu vai ārstēšanas pārtraukšanu. Nesaņemot pietiekamu buprenorfīna/naloksona devu, pacients var censties novērst nekontrolētus zāļu atcelšanas simptomus, pašārstējoties ar opioīdiem, alkoholu vai citiem sedatīviem un miega līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem.

Lai mazinātu nepareizas, ļaunprātīgas lietošanas un novirzīšanas risku, jāievēro nepieciešamā piesardzība, izrakstot un izsniedzot buprenorfīnu, tostarp izvairoties no receptes daudzkārtējas atjaunošanas ārstēšanas sākumposmā un nosakot pacienta apsekošanas vizītes, lai to laikā veiktu pacienta vajadzībām atbilstošus klīniskus novērojumus.

Zubsolv formulā buprenorfīns kombinēts ar naloksonu, lai novērstu buprenorfīna nepareizu un

ļaunprātīgu lietošanu. Nepareiza Zubsolv intravenoza vai intranazāla lietošana ir mazāk ticama nekā viena paša buprenorfīna nepareiza lietošana, jo Zubsolv sastāvā esošais naloksons var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus personām ar heroīna, metadona vai citu opioīda agonistu atkarību.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tostarp centrālo miega apnoja (*central sleep apnoea* - CSA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CSA risku atkarībā no devas. Pacientiem, kuriem ir CSA, apsveriet iespēju samazināt kopējo opioīdu devu.

Elpošanas nomākums

Ir ziņots par vairākiem nāves gadījumiem elpošanas nomākuma dēļ, jo īpaši gadījumos, kad buprenorfīns lietots kombinācijā ar benzodiazepīniem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai arī buprenorfīns lietots, neievērojot ārsta norādījumus. Ir arī ziņots par nāves gadījumiem saistībā ar buprenorfīna lietošanu vienlaikus ar citiem CNS nomācošiem līdzekļiem, piemēram, alkoholu un citiem opioīdiem.

Ja buprenorfīns tiek ievadīts no opioīdiem atkarīgiem cilvēkiem, kuri nepanes opioīdu iedarbību, var rasties potenciāli letāls elpošanas nomākums.

Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar astmu vai elpošanas mazspēju (piemēram, hronisku obstruktīvu plaušu slimību, *cor pulmonale*, samazinātu elpošanas rezervi, hipoksiju, hiperkapniju, iepriekšēju elpošanas nomākumu vai kifoskoliozi (mugurkaula izliekumu, kas potenciāli var izraisīt elpas trūkumu)).

Netīšas vai tīšas norīšanas gadījumā buprenorfīns/naloksons var izraisīt smagu, iespējams letālu elpošanas nomākumu bērniem un personām bez atkarības problēmām. Pacienti jābrīdina par nepieciešamību glabāt blisteri drošā vietā, nekad neatvērt blisteri pirms laika, glabāt to bērniem un citiem mājsaimniecības locekļiem neaizsniedzamā vietā, kā arī nelietot šīs zāles, bērniem redzot. Nejaušas norīšanas gadījumā vai ja ir aizdomas par norīšanu, nekavējoties jāizsauc neatliekamā palīdzība.

Centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākums

Buprenorfīns/naloksons var izraisīt miegainību, jo īpaši, ja tiek lietots kopā ar alkoholu vai centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, trankvilizatoriem, sedatīviem vai miega līdzekļiem) (skatīt 4.5. un 4.7. apakšpunktu).

Risks no vienlaicīgas sedatīvu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, lietošanas

Vienlaicīga buprenorfīna/naloksona un sedatīvu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ vienlaicīga šo sedatīvo zāļu lietošana ir nozīmējama pacientiem, kuriem nav iespējamas alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums lietot buprenorfīnu/naloksonu vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā sedatīvo zāļu deva un ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam. Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Par to ir ļoti ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus, lai viņi būtu informēti par šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Lietojot Zubsolv vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem, , piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, var rasties serotonīna sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Ja lietošana vienlaicīgi ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, veģetatīvu nestabilitāti,

neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Atkarība

Buprenorfīns ir μ mi-opiātu receptora daļējs agonists, un ilgstoša tā lietošana izraisa opioīdu tipa atkarību. Pētījumi ar dzīvniekiem, kā arī klīniskā pieredze liecina, ka buprenorfīns var izraisīt atkarību, taču mazākā mērā nekā pilns agonists, piemēram, morfīns.

Nav ieteicams pēkšņi pārtraukt ārstēšanu, jo tas var izraisīt vēlīnu zāļu atcelšanas sindromu.

Hepatīts un aknu komplikācijas

Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas blakusparādību uzraudzības ziņojumos ir ziņots par akūtu aknu bojājumu gadījumiem pacientiem ar opioīdu atkarību. Patoloģiju spektrs ietver pārejošu asimptomātisku aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos un ziņojumus aknu mazspēju, aknu nekrozi, hepatorenālo sindromu, aknu encefalopātiju un nāvi. Daudzos gadījumos izraisoša un sekmējoša nozīme var būt iepriekšējiem mitohondriāliem traucējumiem (ģenētiskām saslimšanām, aknu enzīmu patoloģijām, B vai C vīrusu hepatītiem, alkoholismam, anoreksijai, vienlaicīgai citu potenciāli hepatotoksisku zāļu lietošanai) un nepārtrauktai narkotiku injicēšanai. Šie veicinošie faktori jāņem vērā pirms buprenorfīna/naloksona izrakstīšanas, kā arī ārstēšanas laikā.

Ja rodas aizdomas par aknu komplikācijām, nepieciešama sīkāka bioloģiska un etioloģiska izmeklēšana. Atkarībā no izmeklējumu rezultātiem zāļu lietošanu var piesardzīgi pārtraukt, lai izvairītos no zāļu atcelšanas simptomiem un nepieļautu atgriešanos pie narkotiku lietošanas. Ja ārstēšana tiek turpināta, rūpīgi jānovēro aknu darbība.

Opioīdu atcelšanas sindroma izraisīšana

Uzsākot ārstēšanu ar buprenorfīnu/naloksonu, ārstam jāapzinās buprenorfīna kā daļēja agonista īpašības un, ka pacientiem ar opioīdu atkarību tas var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus, jo īpaši, ja tiek ievadīts mazāk nekā 6 stundas pēc pēdējās heroīna vai cita ātras iedarbības opioīda devas vai, ja tas tiek ievadīts mazāk nekā 24 stundas pēc pēdējās metadona devas. Pārejas periodā no buprenorfīna vai metadona uz buprenorfīnu/naloksonu pacienti rūpīgi jānovēro, jo ir ziņots par zāļu atcelšanas simptomiem.Lai izvairītos no zāļu atcelšanas simptomu izraisīšanas, buprenorfīns/naloksons jāsāk lietot tikai tad, kad novērojamas objektīvas zāļu atcelšanas pazīmes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāļu atcelšanas simptomi var būt saistīti arī ar nepietiekamu devu.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksona farmakokinētiku tika izvērtēta pēcreģistrācijas pētījumā. Tā kā gan buprenorfīna, gan naloksona metabolisms pastiprināti norisinās aknās, tika novērots, ka buprenorfīna un naloksona līmenis plazmā ir augstāks pacientiem ar vidējas un smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Pacienti jānovēro, lai laikus konstatētu paātrinātās opioīdu abstinences simptomus un pazīmes, paaugstināta naloksona un/vai buprenorfīna līmeņa izraisītu toksicitāti vai pārdozēšanu.

Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams veikt sākotnējos aknu darbības testus un dokumentēt vīrusu hepatīta statusu. Pacientiem, kuriem ir pozitīva vīrusu hepatīta atrade, kuri vienlaicīgi lieto zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu) un/vai kuriem ir aknu darbības traucējumi, ir lielāks aknu bojājumu risks. Ieteicams regulāri kontrolēt aknu darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Zubsolv tabletes lietošanai zem mēles jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagu aknu mazspēju buprenorfīna/naloksona lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Izvadīšana caur nierēm var būt ilgāka, jo 30% no ievadītās devas tiek izvadīta caur nierēm. Pacientiem ar nieru mazspēju uzkrājas buprenorfīna metabolīti. Ieteicams ievērot piesardzību, nosakot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

CYP 3A4 inhibitori

Zāles, kas ir enzīma CYP3A4 inhibitori, var palielināt buprenorfīna koncentrāciju. Var būt nepieciešama buprenorfīna/naloksona devas samazināšana. Buprenorfīna/naloksona deva pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar CYP3A4 inhibitoriem, jātitrē piesardzīgi, jo šiem pacientiem var pietikt ar mazāku devu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu klases efekti

Ambulatoriem pacientiem opioīdi var izraisīt ortostatisku hipotensiju.

