

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltabletter

Hver 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltablett inneholder 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,18 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltabletter

Hver 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltablett inneholder 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,36 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltabletter

Hver 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltablett inneholder 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,71 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltabletter

Hver 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltablett inneholder 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 1,4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltabletter

Hver 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltablett inneholder 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2,1 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltabletter

Hver 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltablett inneholder 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2,9 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltabletter

En hvit til off-white, oval tablett, lengde 6,8 mm og bredde 4,0 mm, preget med «.7» på én side.

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltabletter

En hvit til off-white, trekantet tablett, lengde 7,2 mm og høyde 6,9 mm, preget med «1.4» på én side.

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltabletter

En hvit til off-white, D-formet tablett, høyde 7,3 mm og bredde 5,65 mm, preget med «2.9» på én side.

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltabletter

En hvit til off-white, rund tablett, 7 mm i diameter, preget med «5.7» på én side.

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltabletter

En hvit til off-white, rombeformet tablett, lengde 9,5 mm og bredde 8,2 mm, preget med «8.6» på én side.

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltabletter

En hvit til off-white, kapselformet tablett, lengde 10,3 mm og bredde 8,2 mm, preget med «11.4» på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Formålet med naloksonkomponenten er å hindre intravenøst misbruk. Zubsolv er indisert for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket til å bli behandlet for avhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må foregå under tilsyn av lege med erfaring innen behandling av opioidavhengighet.

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin, da legemidler som inneholder buprenorfin har ulik biotilgjengelighet. Derfor kan dosen i mg være forskjellig fra legemiddel til legemiddel. Når den passende dosen har blitt identifisert for en pasient med et spesifikt legemiddel som inneholder buprenorfin, skal dette legemidlet ikke byttes med et annet legemiddel.

Hvis en pasient veksler mellom buprenorfin eller buprenorfin og naloksonholdige legemidler, kan dosejusteringer være nødvendige på grunn av de potensielle forskjellene i biotilgjengelighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det er ikke anbefalt å kombinere flere av de tre laveste styrkene av Zubsolv (for eksempel i tilfeller der formuleringene med de høyeste styrkene er midlertidig utilgjengelig) for å erstatte hvilken som helst av de tre høyeste styrkene av Zubsolv (se pkt. 5.2)

Forholdsregler som må tas før oppstart

Før behandlingen startes skal det tas hensyn til type opioidavhengighet (dvs. lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lenge det er siden forrige gang opioider ble brukt og graden av opioidavhengighet. For å unngå å fremkalle abstinenser, bør oppstart med buprenorfin/nalokson eller buprenorfin kun foretas når objektive og klare tegn på abstinens kan påvises (vist ved hjelp av f.eks. en score som indikerer mild til moderat abstinens på den validerte COWS-skalaen [Clinical Opioid Withdrawal Scale]).

- For pasienter som er avhengige av heroin eller korttidsvirkende opioider må den første dosen av buprenorfin/nalokson tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 6 timer siden pasienten sist brukte opioider.
- Hos pasienter som får metadon må metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag før behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes. Den lange halveringstiden til metadon bør tas i betraktning ved oppstart av buprenorfin/nalokson. Den første dosen med

buprenorfin/nalokson bør kun tas når tegn på abstinens først oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse abstinenssymptomer hos pasienter med metadonavhengighet.

Dosering

Oppstartsbehandling (induksjon)

Anbefalt startdose for voksne og ungdom over 15 år er 1,4 mg / 0,36 mg eller 2,9 mg / 0,71 mg daglig. Ytterligere én Zubsoolv på 1,4 mg / 0,36 mg eller 2,9 mg / 0,71 mg kan gis den første dagen, avhengig av den enkelte pasients behov.

Under oppstart av behandlingen anbefales daglig tilsyn av administreringen for å sikre riktig sublingval plassering av dosen og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning til effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosestabilisering og vedlikeholdsbehandling

Etter behandlingsstart på dag 1, skal pasienten raskt stabiliseres på en adekvat vedlikeholdsdose ved titrering til en dose som beholder pasienten på behandling og undertrykker opioidabstinenseffekter, og som styres av revurdering av den kliniske og psykologiske statusen til pasienten. Maksimal daglig dose skal ikke overstige 17,2 mg buprenorfin (f.eks. gitt som 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg eller 3 x 5,7 mg).

Under vedlikeholdsbehandling kan det være nødvendig å re-stabilisere pasienten regelmessig på en ny vedlikeholdsdose, som respons på endringer i pasientens behov.

Styrken på 0,7 mg / 0,18 mg er beregnet til å finjustere dosen for pasienter, spesielt ved nedtrapping av behandlingen eller i tilfelle toleranseproblemer under titrering.

Leger oppfordres til å forskrive et doseringsregime på én tablett én gang daglig der det er mulig, for å minimere risikoen for videresalg.

Mindre enn daglig dosering

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, kan doseringsfrekvensen av Zubsoolv reduseres til annenhver dag med to ganger den individuelt titrerte daglige dosen. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen reduseres til 3 ganger i uken etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd (for eksempel mandag, onsdag og fredag. Dosen på mandag og onsdag bør være to ganger den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag bør være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten dosering på dagene imellom). Imidlertid må dosen som gis på en enkelt dag ikke overskride 17,2 mg buprenorfin. Pasienter som trenger en titrert daglig dose på > 5,7 mg buprenorfin per dag kan muligens finne at dette regimet ikke er tilstrekkelig.

Medisinsk nedtrapping

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, og hvis pasienten samtykker, kan dosen gradvis reduseres til en lavere vedlikeholdsdose. I noen gunstige tilfeller kan behandlingen avsluttes. De seks ulike tablettstyrkene som er tilgjengelige muliggjør individuell dosetitrering og -nedtrapping. Pasienter bør overvåkes etter medisinsk nedtrapping på grunn av potensialet for tilbakefall.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos eldre pasienter over 65 år er ikke fastslått. Ingen doseanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

Siden farmakokinetikken til buprenorfin/nalokson kan endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, anbefales lavere startdoser og forsiktig dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Buprenorfin/nalokson er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Endring av dosen buprenorfin/nalokson er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin/nalokson hos barn under 15 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Legen må advare pasienter om at sublingval bruk er den eneste effektive og trygge administrasjonsmåten for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Tabletten skal plasseres under tungen inntil den er helt oppløst. Pasientene skal ikke svelge eller innta mat eller drikke inntil tabletten er helt oppløst.

Zubsolv oppløses vanligvis innen 40 sekunder, men det kan ta opptil 5 til 10 minutter for pasienten å føle at tabletten forsvinner helt fra munnen.

Hvis det kreves mer enn én tablett, kan disse tas samtidig eller fordelt på to doser; den andre dosen skal tas like etter at den første dosen er oppløst.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig respirasjonssvikt.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Akutt alkoholisme eller delirium tremens.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrekson, nalmeffen) for behandling av alkohol- eller opioidavhengighet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk

Buprenorfin kan feilbrukes eller misbrukes på samme måte som andre opioider, både lovlige og ulovlige. Overdosering, spredning av blodbårne virusinfeksjoner eller lokale og systemiske infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade er noen av risikoene ved feilbruk og misbruk. Misbruk av buprenorfin av andre enn den tiltenkte pasienten utgjør en tilleggsrisiko for at nye stoffavhengige personer tar i bruk buprenorfin som primært rusmiddel, og kan forekomme hvis

legemidlet distribueres for ulovlig bruk fra den aktuelle pasienten selv, eller hvis legemidlet ikke er sikret mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin/nalokson kan føre til at legemidlet misbrukes av pasienten, som igjen kan føre til overdose eller frafall fra behandlingen. En pasient som er underdosert med buprenorfin/nalokson kan fortsette å motvirke ukontrollerte abstinenssymptomer ved å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende midler som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk, bør man ta nødvendige forholdsregler ved forskrivning og utlevering av buprenorfin, slik som å unngå å skrive ut flere doser tidlig i behandlingen, og gjennomføre oppfølgingsbesøk med klinisk overvåkning av pasienten i henhold til pasientens behov.