Opioīdi var palielināt cerebrospinālā šķidruma spiedienu, kas var izraisīt krampjus, tādēļ opioīdi jālieto piesardzīgi pacientiem ar galvas traumām, intrakraniāliem bojājumiem, citiem stāvokļiem, pie kuriem cerebrospinālais spiediens var būt paaugstināts, vai pacientiem ar krampjiem anamnēzē.

Pacientiem ar hipotensiju, prostatas hipertrofiju vai urīnizvadkanāla stenozi opioīdi jālieto piesardzīgi. Opioīdu izraisīta mioze, samaņas līmeņa izmaiņas vai sāpju sajūtas izmaiņas kā slimības simptomi var traucēt pacienta stāvokļa novērtēšanu vai apgrūtināt vienlaikus esošu saslimšanu diagnozes vai klīniskās gaitas noteikšanu.

Pacientiem ar miksedēmu, hipotireozi vai adrenāli kortikālo nepietiekamību (piemēram, Adisona slimību) opioīdi jālieto piesardzīgi.

Novērojumi liecina, ka opioīdi palielina intraduktālo spiedienu un pacientiem ar žultsceļu disfunkciju jālieto piesardzīgi.

Vecāka gadagājuma vai novājinātiem pacientiem opioīdi jālieto piesardzīgi.

Kā liecina pieredze ar morfīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu), vienlaicīga monoamīna oksidāzes inhibitoru (MAOI) lietošana var izraisīt pastiprinātu opioīdu iedarbību.

Buprenorfīnu saturošu zāļu maiņa

Deva mg starp buprenorfīnu saturošām zālēm var atšķirties, un zāles nav tieši savstarpēji aizvietojamas. Tāpēc, mainot dažādas buprenorfīnu saturošas zāles, pacienti jānovēro, jo dažos atsevišķos gadījumos var būt biopieejamības atšķirības (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc var būt nepieciešama devu pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Lietošana pusaudžiem (no 15 līdz < 18 gadiem)

Tā kā datu par pusaudžiem (no 15 līdz < 18 gadiem) trūkst, šīs vecuma grupas pacienti ārstēšanas laikā jānovēro rūpīgāk.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zubsolv nedrīkst lietot kopā ar:

- Alkoholiskajiem dzērieniem vai alkoholu saturošām zālēm, jo alkohols palielina buprenorfīna sedatīvo iedarbību (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Zubsolv jālieto piesardzīgi kopā ar:

- Sedatīviem līdzekļiem, tādiem kā benzodiazepīni vai līdzīgas zāles:
  - Opioīdu vienlaicīga lietošana ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai līdzīgām zālēm, palielina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, jo ir aditīva CNS nomācoša iedarbība. Jāierobežo sedatīvo zāļu deva un vienlaicīgas lietošanas ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina, ka ir ārkārtīgi bīstami pašiem lietot neparakstītas benzodiazepīnu grupas zāles šo zāļu lietošanas laikā, kā arī jābrīdina, ka viņi drīkst lietot benzodiazepīnu grupas zāles vienlaicīgi ar šīm zālēm tikai saskaņā ar ārsta norādījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).);
- Zubsolv lietošana vienlaicīgi ar gabapentinoīdiem (gabapentīnu un pregabalīnu) var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu sedāciju, komu vai nāvi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Citiem centrālās nervu sistēmas nomācošiem līdzekļiem, citiem opioīdu atvasinājumiem (piemēram, metadonu, pretsāpju un pretklepus līdzekļiem), noteiktiem antidepresantiem, sedatīviem H1 receptoru antagonistiem, barbiturātiem, nomierinošiem līdzekļiem, kas nav benzodiazepīni, neiroleptiķiem, klonidīnu un saistītām vielām. Šīs kombinācijas palielina centrālās nervu sistēmas nomākumu. Samazinātas modrības dēļ transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu lietošana var būt bīstama;
- Turklāt pacientiem, kuri saņem buprenorfīnu/naloksonu, var būt grūtības nodrošināt adekvātu analgēziju, ja tiek lietoti pilnīgi opioīdu agonisti. Tādēļ pilnīgu agonistu lietošanas gadījumā pastāv pārdozēšanas risks, jo īpaši gadījumos, kad tiek mēģināts pārvarēt buprenorfīna kā daļēja agonista iedarbību vai kad samazinās buprenorfīna līmenis plazmā;
- Serotonerģiskām zālēm, piemēram, MAO inhibitoriem, selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SSRI), serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoriem (SNRI) vai tricikliskajiem antidepresantiem, jo palielinās serotonīna sindroma risks, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- naltreksonu un nalmefēnu, kas ir opioīdu antagonisti, kuri var bloķēt buprenorfīna farmakoloģisko iedarbību. Vienlaicīga lietošana ar buprenorfīna/naloksona terapiju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējami bīstamo mijiedarbību, kas var izraisīt pēkšņus ilgstošas un intensīvas opioīdu atcelšanas simptomus (skatīt 4.3. apakšpunktu).
-
- CYP3A4 inhibitoriem. Buprenorfīna un ketokonazola (iedarbīgs CYP3A4 inhibitors) mijiedarbības pētījums uzrādīja palielinātu buprenorfīna C_{max} un AUC (zemlīknes laukumu) (attiecīgi aptuveni 50% un 70%) un ne tik izteiktu norbuprenorfīna līmeni. Zubsolv lietojošie pacienti ir rūpīgi jānovēro, un gadījumos, kad vienlaikus tiek lietoti spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, tādi proteāzes inhibitori kā ritonavīrs, nelfinavīrs vai indinavīrs, vai azola pretsēnīšu līdzekļi kā ketokonazols vai itrakonazols, makrolīdu grupas antibiotikas), var būt nepieciešams samazināt devu;
- CYP3A4 induktoriem. Buprenorfīna un CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana var samazināt buprenorfīna koncentrāciju plazmā, iespējams, izraisot nepietiekamu opioīdu atkarības ārstēšanas efektu ar buprenorfīnu. Ja vienlaikus tiek lietoti induktori (piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns), ieteicams pacientus, kuri saņem buprenorfīnu/naloksonu, rūpīgi novērot. Var būt nepieciešams atbilstoši koriģēt buprenorfīna vai CYP3A4 induktora devu;
- Monoamīna oksidāzes inhibitoriem (MAOI), jo to vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu opioīdu iedarbību, pamatojoties uz pieredzi ar morfīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Par buprenorfīna/naloksona lietošanu grūtniecēm nav datu vai to daudzums ir ierobežots. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Buprenorfīns var izraisīt elpošanas nomākumu jaundzimušajam, ja tas lietots grūtniecības beigu posmā pat īslaicīgi. Ilgstoša buprenorfīna lietošana grūtniecības pēdējo trīs mēnešu laikā var izraisīt zāļu atcelšanas sindromu jaundzimušajam (piemēram, hipertoniju, jaundzimušā trīci, jaundzimušā uzbudinājumu, mioklonusu jeb konvulsijas). Parasti sindroms izpaužas novēloti — no vairākām stundām līdz vairākām dienām pēc piedzimšanas.

Ilgā buprenorfīna eliminācijas pusperioda dēļ grūtniecības beigās ieteicama jaundzimušā novērošana vairāku dienu garumā, lai novērstu elpošanas nomākuma vai zāļu atcelšanas sindroma risku jaundzimušajiem.

Turklāt ārstam jāizvērtē buprenorfīna/naloksona lietošana grūtniecības laikā. Buprenorfīns/naloksons grūtniecības laikā lietojams tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārspēj iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai naloksons/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Buprenorfīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Ir pierādīts, ka žurkām buprenorfīns nomāc laktāciju. Tādēļ terapijas laikā ar Zubsolv barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.
Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda mātīšu fertilitātes samazināšanos pie lielām devām (sistēmiska iedarbība > 2,4 reizes lielāka nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva 17,2 mg buprenorfīna, pamatojoties uz AUC) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Buprenorfīna/naloksona lietošana no opioīdiem atkarīgiem pacientiem maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt miegainību, reiboni vai domāšanas traucējumus, jo īpaši ārstēšanas sākuma un devas koriģēšanas posmā. Ja tās tiek lietotas kopā ar alkoholu vai centrālās nervu sistēmas nomācošiem līdzekļiem, sagaidāms, ka iedarbība būs stiprāka (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti jābrīdina par transportlīdzekļu vadīšanu vai bīstamu mehānismu apkalpošanu, ja gadījumā buprenorfīns/naloksons var negatīvi ietekmēt viņu spēju veikt šādas darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Galveno klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā vēdera aizcietējumi un parasti ar zāļu atcelšanu saistītiem simptomiem (t. i., bezmiegu, galvassāpēm, sliktu dūšu, pārmērīgu svīšanu un sāpēm). Daži ziņojumi par krampjiem, vemšanu, caureju un paaugstinātiem aknu darbības testiem tika uzskatīti par nopietniem.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots galveno klīnisko pētījumu laikā, kurā 342 no 472 pacientiem (72,5 %) ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, kā arī nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Tālāk uzskaitīto iespējamo blakusparādību biežums noteikts, izmantojot šādu iedalījumu:
ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/1000), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots buprenorfīna/naloksona klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		Gripa Infekcija Faringīts Rinīts	Urīnceļu infekcija Vagināla infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija Leikocitoze Leikopēnija Limfadenopātija Trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitāte	Anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta ēstgriba Hiperglikēmija Hiperlipidēmija Hipoglikēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme Depresija Samazināta dzimumtieksme Nervozitāte Domāšanas traucējumi	Neparasti sapņi Uzbudinājums Apātija Depersonalizācija Atkarība no narkotikām Eiforija Naidīgums	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Migrēna Reibonis Hipertonija Parestēzija Miegainība	Amnēzija Hiperkinēzija Krampji Runas traucējumi Trīce	Aknu encefalopātija Ģībonis
Acu bojājumi		Ambliopija Asarošanas traucējumi	Konjunktivīts Mioze	
Ausu un labirinta bojājumi				Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi			Stenokardija Bradikardija Miokarda infarkts Sirdsklauves Tahikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Vazodilatācija	Hipotensija	Ortostatiskā hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus	Astma Aizdusa Žāvas	Bronhospazmas Elpošanas nomākums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Slikta dūša	Sāpes vēderā Caureja Dispepsija Meteorisms Vemšana	Čūlas mutes dobumā Mēles krāsas maiņa	Zobu kariess

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Hepatīts Akūts hepatīts Dzelte Aknu nekroze Hepatorenāls sindroms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Pārmērīga svīšana	Nieze Izsitumi Nātrene	Pinnes Alopēcija Eksfoliatīvs dermatīts Sausa āda Mezgliņi ādā	Angioneirotiskā tūska
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes Artralģija Muskuļu krampji Mialģija	Artrīts	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Patoloģiskas urīna izmaiņas	Albuminūrija Dizūrija Hematūrija Nefrolitiāze Urīna aizture	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Erektīlā disfunkcija	Amenoreja Ejakulācijas traucējumi Menorāģija Metrorāģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Zāļu atcelšanas sindroms	Astēnija Sāpes krūtīs Drebuļi Drudzis Nespēks Sāpes Perifērā tūska	Hipotermija	Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajam
Izmeklējumi		Patoloģiski aknu darbības testi Samazināta ķermeņa masa	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts transamināžu līmenis
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām		Traumas	Karstuma dūriens	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nepareizas zāļu intravenozas lietošanas gadījumos dažas nevēlamas blakusparādības ir saistītas ar zāļu ļaunprātīgu izmantošanu, nevis ar zālēm un ietver lokālas reakcijas,, kas reizēm ir septiskas (abscess, celulīts) un iespējams smags akūts hepatīts un citas infekcijas, piemēram, pneimonija, endokardīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar izteiktu narkotiku atkarību buprenorfīna lietošanas sākumstadijā var rasties tāds pats zāļu atcelšanas sindroms, kādu izraisa naloksons (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Elpošanas nomākums centrālās nervu sistēmas nomākuma rezultātā ir galvenais simptoms, kas prasa iejaukšanos pārdozēšanas gadījumā, jo tas var izraisīt elpošanas apstāšanos un nāvi. Pārdozēšanas pazīmes var būt arī miegainība, ambliopija, mioze, hipotensija, slikta dūša, vemšana un/vai runas traucējumi.

Ārstēšana

Jāuzsāk vispārēji uzturoši pasākumi, ieskaitot pacienta elpošanas un sirdsdarbības rūpīgu novērošanu. Jāveic simptomātiska elpošanas nomākuma ārstēšana un standarta intensīvās terapijas pasākumi. Nepieciešamības gadījumā jānodrošina elpceļu caurlaidība un jāveic asistēta vai kontrolēta elpināšana. Pacients jāpārvieto uz vietu, kur pieejami visi reanimācijai nepieciešamie līdzekļi.

Ja pacientam ir vemšana, jānovērš atvemto masu aspirācija.

Ieteicams lietot opioīdu antagonistu (t. i., naloksonu), neskatoties uz tā iespējamo mēreno iedarbību, lai nodrošinātu buprenorfīna simptomu atgriezeniskumu, salīdzinot ar tā iedarbību uz pilnīgiem opioīdu agonistiem.

Ja tiek lietots naloksons, nosakot ārstēšanas ilgumu, jāņem vērā buprenorfīna ilgstošā darbība un jāveic medicīniska uzraudzība, lai mazinātu pārdozēšanas efektu. Naloksons var tikt izdalīts daudzātrāk nekā buprenorfīns, ļaujot atjaunoties iepriekš kontrolētajiem buprenorfīna pārdozēšanas simptomiem, tādēļ var būt nepieciešams turpināt infūziju.

Ja infūzija nav iespējama, var būt nepieciešama atkārtota naloksona deva. Turpmākās intravenozās infūzijas devas jātitrē atbilstoši pacienta atbildes reakcijai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi centrālo nervu sistēmu ietekmējošie līdzekļi, zāles opioīdu atkarības ārstēšanai, ATĶ kods: N07BC51.

Darbības mehānisms

Buprenorfīns ir daļējs opioīdu agonists/antagonists, kas piesaistās μ un κ (kappa) opioīdu receptoriem smadzenēs. Tā darbība opioīdu uzturošajā terapijā tiek saistīta ar tā lēno atdalīšanos no μ opioīdu receptoriem, kas ilgstošā periodā varētu mazināt atkarīgu pacientu tieksmi pēc narkotikām.

Opioīdu agonista maksimālā iedarbība tika novērota klīniskos farmakoloģijas pētījumos pacientiem ar opioīdu atkarību.

Naloksons ir μ opioīdu receptoru antagonists. Lietojot to perorāli vai sublingvāli parastajās devās pacientiem ar opioīdu atcelšanas simptomiem, naloksonam ir neliela vai vispār nav farmakoloģiskas iedarbības, pateicoties tā gandrīz pilnīgajam pirmās biotransformācijas reakcijas (pirmā loka) metabolismam. Tomēr intravenozas lietošanas gadījumā pacientiem ar opioīdu atkarību Zubsolv sastāvā esošais naloksons rada ievērojamu opioīdu antagonistu iedarbību un opioīdu atcelšanu, tādējādi atturot no ļaunprātīgas intravenozas lietošanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dati par buprenorfīna/naloksona efektivitāti un drošumu, galvenokārt, iegūti no viena gada ilga klīniskā

pētījuma, kas ietvēra 4 nedēļu ilgu randomizētu, dubultaklu, buprenorfīna/naloksona, bupreonorfīna un placebo salīdzinājumu, kam sekoja 48 nedēļu ilgs buprenorfīna/naloksona drošuma pētījums. Šajā pētījumā 326 dalībniekiem ar heroīna atkarību pēc nejaušināšanas metodes tika nozīmēti 16 mg buprenorfīna/naloksona dienā, 16 mg buprenorfīna dienā vai placebo. Dalībnieki, kuriem pēc nejaušināšanas metodes bija nozīmēta viena vai otra aktīvā ārstēšana, tika uzsākta 8 mg buprenorfīna devas lietošana 1. dienā, kam sekoja 16 mg (divas 8 mg) buprenorfīna 2. dienā. 3. dienā tie, kuriem pēc nejaušināšanas metodes bija nozīmēts buprenorfīns/naloksons, pārgāja uz kombinēto tableti. Dalībnieki katru dienu ieradās klīnikā (no pirmdienas līdz piektdienai) devas saņemšanai un efektivitātes novērtēšanai. Lietošanai nedēļas nogalēs tika nodrošinātas devas līdzi ņemšanai.
Primārais pētījuma salīdzinājums bija izvērtēt buprenorfīna un buprenorfīna/naloksona individuālo efektivitāti salīdzinājumā ar placebo. Tādu trīsreiz nedēļā veikto urīna analīžu procentuālais daudzums, kas nesaturēja pētījumā neiekļautus opioīdus, bija statistiski lielāks gan buprenorfīna/naloksona ($p < 0,0001$) grupā, salīdzinot ar placebo, gan buprenorfīna ($p < 0,0001$) grupā, salīdzinot ar placebo.