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson i Zubsolv er ment å hindre feilbruk og misbruk av buprenorfin. Intravenøst eller intranasalt misbruk av Zubsolv forventes å være mindre sannsynlig enn for kun buprenorfin, siden nalokson i Zubsolv kan fremkalle abstinens hos personer som er avhengige av heroin, metadon eller andre opioidagonister.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal reduksjon av opioiddosen vurderes.

Respirasjonsdepresjon

En rekke dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon har blitt rapportert, spesielt i tilfeller der buprenorfin ble brukt i kombinasjon med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller når buprenorfin ikke ble brukt i henhold til legens anvisninger. Dødsfall har også blitt rapportert i forbindelse med samtidig bruk av buprenorfin og andre beroligende midler som alkohol eller andre opioider.

Hvis buprenorfin administreres til personer som ikke er opioidavhengige, og som ikke er tolerante overfor virkningene av opioider, kan det forekomme dødelig respirasjonsdepresjon.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller nedsatt lungefunksjon (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, nedsatt respiratorisk reserve, hypoksi, hyperkapni, eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskoliose (ryggskjevhet som fører til potensielt pustebesvær)).

Buprenorfin/nalokson kan forårsake alvorlig, mulig dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer ved utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må advares om å oppbevare blisterpakningen på et trygt sted, aldri åpne blisterpakningen på forhånd, oppbevare den utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden, og ikke å la barn observere inntak av legemidlet. Kontakt øyeblikkelig hjelp umiddelbart i tilfelle utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

CNS-depresjon

Buprenorfin/nalokson kan forårsake døsighet, spesielt når det tas sammen med alkohol eller andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som benzodiazepiner, beroligende midler, sedativa eller hypnotika) (se pkt. 4.5).

Risiko for samtidig bruk av sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler

Samtidig bruk av buprenorfin/nalokson og sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene, bør man kun forskrive disse sedative legemidlene samtidig til pasienter dersom det ikke finnes noen alternativ behandling. Dersom man avgjør å forskrive buprenorfin/nalokson samtidig med sedative legemidler, bør man bruke den laveste effektive dosen av det sedative legemidlet, og behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig. Pasienter bør følges opp nøye for eventuelle tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I dette henseende anbefales det på det sterkeste å informere pasienter og omsorgspersoner om å være klar over disse symptomene (se pkt. 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Zubsolv og andre serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes, bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Avhengighet

Buprenorfin er en partiell agonist på μ (my)-opioidreseptoren, og kronisk tilførsel fører til opioidavhengighet. Dyrestudier, samt klinisk erfaring, har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men på et lavere nivå enn en full agonist som for eksempel morfin.

Brå seponering anbefales ikke, da dette kan medføre et abstinenssyndrom som kan oppstå med forsinkelse.

Hepatitt og leverreaksjon

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert blant opioidavhengige både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Spekteret av abnormiteter varierer fra forbigående asymptomatiske levertransaminaseøkninger til enkelttilfeller av leversvikt, levernekrose, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og død. I mange tilfeller kan allerede eksisterende mitokondrisk svekkelse (genetisk sykdom, leverenzymavvik, infeksjon med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, alkoholmisbruk, anoreksi, samtidig bruk av andre potensielt levertoksiske legemidler) og pågående sprøytebruk ha en forårsakende eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorene må tas i betraktning før forskrivning av buprenorfin/nalokson, og under behandling.

Når det foreligger mistanke om en leverreaksjon, er ytterligere biologisk og etiologisk evaluering nødvendig. Avhengig av resultatene kan legemidlet seponeres forsiktig for å unngå abstinenssymptomer, og å forhindre tilbakefall til ulovlig stoffmisbruk. Dersom behandlingen fortsettes, bør leverfunksjonen overvåkes nøye.

Fremkalling av opioidabstinenssyndrom

Når behandling med buprenorfin/nalokson påbegynnes, må legen være oppmerksom på buprenorfins delvis agonistprofil, og at den kan fremkalle abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt dersom det gis mindre enn 6 timer etter siste bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller hvis det gis mindre enn 24 timer etter siste metadondose. Pasienter bør overvåkes tydelig i overgangsperioden fra buprenorfin eller metadon til buprenorfin/nalokson, ettersom abstinenssymptomer har blitt rapportert. For å unngå fremkalling av abstinens bør oppstart med buprenorfin/nalokson foretas når objektive tegn på abstinens er tydelige (se pkt. 4.2).

Abstinenssymptomer kan også være forbundet med suboptimal dosering.

Nedsatt leverfunksjon

Effektene av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie etter markedsføring. Siden både buprenorfin og nalokson gjennomgår omfattende metabolisering i leveren, ble plasmanivåene funnet å være høyere for både buprenorfin og nalokson hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på fremkalt opioidabstinens, toksisitet eller overdose forårsaket av økte nivåer av nalokson og/eller buprenorfin.

Leverfunksjonstester og dokumentering av virushepatitt ved baseline anbefales før behandlingen påbegynnes. Pasienter som er positive for virushepatitt, som tar andre legemidler (se pkt. 4.5) eller har eksisterende leverdysfunksjon, er utsatt for akselerert leverskade. Regelmessig overvåkning av leverfunksjon anbefales (se pkt. 4.4).

Zubsolv sublingvaltabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er bruk av buprenorfin/nalokson kontraindisert (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon kan forlenges siden 30 % av administrert dose skilles ut gjennom nyrene. Metabolitter av buprenorfin akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CYP 3A4-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan føre til økt konsentrasjon av buprenorfin. Dosereduksjon av buprenorfin/nalokson kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere bør få dosen med buprenorfin/nalokson nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig for disse pasientene (se pkt. 4.5).

Klasseeffekter

Opioider kan gi ortostatisk hypotensjon hos oppegående pasienter.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle skader, ved andre omstendigheter der cerebrospinaltrykket kan øke eller hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall, da opioider kan øke trykket i cerebrospinalvæsken og forårsake anfall.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller uretrastriktur.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivå eller endringer i pasientens oppfatning av smerte som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevaluering eller skjule diagnosen

eller det kliniske forløpet av samtidig sykdom.

Opioider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider er vist å øke trykket i galleblæren, og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i galleveiene.

Opioider bør gis med forsiktighet til eldre eller svekkede pasienter.

Samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere kan føre til økte opioideffekter, basert på erfaring med morfin (se pkt. 4.5).

Bytte mellom buprenorfinholdige legemidler

Dosen i mg kan variere mellom legemidler som inneholder buprenorfin, og de er ikke direkte byttbare med hverandre. Derfor skal pasienter overvåkes når de skifter mellom ulike buprenorfinholdige legemidler, da forskjeller i biotilgjengelighet (se pkt. 5.2) kan være merkbar i noen enkelttilfeller. Dosejusteringer kan derfor være nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos ungdom (15 – < 18 år)

På grunn av manglende data for ungdom (15 – < 18 år), bør pasienter i denne aldersgruppen overvåkes spesielt nøye under behandlingen.

Hjelpstoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Zubsolv bør ikke tas sammen med:

- Alkoholholdige drikkevarer eller legemidler som inneholder alkohol, da alkohol øker den sederende effekten av buprenorfin (se avsnitt 4.7).

Zubsolv bør brukes med forsiktighet samtidig med:

- Sedativer som benzodiazepiner eller relaterte legemidler
Samtidig bruk av opioider med sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma eller død på grunn av CNS-dempende tilleggseffekt. Doseringen og varigheten av samtidig bruk av sedative legemidler må begrenses (se pkt. 4.4). Pasienter bør advares om at det er ekstremt farlig å selvmedisinere ikke-forskrevne benzodiazepiner samtidig med dette legemidlet, og bør også advares om å bruke benzodiazepiner samtidig med dette legemidlet som avtalt med legen (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av Zubsolv og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirasjonshemming, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall (se pkt. 4.4).
- Andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, beroligende H1-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, nevroleptika, klonidin og beslektede substanser: disse kombinasjonene øker hemmingen av sentralnervesystemet. Det reduserte nivået av årvåkenhet kan gjøre bilkjøring og bruk av maskiner er farlig.

- I tillegg kan tilstrekkelig analgesi være vanskelig å oppnå ved administrering av en ren opioidagonist til pasienter som får buprenorfin/nalokson. Derfor er det mulighet for overdosering med en fullstendig agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne den partielle agonisteffekten av buprenorfin, eller når plasmanivået av buprenorfin reduseres.
- Serotonerge legemidler slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) eller trisykliske antidepressiva, på grunn av økt risiko for serotonerget syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).
- Naltrekson og nalmefer er opioidantagonister som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon ved behandling med buprenorfin/nalokson er kontraindisert på grunn av den potensielt farlige interaksjonen som kan gi plutselig innsettende, langvarige og intense opioidabstinenssymptomer (se pkt. 4.3).
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie med buprenorfin og ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) medførte økt C_{maks} og AUC (areal under kurven) av buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %) og i mindre grad, av norbuprenorfin. Pasienter som får Zubsolv bør overvåkes nøye, og kan ha behov for reduksjon av dosen hvis den kombineres med potente CYP3A4- hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller azol-antimykotika som ketokonazol, eller itraconazol, eller makrolidantibiotika).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer med buprenorfin kan redusere plasmakonsentrasjonen av buprenorfin, noe som potensielt kan resultere i suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin/nalokson overvåkes nøye hvis induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) gis samtidig. Dosen av buprenorfin eller CYP3A4-induktoren må kanskje justeres tilsvarende.
- Samtidig bruk av monaminoksidase (MAO)-hemmere kan forsterke opioideffekten, basert på erfaring med morfin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av buprenorfin/nalokson hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Mot slutten av svangerskapet kan buprenorfin indusere respirasjonsdepresjon hos nyfødte spedbarn selv etter kort tids bruk. Langvarig bruk av buprenorfin i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet kan forårsake et abstinenssyndrom hos nyfødte (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal uro, myoklonus eller kramper). Syndromet er vanligvis forsinket i flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør det vurderes neonatal overvåking i flere dager mot slutten av svangerskapet for å redusere risikoen for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos nyfødte.

Videre bør bruken av buprenorfin/nalokson under svangerskapet vurderes av lege. Buprenorfin/nalokson bør kun brukes under svangerskapet hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om nalokson/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Buprenorfin og dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er vist at buprenorfin hemmer diegiving hos rotter. Derfor skal amming opphøre under behandling med Zubsolv.

Fertilitet

Dyrestudier har vist en reduksjon i kvinnelig fertilitet ved høye doser (systemisk eksponering > 2,4 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt dose på 17,2 mg buprenorfin, basert på AUC)(se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin/nalokson har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det administreres til opoidavhengige pasienter. Dette legemidlet kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsatt tenkeevne, spesielt under behandlingsstart og ved dosejustering. Dersom det tas sammen med alkohol eller legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet, vil effekten trolig være tydeligere (se pkt. 4.4 og 4.5).

Pasientene bør advares mot å kjøre eller bruke farlige maskiner i tilfelle buprenorfin/nalokson ugunstig påvirker evnen til å utføre slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene som ble rapportert i løpet av pivotale kliniske studier var forstoppelse og symptomer som vanligvis er forbundet med seponering (dvs. søvnløshet, hodepine, kvalme, hyperhidrose og smerter). Enkelte rapporter om anfall, oppkast, diaré og økte leverfunksjonstester ble ansett som alvorlige.

Bivirkningstabell

Tabell 1 oppsummerer bivirkninger som ble rapportert fra pivotale kliniske studier der 342 av 472 pasienter (72,5 %) rapporterte bivirkninger, samt bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Hyppigheten av mulige bivirkninger oppført nedenfor er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring av buprenorfin/nalokson

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Influenza Infeksjon Faryngitt Rhinitt	Urinveisinfeksjon Vaginal infeksjon	
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>			Anemi Leukocytose Leukopeni Lymfadenopati Trombocytopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>			Overfølsomhet	Anafylaktisk sjokk

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>			Nedsatt appetitt Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypoglykemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet	Angst Depresjon Redusert libido Nervøsitet Unormale tanker	Unormale drømmer Agitasjon Apati Depersonalisering Narkotikaavhengighet Euforisk humør Fiendtlighet	Hallusinasjoner
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Migrene Svimmelhet Hypertoni Parestesi Somnolens	Hukommelsestap Hyperkinesi Anfall Taleforstyrrelser Skjelving	Hepatisk encefalopati Synkope
<i>Øyesykdommer</i>		Amblyopi Tåreforstyrrelser	Konjunktivitt Miose	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>			Angina pectoris Bradykardi Hjerteinfarkt Palpitasjoner Takykardi	
<i>Karsykdommer</i>		Hypertensjon Vasodilatasjon	Hypotensjon	Ortostatisk hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Hoste	Astma Dyspné Gjesping	Bronkospasme Respirasjonsdepresjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse Kvalme	Magesmerter Diaré Dyspepsi Flatulens Oppkast	Munnsår Misfarget tunge	Dental karies
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt Akutt hepatitt Gulsott Hepatisk nekrose Hepatorenalt syndrom
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Hyperhidrose	Pruritus Utslett Urtikaria	Akne Alopesi Eksfoliativ dermatitt Tørr hud Knuter i huden	Angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Ryggsmarter Artralgi Muskelkramper Myalgi	Artritt	

<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Unormal urin	Albuminuri Dysuri Hematuri Nyresten Urinretensjon	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		Erektildysfunksjon	Amenoré Ejakulasjonsforstyrrelser Menoragi Metroragi	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Abstinenssyndrom	Asteni Brystsmerter Frysninger Feber Uvelhet Smerter Perifert ødem	Hypotermi	Neonatalt abstinenssyndrom
<i>Undersøkelser</i>		Unormal leverfunksjonstest Vektnedgang	Økt blodkreatinin	Økte transaminaser
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		Skade	Heteslag	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I tilfeller med intravenøs feilbruk av legemidlet er det rapportert bivirkninger som kan tilskrives selve feilbruket og ikke legemidlet, som omfatter lokale reaksjoner, iblant sepsis (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt og andre infeksjoner, som lungebetennelse og endokarditt (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med betydelig legemiddelavhengighet, kan oppstart av behandling med buprenorfin føre til et abstinenssyndrom tilsvarende det som er forbundet med nalokson (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Symptomer

Respirasjonsdepresjon som et resultat av hemming av sentralnervesystemet er det viktigste symptomet som krever intervensjon i tilfelle overdose, da dette kan føre til åndedrettsstans og død. Tegn på overdose kan også inkludere søvnighet, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling

Generelle støttende tiltak bør iverksettes, inkludert nøye overvåking av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon og tiltak for standard intensivbehandling bør iverksettes. Frie luftveier og assistert eller kontrollert

pusting skal sikres. Pasienten bør overføres til et sted med nødvendig utstyr for gjenopplivning.

Hvis pasienten kaster opp, må man sørge for å forhindre at oppkastet aspireres.

Bruk av en opioidantagonist (dvs. nalokson) anbefales, til tross for den beskjedne effekten det kan ha på reversering av luftveissymptomene av buprenorfin sammenlignet med dets effekt på opioider som er fullstendige agonister.

Hvis nalokson brukes, bør den lange virketiden til buprenorfin tas i betraktning når man bestemmer varighet av behandling og medisinsk overvåkning for å reversere effekten av en overdose. Nalokson kan elimineres raskere enn buprenorfin, noe som muliggjør at tidligere kontrollerte symptomer på buprenorfinoverdose kommer tilbake. En kontinuerlig infusjon kan derfor være nødvendig.

Hvis infusjon ikke er mulig, kan det være nødvendig med gjentatt dosering med nalokson. Intravenøs infusjonshastighet skal titreres i henhold til pasientens respons.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, midler ved avhengighetslidelser, ATC-kode: N07BC51.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en opioid partiell agonist/antagonist som binder seg til μ - og κ (kappa)-opioidreseptorer i hjernen. Preparatets effekt ved opioid vedlikeholdsbehandling tilskrives de sakte reversible egenskapene med μ -opioidreseptorer som, over en lengre periode, kan redusere avhengige pasienters behov for narkotika.

Maksimal effekt av opioidagonister ble observert i kliniske farmakologistudier med opioidavhengige pasienter.

Nalokson er en antagonist på μ -opioidreseptorer. Når nalokson administreres peroralt eller sublingvalt i vanlige doser til pasienter som opplever opioidabstinenser viser nalokson liten eller ingen farmakologisk effekt på grunn av den nesten fullstendige førstepassasjemetabolismen. Når det administreres intravenøst til opioidavhengige pasienter forårsaker tilstedeværelsen av nalokson i Zubsovl imidlertid betydelige opioidantagonistiske effekter og opioidabstinens, og hindrer dermed intravenøst misbruk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt- og sikkerhetsdata for buprenorfin/nalokson er i hovedsak hentet fra en ettårig klinisk studie som omfattet en 4-ukers randomisert dobbeltblindet sammenligning av buprenorfin/nalokson, buprenorfin og placebo, etterfulgt av en 48-ukers sikkerhetsstudie av buprenorfin/nalokson. I denne studien ble 326 heroinavhengige pasienter tilfeldig fordelt til enten 16 mg buprenorfin/nalokson per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. For pasienter randomisert til en av de aktive behandlingene, begynte doseringen med 8 mg buprenorfin på dag 1, etterfulgt av 16 mg (to x 8 mg) buprenorfin på dag 2. På dag 3 ble de som var randomisert til å få buprenorfin/nalokson overført til kombinasjonstabletten. Pasientene ble fulgt opp daglig på klinikken (mandag til fredag) for dosering og effektvurderinger. Doser for å ta med hjem ble gitt for helgene. Studiens

primære sammenligning var å vurdere effekten av buprenorfin og buprenorfin/nalokson individuelt mot placebo. Prosentandelen av urinprøvene som ble tatt tre ganger i uken som var negative for ikke- studieopioider, var statistisk høyere for både buprenorfin/nalokson sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) og buprenorfin sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$).

I en dobbeltblindet, dobbeltdummy, parallellgruppestudie som sammenlignet en etanoloppløsning med buprenorfin med en ren agonist som aktiv kontroll ble 162 pasienter randomisert til å få etanoloppløsningen med buprenorfin på 8 mg/dag sublingvalt (en dose som er sammenlignbar med omtrent 12 mg/dag buprenorfin/nalokson), eller to relativt lave doser med aktiv kontroll, hvorav én var lav nok til å fungere som et alternativ til placebo, under en 3 til 10 dagers oppstartsfase, en 16- ukers vedlikeholdsfase og en 7-ukers avrusningsfase. Buprenorfin ble titrert til vedlikeholdsdose ved dag 3; aktive kontrolldoser ble titrert mer gradvis. Basert på andelen pasienter som fortsatte behandling og prosentandelen av urinprøver tatt tre ganger i uken som var negative for ikke- studieopioider, var buprenorfin mer effektivt enn den lave kontrolldosen når det gjaldt å beholde heroinavhengige pasienter i behandling og redusere deres bruk av opioider under behandling. Effekten av buprenorfin 8 mg per dag var tilsvarende den moderat aktive kontrolldosen, men ekvivalens ble ikke påvist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Zubsolv oppløses vanligvis innen 40 sekunder, men det kan ta 5 til 10 minutter før pasienten føler at tablettene har forsvunnet fullstendig fra munnen.

Zubsolv sublingvaltabletter har en høyere biotilgjengelighet enn konvensjonelle sublingvaltabletter. Derfor kan dosen i mg være forskjellig mellom legemidler som inneholder buprenorfin. Zubsolv kan ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

I komparative biotilgjengelighetsstudier utviste Zubsolv 11,4/2,9 mg tilsvarende buprenorfineksponering som 16/4 mg (2 x 8/2 mg) buprenorfin/nalokson administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter, men Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg utviste 20 % lavere buprenorfineksponering enn 2 x 2/0,5 mg buprenorfin/nalokson administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter. Naloksoneksponeringen var ikke høyere for Zubsolv på noen av de testede dosenivåene.

Buprenorfin

Absorpsjon

Ved peroral bruk gjennomgår buprenorfin førstepassasjemetabolisme med N-dealkylering og glukuronidering i tynntarmen og leveren. Peroral bruk av dette legemidlet er derfor ikke hensiktsmessig.

Det finnes små avvik i parametre for buprenorfindosens proporsjonalitetseksponering samt avvik fra en streng komposisjonsproporsjonalitet for de tre laveste styrkene (2,9/0,71, 1,4/0,36 og 0,7/0,18 mg) sammenlignet de tre høyeste styrkene. Derfor skal det ikke brukes flere av de tre laveste styrken av Zubsolv for å erstatte noen av de tre høyeste styrkene av Zubsolv.

Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås omtrent 90 minutter etter sublingval administrering. Plasmanivået av buprenorfin økte ved økende sublingval dose med buprenorfin/nalokson. Både C_{maks} og AUC av buprenorfin økte med økningen i dose, men økningen var mindre enn doseproporsjonal.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en rask distribusjonsfase (halveringstiden av distribusjonen på 2 til 5 timer).

Buprenorfin er svært lipofilt, noe som gir rask penetrasjon av blod-hjernebarrieren. Buprenorfin er ca. 96 % proteinbundet, primært til alfa- og betaglobulin.