Dubultaklā, dubultmaskētā paralēlu grupu pētījumā, kurā buprenorfīna etanola šķīdums tika salīdzināts ar pilnīga agonista kontroles iedarbību, tika randomizēti 162 dalībnieki, kuri 3 līdz 10 dienu indukcijas fāzē, 16 nedēļu uzturošajā fāzē un 7 nedēļu detoksikācijas fāzē saņēma etanola buprenorfīna šķīdumu lietošanai zem mēles 8 mg dienā (deva, kas ir aptuveni pielīdzināma 12 mg buprenorfīna/naloksona dienā) vai divas salīdzinoši mazas devas ar aktīvās kontroles medikamentu, no kurām viena bija pietiekami maza, lai darbotos kā placebo alternatīva. Buprenorfīns tika titrēts līdz uzturošajai devai 3. dienā; aktīvās kontroles devas tika titrētas pakāpeniskāk. Pamatojoties uz datiem par dalību pētījumā un tādu trīsreiz nedēļā veiktu urīna analīžu īpatsvaru, kurās netika atrasti ar pētījumu nesaistīti opioīdi, buprenorfīns bija efektīvāks nekā zemas devas kontroles medikaments, lai noturētu pacientus ar heroīna atkarību terapijas grupā, un panāktu, ka viņi samazina opioīdu lietošanu ārstēšanas laikā. Tika konstatēts, ka 8 mg buprenorfīna dienā bija līdzīga iedarbība kā vidējai kontroles medikamenta devai, taču tā nebija vienāda.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zubsolv parasti sadalās 40 sekundēs, tomēr var būt vajadzīgas no 5 līdz 10 minūtēm, lai pacients justu pilnīgu tabletes pazušanu no mutes.

Zubsolv tabletēm lietošanai zem mēles ir augstāka bioloģiskā pieejamība nekā parastajām tabletēm lietošanai zem mēles. Tāpēc deva mg starp zālēm var atšķirties. Zubsolv nav aizvietojams ar citām buprenorfīna zālēm.
Salīdzinošajos bioloģiskās pieejamības pētījumos Zubsolv 11,4 / 2,9 mg uzrādīja vienādu buprenorfīna iedarbību ar 16 / 4 mg (2 x 8 / 2 mg) buprenorfīna/naloksona devu, ievadot tās kā konvencionālas tabletes lietošanai zem mēles, tomēr Zubsolv 2 x 1,4 / 0,36 mg deva uzrādīja par 20 % mazāku buprenorfīna iedarbību, salīdzinot ar 2 x 2 / 0,5mg buprenorfīna/naloksona iedarbību, ievadot tās kā konvencionālas tabletes lietošanai zem mēles. Naloksona iedarbība, lietojot Zubsolv, nebija lielāka nevienā no pārbaudīto devu līmeņiem.

<u>Buprenorfīns</u>

Uzsūkšanās
Perorālas lietošanas gadījumā buprenorfīns tiek pakļauts pirmā loka metabolismam N-dealkilēšanas un glikuronizācijas ceļā tievajās zarnās un aknās. Tādēļ šīs zāles nav piemērotas perorālai lietošanai.

Trim mazāka stipruma devām buprenorfīna devu proporcionalitātes iedarbības parametros ir nelielas novirzes, kā arī ir novirzes no stingras sastāva proporcionalitātes (2,9 / 0,71, 1,4 / 0,36 un 0,7 / 0,18 mg) salīdzinājumā ar trim lielākām devām. Tādēļ, lai aizstātu jebkādas trīs lielākas Zubsolv devas, nedrīkst lietot nekādas trīs mazākas Zubsolv devas.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta apmēram 90 minūtes pēc lietošanas zem mēles. Pēc buprenorfīna/naloksona devas lietošanas zem mēles palielināšanas buprenorfīna līmenis plazmā palielinājās.
Palielinot devu, palielinājās gan buprenorfīna C_{max}, gan AUC, lai gan palielinājums bija mazāks par proporcionālo devu.

Izkliede
Pēc buprenorfīna uzsūkšanās vērojama ātra izkliedes fāze (izkliedes pusperiods no 2 līdz 5 stundām).

Buprenorfīns ir ļoti lipofīls, kas izraisa ātru iekļūšanu asins-smadzeņu barjerā. Aptuveni 96% buprenorfīna saistās ar olbaltumvielām, galvenokārt ar alfa un beta globulīnu.

Biotransformācija

Buprenorfīns galvenokārt tiek metabolizēts N-dealkilēšanas ceļā ar aknu mikrosomu CYP3A4. Pamatmolekula un primārais dealkilētais metabolīts norbuprenorfīns tiek pakļauts sekojošai glikuronizācijai. Norbuprenorfīns saistās ar opioīdu receptoriem *in vitro*; tomēr nav zināms, vai norbuprenorfīns veicina buprenorfīna/naloksona kopējo iedarbību.

Eliminācija
Buprenorfīna eliminācija ir bieksponenciāla vai trieksponenciāla, un tā vidējais terminālās eliminācijas pusperiods no plazmas ir 32 stundas.

Buprenorfīns tiek izvadīts ar izkārnījumiem (~70%), ar žulti izdaloties glikuronizētiem metabolītiem , bet atlikusī daļa (~30%) izdalās ar urīnu.

<u>Naloksons</u>

Uzsūkšanās
Pēc buprenorfīna/naloksona lietošanas zem mēles naloksona koncentrācija plazmā ir zema un strauji samazinās. Naloksona vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija pārāk zema, lai novērtētu devas proporcionalitāti. Nav konstatēts, ka naloksons ietekmētu buprenorfīna farmakokinētiku.

Izkliede
Aptuveni 45 % naloksona saistās ar olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija
Naloksons tiek metabolizēts aknās, galvenokārt glikuronizācijas ceļā, un izvadītas ar urīnu. Naloksons tiek pakļauts tiešai glikuronizācijai par naloksona 3-glikuronīdu, kā arī N-dealkilēšanu un 6-oksogrupas reducēšanu.

Eliminācija
Naloksons izdalās ar urīnu, un vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas ir no 0,9 līdz 9 stundām.

<u>Īpašas populācijas</u>

Gados vecāki pacienti
Dati par farmakokinētiku gados vecākiem pacientiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi
Eliminācija caur nierēm veido salīdzinoši mazu daļu (~ 30 %) no buprenorfīna/naloksona kopējā klīrensa. Devas pielāgošana nav nepieciešama, pamatojoties uz nieru darbības rādītājiem, taču ir jāievēro piesardzība, nosakot devu personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksona farmakokinētiku tika izvērtēta pēcreģistrācijas pētījumā.

2. tabulā apkopoti klīniskā pētījuma rezultāti, kurā tika noteikta zāļu iedarbība pēc buprenorfīna/naloksona vienreizējas devas tabletes lietošanas zem mēles veselām personām un personām ar dažādu pakāpju aknu darbības traucējumiem.

2. tabula. Aknu darbības traucējumu ietekme uz buprenorfīna un naloksona farmakokinētiskajiem parametriem pēc zāļu lietošanas (izmaiņas salīdzinājumā ar veselām personām)

FK parametrs	Viegli aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh* A klase) (n=9)	Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh* B klase) (n=8)	Smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh* C klase) (n=8)
Buprenorfīns			
C_{max}	1,2 reižu palielinājums	1,1 reizes palielinājums	1,7 reižu palielinājums
$AUC_{pēdējais}$	Līdzīgs kontrolei	1,6 reižu palielinājums	2,8 reižu palielinājums
Naloksons			
C_{max}	Līdzīgs kontrolei	2,7 reižu palielinājums	11,3 reižu palielinājums
$AUC_{pēdējais}$	0,2 reižu samazinājums	3,2 reižu palielinājums	14,0 reižu palielinājums

Kopumā buprenorfīna koncentrācija plazmā palielinājās aptuveni 3 reizes pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, savukārt naloksona koncentrācija plazmā personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem palielinājās 14 reizes.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Buprenorfīna un naloksona kombinācija tika pētīta akūtu un atkārtotu devu (žurkām līdz 90 dienām) toksicitātes pētījumos dzīvniekiem. Toksicitātes sinerģiska pastiprināšanās netika novērota. Nevēlamās blakusparādības tika pamatotas ar opioīdu agonistu un/vai antagonistisko vielu zināmo farmakoloģisko aktivitāti.

Buprenorfīna hidrohlorīda un naloksona hidrohlorīda kombinācija (4:1) baktēriju mutācijas testā (Eimsa testā) nebija mutagēna un nebija arī klastogēna *in vitro* citoģenētiskā testā cilvēka limfocītos vai intravenozā kodoliņu testā žurkām.

Reprodukcijas pētījumi, lietojot buprenorfīnu perorāli: naloksons (attiecība 1:1) parādīja, ka žurkām embriju bojāeja izpaudās pie visām devām, kuras mātītei bija toksiskas. Mazākā pētītā deva bija līdzvērtīga iedarbībai, kas 1 x pārsniedza buprenorfīna un 5 x pārsniedza naloksona iedarbību, lietojot maksimālo terapeitisko devu cilvēkam, kas aprēķināta kā mg/m². Ievadot mātītēm toksiskas devas, trušiem toksiska iedarbība uz attīstību netika novērota. Turklāt ne žurkām, ne trušiem nenovēroja teratogēnu ietekmi. Perinatāls un postnatāls pētījums ar buprenorfīnu/naloksonu nav veikts; tomēr gestācijas un zīdīšanas laikā mātītei perorāli ievadot buprenorfīnu lielās devās, tika novērotas grūtas dzemdības (iespējams, buprenorfīna sedatīvās iedarbības dēļ), augsta jaundzimušo mirstība un neliela dažu neiroloģisku funkciju (virsmas līdzsvara reflekss un atbilde uz aizbiedēšanu) attīstības aizkavēšanās jaundzimušām žurkām.

Buprenorfīna/naloksona ievadīšana ar uzturu žurkām 500 ppm vai lielākā devā izraisīja auglības mazināšanos, kas mātītēm izpaudās kā mazāks veiksmīgas apaugļošanās rādītājs. Uztura devai 100 ppm (pamatojoties uz AUC, aprēķinātā buprenorfīna iedarbība ir aptuveni 2,4 reizes lielāka nekā cilvēkam paredzētā 17,2 mg buprenorfīna/naloksona deva; žurkām naloksona koncentrācija plazmā bija zem noteikšanas robežas) nebija nevēlamas ietekmes uz mātītes auglību.

Kancerogenitātes pētījums ar buprenorfīnu/naloksonu tika veikts žurkām ar devu 7, 30 un 120 mg/kg dienā, kas pēc iedarbības atbilst 3 līdz 75 reižu lielākai iedarbībai nekā cilvēkam paredzētā dienas Zubsolv ekvivalenta buprenorfīna deva lietošanai zem mēles 11,4 mg, kas aprēķināta kā mg/m². Visu devu grupās tika novērots statistiski nozīmīgs saslimstības pieaugums ar labdabīgu sēklinieku intersticiālo (Leidiga)

šūnu adenomu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)
Citronskābe (E330)
Nātrija citrāts (E331)
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Sukraloze
Levomentols
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija stearilfumarāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

0,7 mg / 0,18 mg

2 gadi

1,4 mg / 0,36 mg

4 gadi

2,9 mg / 0,71 mg

3 gadi

5,7 mg / 1,4 mg

4 gadi

8,6 mg / 2,1 mg

4 gadi

11,4 mg / 2,9 mg

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/OPA/Al/PVH // Al/PET/papīra bērniem grūti atverami blistera iepakojumi.
Iepakojuma lielums 7, 28 vai 30 tabletes lietošanai zem mēles.
.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/001
EU/1/17/1233/002
EU/1/17/1233/003
EU/1/17/1233/004
EU/1/17/1233/005
EU/1/17/1233/006
EU/1/17/1233/007
EU/1/17/1233/008
EU/1/17/1233/009
EU/1/17/1233/010
EU/1/17/1233/011
EU/1/17/1233/012
EU/1/17/1233/013
EU/1/17/1233/014
EU/1/17/1233/015
EU/1/17/1233/016
EU/1/17/1233/017
EU/1/17/1233/018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017.gada 10 novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 27. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Zviedrija

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice,
Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

0,7 MG / 0,18 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 0,7 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 0,18 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete lietošanai zem mēles

7 tabletes lietošanai zem mēles
28 tabletes lietošanai zem mēles
30 tabletes lietošanai zem mēles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai zem mēles.
Nenorīt.
Turēt tableti zem mēles, līdz tā izšķīst.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojamas ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/001 – 30 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/007 – 7 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/008- 28 tabletes lietošanai zem mēles

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZUBSOLV 0,7 mg / 0,18 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

0,7 MG / 0,18 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Locīt šeit
Plēst šeit

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

1,4 MG / 0, 36 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / nalxonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 1,4 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 0,36 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete lietošanai zem mēles

7 tabletes lietošanai zem mēles
28 tabletes lietošanai zem mēles
30 tabletes lietošanai zem mēles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai zem mēles.
Nenorīt.
Turēt tableti zem mēles, līdz tā izšķīst.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojamas ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/002 – 30 tabletes lietošani zem mēles
EU/1/17/1233/009 – 7 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/010 – 28 tabletes lietošanai zem mēles

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZUBSOLV 1,4 mg / 0,36 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

1,4 MG / 0,36 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Locīt šeit
Plēst šeit

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

2,9 MG / 0,71 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 2,9 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 0,71 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete lietošanai zem mēles

7 tabletes lietošanai zem mēles
28 tabletes lietošanai zem mēles
30 tabletes lietošanai zem mēles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai zem mēles.
Nenorīt.
Turēt tableti zem mēles, līdz tā izšķīst.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojamas ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzlabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/003 – 30 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/011 – 7 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/012 - 28 tabletes lietošani zem mēles

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZUBSOLV 2,9 mg / 0,71 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

2,9 MG / 0,71 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Locīt šeit
Plēst šeit

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

5,7 MG / 1,4 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 5,7 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 1,4 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete lietošanai zem mēles

7 tabletes lietošanai zem mēles
28 tabletes lietošanai zem mēles
30 tabletes lietošanai zem mēles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai zem mēles.
Nenorīt.
Turēt tableti zem mēles, līdz tā izšķīst.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojamas ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/004 – 30 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/013 – 7 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/014 – 28 tabletes lietošanai zem mēles

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZUBSOLV 5,7 mg / 1,4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

5,7 MG / 1,4 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Locīt šeit
Plēst šeit

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

8,6 MG / 2,1 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 8,6 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 2,1 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete lietošanai zem mēles

7 tabletes lietošanai zem mēles
28 tabletes lietošanai zem mēles
30 tabletes lietošanai zem mēles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai zem mēles.
Nenorīt.
Turēt tableti zem mēles, līdz tā izšķīst.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojamas ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/005 – 30 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/015 – 7 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/016 – 28 tabletes lietošanai zem mēles

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZUBSOLV 8,6 mg / 2,1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

8,6 MG / 2,1 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Locīt šeit
Plēst šeit

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

11,4 MG / 2,9 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 11,4 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 2,9 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete lietošanai zem mēles

7 tabletes lietošanai zem mēles
28 tabletes lietošanai zem mēles
30 tabletes lietošanai zem mēles

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai zem mēles.
Nenorīt.
Turēt tableti zem mēles, līdz tā izšķīst.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Zubsolv nav savstarpēji aizvietojamas ar citām buprenorfīnu saturošām zālēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1233/006 – 30 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/017 – 7 tabletes lietošanai zem mēles
EU/1/17/1233/018 – 28 tabletes lietošanai zem mēles

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZUBSOLV 11,4 mg / 2,9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

11,4 MG / 2,9 MG IEPAKOJUMS PA 7, 28, un 30 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Locīt šeit
Plēst šeit

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg tabletes lietošanai zem mēles
Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg tabletes lietošanai zem mēles
buprenorphinum / naloxonum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zubsolv un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jums jāzina pirms Zubsolv lietošanas
3. Kā lietot Zubsolv
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zubsolv
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zubsolv un kādam nolūkam to lieto

Zubsolv satur aktīvās vielas buprenorfīnu un naloksonu. Zubsolv tiek lietots, lai ārstētu atkarību no opioīdu (narkotiskiem) līdzekļiem, piemēram, heroīna vai morfīna, personām, kas atkarīgas no narkotisku vielu lietošanas un ir piekritušas šādas atkarības ārstēšanai. Zubsolv tiek lietots pieaugušajiem un pusaudžiem no 15 gadu vecuma, kuri saņem arī medicīnisko, sociālo un psiholoģisko palīdzību.