Biotransformasjon

Buprenorfin metaboliseres primært ved 14-N-dealkylering via CYP3A4 i levermikrosomer. Modermolekylet og den primære dealkylerte metabolitten norbuprenorfin gjennomgår påfølgende glukuronidering. Norbuprenorfin bindes til opioidreseptorer *in vitro*, men det er ikke kjent om norbuprenorfin bidrar til samlet effekt av buprenorfin/nalokson.

Eliminasjon

Eliminering av buprenorfin er bi- eller tri-eksponensiell, og har gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid fra plasma på 32 timer.

Buprenorfin skilles ut i feces (~70 %) ved biliær utskillelse av glukuroniderte metabolitter, og resten (~30 %) skilles ut i urin.

Nalokson

Absorpsjon

Etter sublingval administrering av buprenorfin/nalokson er plasmakonsentrasjonen av nalokson lav og reduseres raskt. Naloksens gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjon var for lav til å vurdere doseproporsjonalitet. Nalokson er ikke vist å påvirke farmakokinetikken til buprenorfin.

Distribusjon

Nalokson er ca. 45 % proteinbundet, primært til albumin.

Biotransformasjon

Nalokson metaboliseres i leveren, primært ved glukuronidering, og skilles ut i urin. Nalokson gjennomgår direkte glukuronidering til nalokson-3-glukuronid, samt N-dealkylering og reduksjon av 6-oksogruppen.

Eliminasjon

Nalokson skilles ut i urin, med en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid fra plasma på 0,9 til 9 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen farmakokinetiske data fra eldre pasienter er tilgjengelige.

Nedsatt nyrefunksjon

Renal eliminasjon spiller en relativt liten rolle (~30 %) i den totale clearance av buprenorfin/nalokson. Ingen dosemodifikasjon basert på nyrefunksjonen er nødvendig, men forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin og nalokson ble evaluert i en studie etter markedsføring.

Tabell 2 oppsummerer resultatene fra en klinisk studie der eksponering etter administrering av en enkeltdose av buprenorfin/nalokson sublingval tablett ble fastslått hos friske personer og hos pasienter med ulik grad av nedsatt leverfunksjon.

Tabell 2: Effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetiske parametre for buprenorfin og nalokson etter administrering (endring sammenlignet med friske personer)

PK-parameter	Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) (n=9)	Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) (n=8)	Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (n=8)
Buprenorfin			
Cmaks	1,2 ganger økning	1,1 ganger økning	1,7 ganger økning
AUCsiste	Tilsvarende kontrollgruppe	1,6 ganger økning	2,8 ganger økning
Nalokson			
Cmaks	Tilsvarende kontrollgruppe	2,7 ganger økning	11,3 ganger økning
AUCsiste	0,2 ganger reduksjon	3,2 ganger økning	14,0 ganger økning

Generelt økte plasmaeksposeringen for buprenorfin omtrent 3 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, mens plasmaeksposering for nalokson økte 14 ganger ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kombinasjonen av buprenorfin og nalokson er undersøkt i akutt og gjentatt dosetoksisitetsstudier (opptil 90 dager hos rotter) på dyr. Ingen synergistisk økning av toksisitet har blitt observert. Bivirkninger var basert på den kjente farmakologiske aktiviteten av opioidagonistiske og/eller - antagonistiske stoffer.

Kombinasjonen (4:1) av buprenorfinhydroklorid og naloksonhydroklorid var ikke mutagent i en bakteriell mutasjonstest (Ames test) og var ikke klastogent i en *in vitro* cytogenetisk analyse i humane lymfocytter eller i en intravenøs mikrokjernetest hos rotter.

Reproduksjonsstudier med peroral administrasjon av buprenorfin og nalokson (i forholdet 1:1) indikerte at embryoletalitet forekom hos rotter ved maternal toksisitet ved alle doser. Den laveste undersøkte dosen representerte eksponeringsrater for maksimal human terapeutisk dose på 1x for buprenorfin og 5x for nalokson beregnet ut fra mg/m². Ingen utviklingstoksitet ble observert hos kaniner ved maternalt toksiske doser. Videre har ingen teratogenitet blitt observert hos rotter eller kaniner. Det har ikke blitt utført noen peri-postnatal studie med buprenorfin/nalokson, men maternal peroral administrering av buprenorfin i høye doser under drektighet og laktasjon resulterte i vanskelig fødsel (muligens grunnet den sederende effekten av buprenorfin), høy neonatal dødelighet og en noe forsinket utvikling av enkelte nevrologiske funksjoner (underlagskorrigeringsrefleks og skremmerespons) hos nyfødte rotter.

Kosttilførsel av buprenorfin/nalokson til rotter ved doser på 500 ppm eller mer, ga en reduksjon i fertilitet vist ved redusert befruktningsgrad hos hunner. En dose i kosten på 100 ppm (estimert eksponering for buprenorfin var ca. 2,4 x human dose på 17,2 mg buprenorfin/nalokson basert på AUC; plasmanivået av nalokson var under deteksjonsgrensen hos rotter) og hadde ingen negativ effekt på fertilitet hos hunner.

En karsinogenitetsstudie med buprenorfin/nalokson ble utført med rotter med doser på 7, 30 og 120 mg/kg/dag, med anslått eksponering på 3 til 75 ganger, basert på en Zubsoiv-ekvivalent human daglig sublingval dose på 11,4 mg buprenorfin beregnet ut fra mg/m². Statistisk signifikant økning i forekomsten av godartede testikkelinterstitielle (Leydigs) celleadenomer ble observert i alle doseringsgrupper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Sitronsyre (E 330)
Natriumsitrat (E 331)
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Sukralose
Levomentol
Silika, kolloidal vannfri
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

0,7 mg / 0,18 mg

2 år.

1,4 mg / 0,36 mg

4 år.

2,9 mg / 0,71 mg

3 år.

5,7 mg / 1,4 mg

4 år.

8,6 mg / 2,1 mg

4 år.

11,4 mg / 2,9 mg

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyest 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/oPA/Alu/PVC // Alu/PET/Papir barnesikrede blisterkort.
Pakningsstørrelse på 7, 28 eller 30 sublingvaltabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 november 2017
Dato for siste fornyelse: 27 juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Sverige

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 0,7 mg / 0,18 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,18 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Sublingvaltablett

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter
30 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1233/001 – 30 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/007 – 7 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/008 – 28 sublingvaltabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZUBSOLV 0,7 mg / 0,18 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 0,7 mg / 0,18 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Brett her
Riv her

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 1,4 mg / 0,36 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,36 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvaltablett

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter
30 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1233/002 – 30 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/009 – 7 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/010 – 28 sublingvaltabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZUBSOLV 1,4 mg / 0,36 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 1,4 mg / 0,36 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Brett her
Riv her

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 2,9 mg / 0,71 mg STYRKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,71 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Sublingvaltablett

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter
30 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1233/003 – 30 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/011 – 7 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/012 – 28 sublingvaltabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZUBSOLV 2,9 mg / 0,71 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 2,9 mg / 0,71 STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Brett her
Riv her

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 5,7 mg / 1,4 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 1,4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvaltablett

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter
30 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE
LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1233/004 – 30 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/013 – 7 sublingvaltabletter
EU/1/17/1233/014 – 28 sublingvaltabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZUBSOLV 5,7 mg / 1,4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 5,7 mg / 1,4 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Brett her
Riv her

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 8,6 mg / 2,1 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2,1 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvaltablett

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter
30 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZUBSOLV 8,6 mg / 2,1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER
(BLISTER)**

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 8,6 mg / 2,1 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltabletter
.buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Brett her
Riv her

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 11,4 mg / 2,9 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltabletter
buprenorfin/nalokson