Kā Zubsolv darbojas
Tablete satur buprenorfīnu, kas atbild par opioīdu (narkotiku) atkarības ārstēšanu. Tā satur arī naloksonu, kas tiek lietots, lai atturētu pacientus no zāļu ļaunprātīgas intravenozas lietošanas.

2. Kas Jums jāzina pirms Zubsolv lietošanas

Nelietojiet Zubsolv šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret buprenorfīnu, naloksonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **nopietni elpošanas traucējumi;**
- ja Jums ir **nopietni aknu darbības traucējumi;**
- ja Jums ir alkohola izraisīta intoksikācija vai alkohola izraisīta trīce, svīšana, trauksme, apjukums vai halucinācijas;
- ja Jūs lietojat naltreksonu vai nalmefēnu alkohola vai opioīdu atkarības ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
- **Nepareiza lietošana, ļaunprātīga lietošana un novirzīšana**

Zubsolv nepareizas lietošanas rezultātā, ja tas tiek lietots intravenozi, var rasties smagas infekcijas ar iespējami letālu iznākumu.

Šīs zāles var kļūt par mērķi cilvēkiem, kuri ļaunprātīgi lieto recepšu zāles, tādēļ tās jāglabā drošā vietā, lai aizsargātu pret zādzību (skatīt 5.punktu). Nedodiet šīs zāles nevienam citam. Tas var izraisīt nāvi vai

citādi kaitēt.

- **Elpošanas problēmas** (skatīt arī iepriekš punktu „Nelietojiet Zubsolv")

Daži cilvēki ir miruši no elpošanas traucējumiem (nespējas elpot) tāpēc, ka viņi nepareizi lietoja šīs zāles vai lietoja tās kopā ar citiem centrālās nervu sistēmas nomācošiem līdzekļiem, piemēram, alkoholu, benzodiazepīniem (trankvilizatoriem) vai citiem opioīdiem.

Zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar iepriekš esošām elpošanas problēmām.

Šīs zāles var izraisīt smagu, iespējams, letālu elpošanas nomākumu (elpošanas mazspēju) bērniem un cilvēkiem bez opioīdu atkarības, kas nejauši vai tīši lietojuši šīs zāles.

- **Miegainība**

Šīs zāles var izraisīt miegainību, jo īpaši, ja tiek lietotas kopā ar alkoholu vai citiem centrālās nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem (piemēram, trankvilizatoriem, sedatīviem vai miega līdzekļiem).

- **Atkarība**

Šīs zāles var izraisīt atkarību.

- **Aknu bojājumi**

Ir ziņots par aknu bojājumiem pēc buprenorfīna/naloksona lietošanas, jo īpaši gadījumos, kad zāles lietotas nepareizi. Tos var izraisīt arī vīrusu infekcijas (hronisks C hepatīts), alkoholisms, anoreksija vai citu tādu zāļu lietošana, kas var bojāt aknas (skatīt 4.punktu). Ārsts Jums var veikt regulāras asins analīzes, lai uzraudzītu aknu stāvokli. **Pirms uzsākat ārstēšanos ar Zubsolv, informējiet ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi.**

- **Zāļu atcelšanas simptomi**

Šīs zāles var izraisīt atcelšanas simptomus, ja lietojat tās mazāk nekā sešas stundas pēc ātras iedarbības opioīdu (piemēram, morfīna, heroīna) lietošanas vai mazāk nekā 24 stundas pēc ilgstošas iedarbības opioīdu, piemēram, metadona, lietošanas.

Zubsolv var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus arī tad, ja to pēkšņi pārtrauc lietot.

- **Asinsspiediens**

Šīs zāles var izraisīt pēkšņu asinsspiediena pazeminināšanos, radot reiboni, ja pārāk strauji pieceļaties kājās no sēdus vai guļus stāvokļa.

- **Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi**

Zubsolv var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, piemēram, miega apnoju (elpošanas pauzes miega laikā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zems skābekļa līmenis asinīs). Simptomi var būt elpošanas pauzes miega laikā, pamošanās naktī elpas trūkuma dēļ, grūtības uzturēt miegu vai pārmērīga miegainība dienas laikā. Ja Jūs vai cita persona novērojat šos simptomus, sazinieties ar ārstu. Ārsts var apsvērt devas samazināšanu.

- **Bērni un pusaudži**

Jūsu ārsts var Jūs novērot daudz rūpīgāk, ja esat jaunāks par 18 gadiem. Šīs zāles nedrīkst lietot par 15 gadiem jaunākas personas.

- **Nesaistītu saslimšanu diagnostika**

Šīs zāles var maskēt sāpju simptomus, kuri varētu palīdzēt dažu slimību diagnosticēšanā. Neaizmirstiet informēt ārstu, ka lietojat šīs zāles.

Pirms Zubsolv lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums ir depresija vai cits stāvoklis, ko ārstē ar antidepresantiem.
  Šo zāļu lietošana kopā ar Zubsolv var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt "Citas zāles un Zubsolv");
- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums nesen ir bijusi galvas trauma vai smadzeņu saslimšana;

- Jums ir zems asinsspiediens, palielināts prostatas dziedzeris vai urīnizvadkanāla sašaurināšanās izraisīti urinēšanas traucējumi;
- Jums ir palēninināta vairogdziedzera darbība, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos;
- Jums ir palēninināta virsnieru dziedzera darbība (piemēram, Adisona slimība);
- Jums ir žultsceļu (piemēram, žultspūšļa, žultsvadu) darbības traucējumi;
- esat gados vecāks;
- Jūs esat novājināts.

Citas zāles un Zubsolv
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.
Dažas zāles var pastiprināt Zubsolv blakusparādības un dažkārt var izraisīt ļoti smagas reakcijas.
Nelietojiet nekādas citas zāles vienlaikus ar Zubsolv, ja neesat iepriekš konsultējies ar ārstu, jo īpaši:

- antidepresantus, piemēram, **moklobemīdu, tranilcipromīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu, duloksetīnu, venlafaksīnu, amitriptilīnu, doksepīnu vai trimipramīnu**. Šīs zāles var mijiedarboties ar Zubsolv, un Jums var rasties tādi simptomi kā neapzinātas, ritmiskas muskuļu kontrakcijas, arī to muskuļu, kas kontrolē acu kustības, uzbudinājums, halucinācijas, koma, pārmērīga svīšana, trīce, pastiprināti refleksi, paaugstināts muskuļu sasprindzinājums, ķermeņa temperatūra virs 38 °C. Ja Jums rodas šādi simptomi, konsultējieties ar ārstu.
- **naltreksonu un nalmefēnu** (zāles, ko lieto, lai ārstētu atkarības problēmas), jo tās var traucēt Zubsolv terapeitiskajai iedarbībai. Tās nedrīkst lietot vienlaikus ar Zubsolv terapiju, jo Jums varētu būt pēkšņi ilgstoši un intensīvi zāļu atcelšanas simptomi;
- **benzodiazepīnus** (lieto, lai ārstētu trauksmi vai miega traucējumus), piemēram, diazepāmu, temazepāmu, alprazolāmu. Zubsolv vienlaicīga lietošana ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai līdzīgām zālēm, palielina miegainības risku, apgrūtinātas elpošanas (elpošanas nomākuma) risku, komas risku un var apdraudēt dzīvību. Tādēļ vienlaicīga lietošana jāapsver tikai tad, ja nav iespējamas citas ārstēšanas iespējas. Tomēr, ja ārsts izraksta Zubsolv lietošanu vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, ārstam jāierobežo deva un vienlaicīgas ārstēšanas ilgums. Lūdzu, pastāstiet ārstam par visām sedatīvajām zālēm, kuras lietojat, un stingri ievērojiet ārsta ieteikumus par devām. Varētu būt noderīgi informēt draugus vai radiniekus, lai viņi apzinātos iepriekš minētās pazīmes un simptomus. Sazinieties ar ārstu, ja rodas šādi simptomi;
- gabapentīns vai pregabalīns epilepsijas vai nervu problēmu izraisītu sāpju (neiropātijas sāpju) ārstēšanai.
- **citas zāles, kas liek Jums justies miegainam** un tiek lietotas, lai ārstētu tādas saslimšanas kā trauksmi, bezmiegu, konvulsijas/krampjus, sāpes un citus garīgus traucējumus. Šāda veida zāles samazinās Jūsu modrības līmeni, padarot transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu Jums bīstamu. Tās var arī izraisīt centrālās nervu sistēmas nomākumu, kas ir ļoti nopietni. Tālāk sniegts šāda veida zāļu piemēru uzskatījums:
  - citi opioīdi, kas satur tādas zāles kā metadonu, noteikti pretsāpju līdzekļi un pretklepuslīdzekļi;
  - daži antidepresanti (ko lieto depresijas ārstēšanai), piemēram, izokarboksazīds, fenelzīns, selegilīns, tranilcipromīns, valproāts un monoamīna oksidāzes inhibitori (MAOI), var pastiprināt šo zāļu iedarbību;
  - sedatīvi H_1 receptora antagonisti (ko lieto alerģisku reakciju gadījumos), piemēram, difenhidramīns un hlorfenamīns;
  - barbiturāti (ko lieto, lai izraisītu miegu vai sedāciju), piemēram, fenobarbitāls, sekobarbitāls;
  - trankvilizatori (ko lieto, lai izraisītu miegu vai sedāciju), piemēram, hlorālhidrāts;
  - klonidīns (ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai) un līdzīgas zāles var paildzināt šo zāļu iedarbību;
- antiretrovirāli līdzekļi (ko lieto HIV ārstēšanai), piemēram, ritonavīrs, nelfinavīrs, indinavīrs, var pastiprināt šo zāļu iedarbību;
- daži pretsēnīšu līdzekļi (ko lieto sēnīšu infekciju gadījumos), piemēram, ketokonazols, itrakonazols un dažas antibiotikas, var paildzināt šo zāļu iedarbību;
- dažas zāles Zubsolv iedarbību var pavājināt. Pie tādām zālēm pieder zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns un fenitoīns), un zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns).

Zubsolv kopā ar ēdienu, dzērienu un alkoholu
Alkohols var pastiprināt miegainību un var paaugstināt elpošanas nomākuma risku, ja to lieto kopā ar Zubsolv. **Nelietojiet Zubsolv kopā ar alkoholu.** Nelietojiet nekādu ēdienu vai dzērienu, pirms tablete nav pilnībā izšķīdusi.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Zubsolv lietošanas riski grūtniecēm nav zināmi. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāturpina ārstēšanās ar citām zālēm.

Ja Zubsolv tiek lietots grūtniecības laikā, jo īpaši grūtniecības pēdējā posmā, tas var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus jaundzimušajam, tostarp elpošanas traucējumus. Tas var notikt vairākas dienas pēc dzemdībām.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr lietojat šīs zāles, jo Zubsolv nokļūst mātes pienā.
Pirms jebkādu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Zubsolv var izraisīt miegainību, reiboni vai traucēt domāšanu. Pirmajās ārstēšanas nedēļās, kad tiek mainīta deva, tas var notikt biežāk, bet tas var notikt arī tad, ja Zubsolv lietošanas laikā lietojat alkoholu vai citas nomierinošas zāles. Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un mehānismus, kā arī neveiciet bīstamas darbības, līdz nezināt, kā šīs zāles Jūs ietekmē.

Zubsolv satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Zubsolv

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Zāles Jums izraksta un to lietošana uzrauga ārsti, kuriem ir pieredze narkotiku atkarības ārstēšanā. Jūsu ārsts noteiks jums vispiemērotāko devu.

Ārstēšanas laikā ārsts var devu koriģēt atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas.

Ārstēšanas sākšana
Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem un pusaudžiem no 15 gadu vecuma ir:

- viena tablete Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg dienā, vai

- viena tablete Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg dienā.

Atkarībā no vajadzības 1. dienā var lietot papildu Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg vai 2,9 mg / 0,71 mg tableti.

Jūsu ārstam, kurš izvērtēs vislabāko ārstēšanu tieši Jums, ir pieejami pārējie zāļu stiprumi. Tas var ietvert dažādu stiprumu kombinēšanu, bet Jūsu dienas deva nedrīkst pārsniegt 17,2 mg buprenorfīna.

- Zubsolv terapijas sākšana heroīna atkarības laikā:

ja Jums ir heroīna vai īsas iedarbības opioīdu atkarība, pirmā Zubsolv deva jālieto, kad parādās zāļu atcelšanas pazīmes, bet ne agrāk kā 6 stundas pēc pēdējās opioīdu lietošanas reizes.

- Zubsolv terapijas sākšana metadona atkarības laikā:

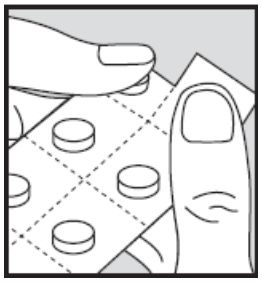
ja esat lietojis metadonu vai ilgstošas iedarbības opioīdu, pirms Zubsolv terapijas uzsākšanas ieteicams metadona devu samazināt zem 30 mg dienā. Pirmā Zubsolv deva jālieto tikai tad, kad parādās zāļu atcelšanas pazīmes, bet ne agrāk kā 24 stundas pēc pēdējās metadona lietošanas reizes.

Zubsolv lietošana

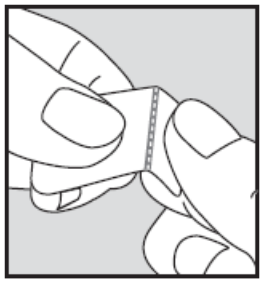
- Lietojiet devu vienreiz dienā vai atbilstoši ārsta norādījumiem, paliekot tabletes zem mēles.
- Izņemiet tableti, kā tālāk aprakstīts. Atveriet blisteri uzreiz pirms devas lietošanas. Nekad neatveriet to iepriekš, jo tablete ir jutīga pret mitrumu.
- Novietojiet tableti zem mēles
- Turiet tabletes nekustīgi zem mēles, līdz tās pilnībā izšķīdušas
- Nekošļājiet un nenorijiet tabletes, jo tādā gadījumā zāles neiedarbosies un Jums var parādīties zāļu atcelšanas simptomi
- Neko neēdiet un nedzeriet, pirms tabletes nav pilnībā izšķīdušas. Lai gan jutīsiet, ka lielākā daļa tabletes būs izšķīdusi 40 sekunžu laikā, var paiet no 5 līdz 10 minūtēm, līdz tablete būs pilnībā izzudusi no Jūsu mutes

Kā izņemt tableti no blistera

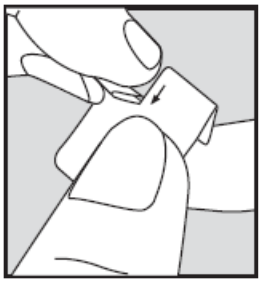
1. Nespiediet tableti cauri folijai.



2. Atdaliet tikai vienu blistera iesaiņojuma daļu, plēšot to pa perforēto līniju.



3. Salokiet iepakojumu pa punktēto līniju.



4. Plēsiet atbilstoši bultiņas virzienam. Ja blisteris ir bojāts, izmetiet tableti.

Devas koriģēšana un uzturošā terapija
Jūsu ārsts var palielināt Zubsolv devu atbilstoši Jūsu vajadzībām. Ja jūtat, ka Zubsolv iedarbība ir pārāk spēcīga vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Maksimālā dienas deva ir 17,2 mg.

Pēc veiksmīgas ārstēšanas perioda Jūs varat ar ārstu vienoties par devas pakāpenisku samazināšanu līdz zemākai uzturošās terapijas devai.

Ārstēšanas pārtraukšana
Nekādā ziņā nemainiet ārstēšanu un nepārtrauciet to bez ārstējošā ārsta piekrišanas.
Atkarībā no Jūsu stāvokļa rūpīgā ārsta uzraudzībā Zubsolv devu var turpināt pakāpeniski samazināt, līdz zāļu lietošana var tikt pilnībā pārtraukta.

Ja esat lietojis Zubsolv vairāk nekā noteikts
Ja Jūs vai kāds cits esat lietojuši pārāk daudz šo zāļu, Jums nekavējoties jādodas vai jātiek nogādātam neatliekamās palīdzības centrā vai slimnīcā, lai saņemtu ārstēšanu, jo Zubsolv pārdozēšana var izraisīt smagus un dzīvībai bīstamus elpošanas traucējumus.

Pārdozēšanas simptomi var izpausties kā palēnināta un pavājināta elpošana, lielāka nekā parasti miegainība, acu zīlīšu sašaurināšanās, zems asinsspiediens, slikta pašsajūta, vemšana un/vai neskaidra runa.

Ja esat aizmirsis lietot Zubsolv
Pēc iespējas drīzāk pastāstiet ārstam, ka izlaidāt devu.

Ja pārtraucat lietot Zubsolv
Nekādā ziņā nemainiet ārstēšanu un nepārtrauciet to bez ārstējošā ārsta piekrišanas. **Pēkšņa ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja ciešat no tādām smagām blakusparādībām kā:
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas var izraisīt rīšanas vai elpošanas traucējumus, smagas pakāpes izsitumi/nātrene. Tās var būt dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- miegainība un koordinācijas traucējumi, redzes miglošanās, runas traucējumi, nespēja loģiski vai skaidri domāt vai arī elpošana kļūst lēnāka nekā parasti;
- stiprs nogurums, nieze ar ādas vai acu dzelti. Tās var būt aknu bojājumu pazīmes;
- neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas).

Citas blakusparādības
Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā vienu no 10 cilvēkiem):
- bezmiegs (nespēja aizmigt);
- galvassāpes;
- aizcietējumi, slikta dūša;
- pārmērīga svīšana;
- zāļu atcelšanas sindroms.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- gripai līdzīgi simptomi, infekcija, sāpošs kakls un sāpīga rīšana, iesnas;
- trauksme, depresija, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, domāšanas traucējumi;
- migrēnas, reibonis, ģībšana, paaugstināts muskuļu saspringums, kņudinoša sajūta, miegainība;
- pastiprināta asaru veidošanās (acu asarošana) vai citi asaru veidošanās traucējumi, neskaidra redze;
- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- stiprs klepus;
- sāpes vēderā, gremošanas traucējumi vai citas nepatīkamas sajūtas vēderā, caureja, gāzu uzkrāšanās, vemšana;

- izsitumi, nieze, nātrene;
- muguras sāpes, locītavu sāpes, muskuļu sāpes, kāju krampji (muskuļu spazmas);
- urinācijas traucējumi;
- grūtības sasniegt un noturēt erekciju;
- vājums, sāpes krūtīs, drebuļi, drudzis, vispārēja nepatīkama sajūta, sāpes, pietūkums (rokās un kājās);
- aknu darbības traucējumi, svara samazināšanās;
- traumas, kas radušās uzmanības vai koordinācijas zuduma dēļ.

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- izmainīti asins analīžu rezultāti, pietūkuši dziedzeri (limfmezgli);
- neparasti sapņi, trauksme, intereses zudums, depersonalizācija (sevis redzēšana no malas), zāļu atkarība, pārspīlēta labsajūta, naidīgums;
- amnēzija (atmiņas traucējumi), krampji (lēkmes), runas traucējumi, trīce;
- acu iekaisums vai infekcija, sašaurinātas acu zīlītes;
- ātra vai lēna sirdsdarbība, miokarda infarkts (sirdslēkme), sirdsklauves, spiedoša sajūta krūtīs;
- zems asinsspiediens;
- astma, elpas trūkums, žāvas;
- sāpes un čūlas mutē, mēles krāsas maiņa;
- pinnes, matu izkrišana, ādas sausums vai lobīšanās, ādas mezgliņi;
- locītavu iekaisums;
- olbaltums urīnā, urīnceļu iekaisums, apgrūtināta urinēšana, sāpīga vai nepatīkama urinēšana, asinis urīnā, nierakmeņi;
- menstruālas vai maksts problēmas, ejakulācijas traucējumi;
- jutīgums pret karstumu vai aukstumu;
- karstuma dūriens;
- pārmērīga muskuļu darbība;
- ēstgribas zudums.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- lēna vai apgrūtināta elpošana;
- aknu bojājums ar vai bez dzeltes;
- halucinācijas;
- sejas un rīkles pietūkums vai dzīvību apdraudošas alerģiskas reakcijas; asinsspiediena krišanās, mainot ķermeņa stāvokli no sēdoša vai guļoša uz stāvošu;
- pēkšņs zāļu atcelšanas sindroms, ko izraisa zāļu lietošana pārāk ātri pēc nelikumīgu opioīdu lietošanas;
- zobu kariess;
- zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajiem mazuļiem.

Nepareizi lietojot šīs zāles, piemēram, injicējot tās, var izraisīt zāļu atcelšanas simptomus, infekcijas, citas ādas reakcijas un iespējami smagus aknu darbības traucējumus (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zubsolv

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. **Tās var nodarīt nopietnu kaitējumu un būt letālas cilvēkiem, kuri šīs zāles lieto nejauši vai apzināti, ja tās viņiem nav parakstītas.**

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc Derīgs līdz:

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Zubsolv var kļūt par mērķi cilvēkiem, kuri ļaunprātīgi lieto recepšu zāles. Uzglabājiet šīs zāles drošā vietā, lai pasargātu no zādzības.

Uzglabājot nesabojājiet blisteri.

Nekad neatveriet blisteri pirms laika.

Nelietojiet šīs zāles bērniem redzot.

Nejaušas norīšanas gadījumā vai, ja ir aizdomas par norīšanu, nekavējoties jāizsauc neatliekamā palīdzība.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zubsolv satur

Aktīvās vielas ir buprenorfīns un naloksons.

Katra 0,7 mg / 0,18 mg tablete lietošanai zem mēles satur 0,7 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 0,18 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Katra 1,4 mg / 0,36 mg tablete lietošanai zem mēles satur 1,4 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 0,36 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Katra 2,9 mg / 0,71 mg tablete lietošanai zem mēles satur 2,9 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 0,71 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Katra 5,7 mg / 1,4 mg tablete lietošanai zem mēles satur 5,7 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 1,4 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Katra 8,6 mg / 2,1 mg tablete lietošanai zem mēles satur 8,6 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 2,1 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Katra 11,4 mg / 2,9 mg tablete lietošanai zem mēles satur 11,4 mg buprenorfīna (hidrohlorīda veidā) un 2,9 mg naloksona (hidrohlorīda dihidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir mannīts, citronskābe, nātrija citrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, sukraloze, levomentols, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un nātrija stearilfumarāts (skatīt 2 .punktu "Zubsolv satur nātriju").

Zubsolv ārējais izskats un iepakojums

Zubsolv ir pieejams sešos dažādos stiprumos ar atšķirīgu formu un iespiestu uzrakstu:

Zubsolv tabletes stiprums (buprenorfīns/naloksons)	**Zubsolv tabletes apraksts**	**Zubsolv tabletē iespiestais uzraksts**	**Izskats**
0,7 mg / 0,18 mg	Balta līdz gandrīz balta, ovāla tablete, garums 6,8 mm un platums	„7" vienā pusē	

	4,0 mm		
1,4 mg / 0,36 mg	Balta līdz gandrīz balta, trīsstūra formas tablete, pamats 7,2 mm un augstums 6,9 mm	„1,4” vienā pusē	
2,9 mg / 0,71 mg	Balta līdz gandrīz balta, D formas tablete, augstums 7,3 mm un platums 5,65 mm	„2,9” vienā pusē	
5,7 mg / 1,4 mg	Balta līdz gandrīz balta, apaļa tablete, diametrs 7 mm	„5,7” vienā pusē	
8,6 mg / 2,1 mg	Balta līdz gandrīz balta, romba formas tablete, garums 9,5 mm un platums 8,2 mm	„8,6” vienā pusē	
11,4 mg / 2,9 mg	Balta līdz gandrīz balta, kapsulas formas tablete, garums 10,3 mm un platums 8,2 mm	„11,4” vienā pusē	

Zubsolv ir pieejams blisteriepakojumos pa 7, 28 vai 30 tabletēm lietošanai zem mēles.
Visi zāļu iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Ražotājs
Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Zviedrija

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice,
Polija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
https://www.ema.europa.eu.