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2,9 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sublingvaltablett

7 sublingvaltabletter
28 sublingvaltabletter
30 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal ikke svelges.
Hold tablett under tungen til den er oppløst.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1233/006 – 30 sublingvaltabletter

EU/1/17/1233/017 – 7 sublingvaltabletter

EU/1/17/1233/018 – 28 sublingvaltabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ZUBSOLV 11,4 mg / 2,9 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

PAKKE MED 7, 28, og 30 TABLETTER 11,4 mg / 2,9 mg STYRKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltabletter
.buprenorfin/nalokson

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Brett her
Riv her

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zubsolv 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltabletter

Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltabletter

Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltabletter

Zubsolv 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltabletter

Zubsolv 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltabletter

Zubsolv 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltabletter

buprenorfin/nalokson

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zubsolv er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zubsolv
3. Hvordan du bruker Zubsolv
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zubsolv
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zubsolv er og hva det brukes mot

Zubsolv inneholder virkestoffene buprenorfin og nalokson. Zubsolv brukes til å behandle avhengighet av opioider (narkotiske stoffer) som heroin eller morfin hos narkotikaavhengige som har samtykket i å bli behandlet for sin avhengighet. Zubsolv brukes hos voksne og ungdom over 15 år som også får medisinsk, sosial og psykologisk støtte.

Hvordan Zubsolv virker

Tabletten inneholder buprenorfin, som er ansvarlig for behandlingen av opioid (narkotisk) avhengighet. Den inneholder også nalokson, som brukes til å forhindre intravenøs misbruk av produktet.

2. Hva du må vite før du bruker Zubsolv

Bruk ikke Zubsolv:

- dersom du er allergisk overfor buprenorfin, nalokson eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har **alvorlige pustevansker**
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**
- dersom du er påvirket av alkohol eller opplever skjelving, svetting, angst, forvirring eller hallusinasjoner som er forårsaket av alkohol
- dersom du tar naltrekson eller nalmefen for behandling av alkohol- eller opioid-avhengighet

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Feilbruk, misbruk og uhensiktsmessig bruk**

Alvorlige infeksjonstilfeller med potensiell dødelig utfall kan forekomme i forbindelse med feilbruk av Zubsolv, hvis det tas intravenøst.

Dette legemidlet kan være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler, og skal oppbevares på et sikkert sted for å beskytte det mot tyveri (se avsnitt 5). Ikke gi dette legemidlet til andre. Det kan medføre dødsfall eller skade dem på andre måter.

- **Pusteproblemer** (se også 'Ikke ta Zubsolv' ovenfor)

Noen personer har dødd av respirasjonssvikt (manglende pusteevne) etter misbruk av dette legemidlet eller bruk i kombinasjon med andre midler som virker hemmende på sentralnervesystemet, som alkohol, benzodiazepiner (beroligende midler) eller andre opioider.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere pusteproblemer.

Dette legemidlet kan forårsake alvorlig, mulig dødelig, respirasjonsdepresjon (reduert evne til å puste) hos barn og personer som ikke er opioidavhengige og tar det ved et uhell eller med hensikt.

- **Søvnhighet**

Dette legemidlet kan forårsake døsighet, spesielt ved inntak sammen med alkohol eller andre legemidler som virker hemmende på sentralnervesystemet (slik som beroligende midler eller legemidler for søvn).

- **Avhengighet**

Dette legemidlet kan forårsake avhengighet.

- **Leverskade**

Leverskade har blitt rapportert etter inntak av buprenorfin/nalokson, spesielt ved misbruk av legemidlet. Dette kan også skyldes virusinfeksjoner (kronisk hepatitt C), alkoholmisbruk, anoreksi eller bruk av andre legemidler som kan skade leveren (se avsnitt 4). Legen din kan ta regelmessige blodprøver for å overvåke levertilstanden. **Rådfør deg med lege før du starter behandling med Zubsolv dersom du har leverproblemer.**

- **Abstinenssymptomer**

Dette legemidlet kan forårsake abstinenssymptomer hvis du tar det mindre enn seks timer etter at du har brukt et korttidsvirkende opioid (f.eks. morfin, heroin) eller mindre enn 24 timer etter bruk av et langtidsvirkende opioid, som metadon.

Zubsolv kan også forårsake abstinenssymptomer hvis du brått avslutter behandlingen.

- **Blodtrykk**

Dette legemidlet kan få blodtrykket ditt til å falle brått, slik at du føler deg svimmel hvis du reiser deg for hurtig fra sittende eller liggende stilling.

- **Søvnrelaterte pusteforstyrrelser**

Zubsolv kan gi søvnrelaterte pusteforstyrrelser, slik som søvnapné (pustestopp under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestopp under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, problemer med sammenhengende søvn eller uttalt søvnhighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person legger merke til slike symptomer. Legen kan vurdere å redusere dosen din.

- **Barn og ungdom**

Legen din kan følge deg opp nærmere hvis du er under 18 år. Dette legemidlet skal ikke brukes av barn under 15 år.

- **Diagnostisering av urelaterte medisinske tilstander**

Dette legemidlet kan skjule smertesyntomer som kan bidra til diagnostisering av noen sykdommer. Ikke

glem å informere legen hvis du tar dette legemidlet.

Rådfør deg med lege før du bruker Zubsolv hvis du:

- har en depresjon eller andre tilstander som behandles med antidepressiva. Bruken av disse legemidlene sammen med Zubsolv kan føre til serotonergt syndrom,
- en potensielt livstruende tilstand (se “Andre legemidler og Zubsolv”)
- har nyreproblemer
- nylig har hatt en hodeskade eller hjernesykdom
- har lavt blodtrykk, forstørret prostata eller vanskeligheter med å urinere på grunn av innsnevring av urinrøret
- har underaktiv skjoldbruskkjertel som kan forårsake tretthet eller vektøkning
- har dårlig binyrefunksjon (f.eks. Addisons sykdom)
- har problemer med galleveiene (f.eks. galleblære, gallegang)
- er eldre
- er svekket

Andre legemidler og Zubsolv

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan øke bivirkningene til Zubsolv og kan noen ganger forårsake svært alvorlige reaksjoner. Ikke bruk noen andre legemidler mens du tar Zubsolv uten å rådføre deg med lege først, spesielt:

- antidepressiva slik som **moklobemid, tranlylcypromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptylin, doksepin, eller trimipramin**. Disse legemidlene kan interagere med Zubsolv. Du kan oppleve symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrekninger, inkludert muskler som kontrollerer øyebeveglser, uro/rastløshet, hallusinasjoner, koma, overdreven svetting, skjelving, overdrevne reflekser, økt muskelspenning, kroppstemperatur over 38 °C. Kontakt lege hvis du opplever slike symptomer.
- **Naltrekson og nalmefen** (legemidler som brukes til å behandle avhengighetslidelser), da disse kan forhindre de terapeutiske virkningene av Zubsolv. De må ikke tas samtidig som Zubsolv-behandlingen, da du kan oppleve en plutselig forekomst av langvarige og intense abstinenser.
- **Benzodiazepiner** (brukes til å behandle angst eller søvnforstyrrelser) som diazepam, temazepam, alprazolam. Samtidig bruk av Zubsolv og sedative legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler øker risikoen for døsighet, pustevansker (respirasjonsdepresjon) og koma, og kan være livstruende. På grunn av dette bør samtidig bruk kun vurderes dersom andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Hvis legen forskriver Zubsolv sammen med sedative legemidler, bør dosen og varigheten av samtidig behandling begrenses av legen. Fortell legen om alle sedative legemidler som du tar, og følg legens doseringsanbefaling nøye. Det kan være nyttig å informere venner og familie om å være klar over tegnene og symptomene som beskrevet ovenfor. Kontakt lege hvis du opplever slike symptomer.
- Gabapentin eller pregabalin til behandling av epilepsi eller smerter grunnet nerveproblemer (nevropatiske smerter).
- **Andre legemidler som kan gjøre deg søvnig** som brukes til å behandle sykdommer som angst, søvnløshet, kramper/anfall, smerter og andre psykiske lidelser. Disse typene legemidler vil redusere årvåkenheten din og gjøre det farlig for deg å kjøre bil og bruke maskiner. De kan også forårsake depresjon av sentralnervesystemet, og dette er svært alvorlig. Nedenfor er en liste over eksempler på denne typen legemidler:
 - andre opioidholdige legemidler, som metadon, visse smertestillende legemidler og hostedempende midler
 - noen antidepressiva (brukes til å behandle depresjon), som isokarboksasid, fenelzin, selegilin, tranlylcypromin, valproat og monoaminoksidase (MAO)-hemmere, kan øke virkningen av dette legemidlet
 - beroligende H₁-reseptorantagonister (brukes til å behandle allergiske reaksjoner), som difenhydramin og klorfenamin
 - barbiturater (brukes for søvn eller sedasjon), som fenobarbital, sekobarbital
 - beroligende midler (brukes for søvn eller sedasjon), som kloralhydrat

- klonidin (brukes til å behandle høyt blodtrykk) og relaterte legemidler kan forlenge virkningene av dette legemidlet
- antiretrovirale midler (brukes til å behandle hiv), som ritonavir, nelfinavir, indinavir, kan øke virkningen av dette legemidlet
- noen antifungale midler (brukes til å behandle soppinfeksjoner), som ketokonazol, itrakonazol og visse antibiotika, kan forlenge virkningen av dette legemidlet
- noen legemidler kan redusere virkningen av Zubsolv. Disse inkluderer legemidler som brukes til å behandle epilepsi (som karbamazepin og fenytoin) og legemidler som brukes til å behandle tuberkulose (rifampicin)

Inntak av Zubsolv sammen med mat, drikke og alkohol

Alkohol kan gi økt døsighet og øke risikoen for respirasjonssvikt ved inntak sammen med Zubsolv. **Bruk ikke Zubsolv sammen med alkohol.** Ikke svelg eller innta mat eller drikke inntil tabletten er fullstendig oppløst.

Graviditet og amming

Risiko ved bruk av Zubsolv hos gravide kvinner er ikke kjent. Rådfør deg med lege dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil bestemme om behandlingen skal fortsette med et annet legemiddel.

Hvis legemidler som Zubsolv tas under graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan de forårsake abstinenssymptomer, inkludert pustevansker, hos det nyfødte barnet. Dette kan forekomme flere dager etter fødselen.

Du må ikke amme når du tar dette legemidlet, da Zubsolv går over i morsmelken. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Zubsolv kan forårsake døsighet, svimmelhet eller nedsette din evne til å tenke. Dette kan forekomme oftere i løpet av de første ukene av behandlingen når dosen endres, men kan også forekomme hvis du drikker alkohol eller tar andre beroligende midler samtidig med Zubsolv. Du må ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner eller utføre noen farlige aktiviteter inntil du vet hvordan dette legemidlet påvirker deg.

Zubsolv inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Zubsolv

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingen forskrives og følges opp av leger med erfaring innen behandling av narkotikaavhengighet.

Legen vil avgjøre hvilken dose som er riktig for deg. I løpet av behandlingen kan legen justere dosen, avhengig av hvordan du reagerer.

Behandlingsstart

Den anbefalte startdosen for voksne og ungdom over 15 år er:

- én tablett Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg hver dag, eller
- én tablett Zubsolv 2,9 mg / 0,71 mg hver dag.

En ekstra tablett Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg eller 2,9 mg / 0,71 mg kan gis på dag 1, avhengig av dine

behov.

Andre styrker er tilgjengelig, legen din bestemmer hva som er den beste behandlingen for deg. Dette kan inkludere å ta en kombinasjon av ulike styrker, men den daglige dosen din må ikke overskride 17,2 mg buprenorfin.

Klare tegn på abstinens skal være tydelige før du tar din første dose Zubsolv. Legens vurdering av om du er klar for behandling vil bestemme tidspunktet for første Zubsolv-dose.

- Start av behandling med Zubsolv hvis det foreligger avhengighet av heroin:
Hvis du er avhengig av heroin eller et korttidsvirkende opioid, skal den første dosen av Zubsolv tas når abstinenssymptomer oppstår, men ikke mindre enn 6 timer etter at du sist brukte opioider.
- Start av behandling med Zubsolv hvis det foreligger avhengighet av metadon:
Hvis du går på metadon eller et langtidsvirkende opioid, skal metadondosen ideelt sett reduseres til under 30 mg/dag før Zubsolv-behandlingen påbegynnes. Den første dosen av Zubsolv skal tas når abstinenssymptomer oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at du sist brukte metadon.

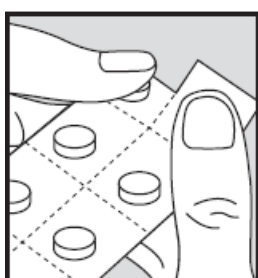
Slik tar du Zubsolv

- Ta dosen én gang daglig eller som legen har fortalt deg.
- Ta ut tablettene slik som beskrevet nedenfor. Blisterpakningen skal åpnes umiddelbart før du tar dosen. Åpne aldri på forhånd, da tablettene er følsom overfor fuktighet.
- Plasser tablettene under tungen.
- Hold tablettene på plass under tungen inntil de er fullstendig oppløst.
- Ikke tygg eller svelg tablettene, da legemidlet ikke kommer til å fungere og du kan få abstinenssymptomer.
- Ikke innta noe mat eller drikke inntil tablettene er fullstendig oppløst. Mens du kan merke at det meste av tablettene løses opp innen 40 sekunder, kan det ta 5 til 10 minutter før hele tablettene har forsvunnet fra munnen.

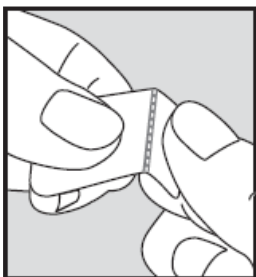
Slik tar du tablettene ut av blisterpakningen



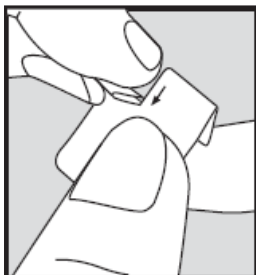
1. Ikke trykk tablettene gjennom folien.



2. Fjern kun én del fra blisterpakningen ved å rive langs den perforerte linjen.



3. Brett pakningen langs den stiplede linjen.



4. Riv i pilens retning. Hvis pakningen er skadet, må du kaste tablettene

Dosejustering og vedlikeholdsbehandling

Legen kan øke dosen med Zubsolv i henhold til dine behov. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du føler at virkningen av Zubsolv er for sterk eller for svak. Maksimal daglig dose er 17,2 mg.

Etter en periode med vellykket behandling kan du bli enig med legen din om å gradvis redusere dosen til en lavere vedlikeholdsdose.

Avslutte behandling

Ikke endre behandlingen på noen måte eller avslutt behandlingen uten samtykke fra legen som behandler deg.

Avhengig av tilstanden din kan dosen med Zubsolv fortsettes å reduseres under nøye medisinsk tilsyn, inntil den til slutt kan stoppes.

Dersom du tar for mye av Zubsolv

Hvis du eller noen andre tar for mye av dette legemidlet, må du umiddelbart dra til eller føres til et akuttmottak eller sykehus for behandling, da en **overdose** med Zubsolv kan forårsake alvorlige og livstruende pustevansker.

Symptomer på overdose kan inkludere langsommere og svakere pust enn normalt, følelse av å være mer søvnig enn normalt, reduksjon i størrelsen på pupillene, lavt blodtrykk, kvalme, oppkast og/eller sløret tale.

Dersom du har glemt å ta Zubsolv

Si fra til legen din så snart som mulig hvis du glemmer å ta en dose.

Dersom du avbryter behandling med Zubsolv

Du må ikke endre behandlingen på noen måte eller avslutte behandlingen uten samtykke fra legen som behandler deg. **Hvis du plutselig avslutter behandlingen, kan det oppstå abstinenssymptomer.** Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Si fra til legen din umiddelbart eller oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis du opplever bivirkninger som:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals som kan forårsake vanskeligheter med å svelge eller puste, alvorlig elveblest/utslett. Dette kan være tegn på en livstruende allergisk reaksjon

- hvis du føler deg søvnig og ukoordinert, har tåkesyn, har sløret tale, ikke kan tenke bra eller klart, eller hvis pusten blir mye langsommere enn det som er normalt for deg
- alvorlig tretthet, kløe med gulfarging av huden eller øynene. Dette kan være symptomer på leverskade
- ser eller hører ting som ikke er der (hallusinasjoner)

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- søvnløshet (insomni)
- hodepine
- forstoppelse, kvalme
- overdreven svetting
- abstinenssyndrom

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- influensalignende symptomer, infeksjon, sår hals og smertefull svelging, rennende nese
- angst, depresjon, nedsatt sexlyst, nervøsitet, unormale tanker
- migrene, svimmelhet, besvimelse, økning i muskelspenning, prikking, døsighet
- økt tåredannelse (rennende øyne) eller andre tåreforstyrrelser, tåkesyn
- økt blodtrykk, rødme
- økt hoste
- magesmerter, urolig mage eller annet ubehag i magen, diaré, luft i magen, oppkast
- utslett, kløe, elveblest
- ryggsmarter, leddsmarter, muskelsmerter, benkramper (muskelspasmer)
- unormal urin
- vanskeligheter med å få eller beholde en ereksjon
- svakhet, brystsmarter, frysninger, feber, følelse av generelt ubehag, smerter, hevelse (hender og føtter)
- unormal leverfunksjon, vekttap
- utilsiktet skade forårsaket gjennom tap av oppmerksomhet eller koordinasjon

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- unormale blodprøver, hovne kjertler (lymfekjertler)
- unormale drømmer, uro, tap av interesse, depersonalisering (du føler deg ikke som deg selv), legemiddelavhengighet, overdreven følelse av velvære, følelse av fiendtlighet
- hukommelsestap (minneforstyrrelse), krampeanfall, taleforstyrrelse, skjelving
- øyebetennelse eller -infeksjon, små pupiller
- hurtig eller langsam hjerterytme, hjerteinfarkt, hjertebank, tetthet i brystet
- lavt blodtrykk
- astma, kortpustethet, gjesping
- smerter og sår i munnen, misfarging av tungen
- akne, håravfall, tørr eller flassende hud, knuter i huden
- leddbetennelse
- protein i urinen, urinveisinfeksjon, vanskeligheter med å urinere, smertefull eller vanskelig urinering, blod i urinen, nyrestein
- menstruasjons- eller vaginalproblemer, unormal ejakulasjon
- følsomhet for varme eller kulde
- hetslag
- økt muskelaktivitet
- tap av matlyst

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- langsom pust eller pustevansker
- tannrâte

- leverskade med eller uten gulsott
- hallusinasjoner
- hevelse i ansikt og svelg eller livstruende allergiske reaksjoner
- fall i blodtrykk ved endring av posisjon fra sittende eller liggende til stående
- plutselige abstinenssymptomer som er forårsaket av å ta produktet for tidlig etter bruk av ulovlige opioider
- abstinenssyndrom hos nyfødte barn

Misbruk av dette legemidlet ved injisering kan forårsake abstinenssymptomer, infeksjoner, andre hudreaksjoner og potensielt alvorlige leverproblemer (se avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zubsolv

Oppbevares utilgjengelig for barn. **Det kan forårsake alvorlig skade og være dødelig for personer som tar dette legemidlet utilsiktet eller med hensikt, dersom det ikke er skrevet ut til dem.**

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Zubsolv kan være et mål for personer som misbruker reseptbelagte legemidler. Oppbevar dette legemidlet på et sikkert sted for å beskytte det mot tyveri.

Oppbevar blisterpakningen på sikker måte.

Åpne aldri blisterpakningen på forhånd.

Ikke ta dette legemidlet mens barn ser på.

Kontakt øyeblikkelig hjelp umiddelbart i tilfelle utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon Sammensetning av Zubsolv

Sammensetning av Zubsolv

Virkestoffer er buprenorfin og nalokson.

Hver 0,7 mg / 0,18 mg sublingvaltablett inneholder 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,18 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hver 1,4 mg / 0,36 mg sublingvaltablett inneholder 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,36 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hver 2,9 mg / 0,71 mg sublingvaltablett inneholder 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 0,71 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hver 5,7 mg / 1,4 mg sublingvaltablett inneholder 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 1,4 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hver 8,6 mg / 2,1 mg sublingvaltablett inneholder 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2,1 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Hver 11,4 mg / 2,9 mg sublingvaltablett inneholder 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) og 2,9 mg nalokson (som hydrokloriddihydrat).

Andre innholdsstoffer er mannitol, sitronsyre, natriumsitrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, sukralose, levomentol, kolloidal vannfri silika og natriumstearyl fumarat (se avsnitt 2 «Zubsolv inneholder natrium»).

Hvordan Zubsolv ser ut og innholdet i pakningen

Zubsolv er tilgjengelig i seks ulike styrker, differensiert av form og stempel:

Zubsolv tablettstyrke (buprenorfin/nalokson)	Zubsolv tablettbeskrivelse	Zubsolv tablettstempel	Utseende
0,7 mg / 0,18 mg	En hvit til off-white, oval tablett, lengde 6,8 mm og bredde 4,0 mm	«.7» på én side	
1,4 mg / 0,36 mg	En hvit til off-white, trekantet tablett, base 7,2 mm og høyde	«1.4» på én side	
2,9 mg / 0,71 mg	En hvit til off-white, D-formet tablett, høyde 7,3 mm og bredde	«2.9» på én side	
5,7 mg / 1,4 mg	En hvit til off-white, rund tablett, 7 mm i diameter	«5.7» på én side	
8,6 mg / 2,1 mg	En hvit til off-white, diamantformet tablett, lengde 9,5 mm og bredde 8,2 mm	«8.6» på én side	
11,4 mg / 2,9 mg	En hvit til off-white, kapselformet tablett, lengde 10,3 mm og bredde 8,2 mm	«11.4» på én side	

Zubsolv er tilgjengelig i blisterpakninger på 7, 28 eller 30 sublingvaltabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Spania

Tilvirker

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.