

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 0,7 mg + 0,18 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 1,4 mg + 0,36 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 2,9 mg + 0,71 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 5,7 mg + 1,4 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 8,6 mg + 2,1 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 11,4 mg + 2,9 mg tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zubsolv 0,7 mg + 0,18 mg tabletki podjęzykowe

Każda tabletka podjęzykowa o mocy 0,7 mg + 0,18 mg zawiera 0,7 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,18 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

Zubsolv 1,4 mg + 0,36 mg tabletki podjęzykowe

Każda tabletka podjęzykowa o mocy 1,4 mg + 0,36 mg zawiera 1,4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,36 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

Zubsolv 2,9 mg + 0,71 mg tabletki podjęzykowe

Każda tabletka podjęzykowa o mocy 2,9 mg + 0,71 mg zawiera 2,9 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,71 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

Zubsolv 5,7 mg + 1,4 mg tabletki podjęzykowe

Każda tabletka podjęzykowa o mocy 5,7 mg + 1,4 mg zawiera 5,7 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 1,4 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

Zubsolv 8,6 mg + 2,1 mg tabletki podjęzykowe

Każda tabletka podjęzykowa o mocy 8,6 mg + 2,1 mg zawiera 8,6 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2,1 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

Zubsolv 11,4 mg + 2,9 mg tabletki podjęzykowe

Każda tabletka podjęzykowa o mocy 11,4 mg + 2,9 mg zawiera 11,4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2,9 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka podjęzykowa

Zubsolv 0,7 mg + 0,18 mg tabletki podjęzykowe

Barwy białej do złamanej bieli owalne tabletki o długości 6,8 mm i szerokości 4,0 mm z wytłoczonym napisem „7” po jednej stronie.

Zubsolv 1,4 mg + 0,36 mg tabletki podjęzykowe

Barwy białej do złamanej bieli trójkątne tabletki o podstawie 7,2 mm i wysokości 6,9 mm z

wytłoczonym napisem „1,4” po jednej stronie.

Zubsolv 2,9 mg + 0,71 mg tabletki podjęzykowe

Barwy białej do złamanej bieli tabletki w kształcie litery D o wysokości 7,3 mm i szerokości 5,65 mm z wytłoczonym napisem „2,9” po jednej stronie.

Zubsolv 5,7 mg + 1,4 mg tabletki podjęzykowe

Barwy białej do złamanej bieli okrągłe tabletki o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „5,7” po jednej stronie.

Zubsolv 8,6 mg + 2,1 mg tabletki podjęzykowe

Barwy białej do złamanej bieli tabletki w kształcie rombu o długości 9,5 mm i szerokości 8,2 mm z wytłoczonym napisem „8,6” po jednej stronie.

Zubsolv 11,4 mg + 2,9 mg tabletki podjęzykowe

Barwy białej do złamanej bieli tabletki w kształcie kapsułki o długości 10,3 mm i szerokości 8,2 mm z wytłoczonym napisem „11,4” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych w ramach leczenia medycznego, społecznego i psychologicznego. Nalokson został dodany w celu zniechęcenia do używania leku dożylnie, niezgodnie z zaleceniami. Produkt leczniczy Zubsolv jest wskazany dla osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat wyrażających zgodę na leczenie uzależnienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi się odbywać pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zależności (uzależnienia) od opioidów.

Produkt leczniczy Zubsolv nie może być stosowany zamiennie z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę, ponieważ różne produkty zawierające buprenorfinę wykazują różną biodostępność. W związku z tym potrzebna dawka w mg może się różnić pomiędzy produktami. Po dobraniu dla pacjenta odpowiedniej dawki konkretnego produktu zawierającego buprenorfinę, produkt ten nie powinien być zmieniany na inny.

Jeśli u pacjenta nastąpi zamiana produktu z zawierającego buprenorfinę na buprenorfinę i nalokson, konieczne może być dostosowanie dawki z uwagi na możliwe różnice w biodostępności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie zaleca się stosować wielokrotności trzech mniejszych dawek produktu leczniczego Zubsolv w celu zastąpienia jakiegokolwiek z trzech większych dawek produktu leczniczego (na przykład w razie tymczasowej niedostępności większych dawek) (patrz punkt 5.2).

Środki ostrożności wymagane przed wdrożeniem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć rodzaj zależności opioidowej (tzn. czy opioid jest długo- czy krótkodziałający), czas od ostatniego użycia opioidu i stopień uzależnienia od opioidu. Aby uniknąć przyspieszenia zespołu odstawienia, leczenie buprenorfiną z naloksonem lub buprenorfiną należy rozpocząć dopiero, gdy pojawiają się obiektywne i wyraźne objawy odstawienia [np. wyrażone

wynikiem w zatwierdzonej skali klinicznej oceny zespołu odstawienia po odstawieniu opioidów (Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS) wskazującym na łagodne lub umiarkowane objawy odstawienia].

- W przypadku pacjentów uzależnionych od heroiny lub opioidów krótkodziałających, pierwszą dawkę buprenorfiny z naloksonem należy przyjąć, gdy pojawią się objawy odstawienia, ale nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów przez pacjenta.
- W przypadku pacjentów otrzymujących metadon, przed rozpoczęciem leczenia buprenorfiną z naloksonem dawkę metadonu należy zmniejszyć do maksymalnie 30 mg na dobę. Rozpoczynając podawanie buprenorfiny z naloksonem, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania metadonu. Pierwszą dawkę buprenorfiny z naloksonem należy przyjąć dopiero po pojawieniu się objawów odstawienia, ale nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu metadonu przez pacjenta. Buprenorfina może przyspieszyć objawy odstawienia u pacjentów uzależnionych od metadonu.

Dawkowanie

Leczenie początkowe (wprowadzenie leku)

Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat to 1,4 mg + 0,36 mg lub 2,9 mg + 0,71 mg na dobę. W pierwszym dniu, zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta, można podać dodatkową tabletkę produktu leczniczego Zubsoolv 1,4 mg + 0,36 mg lub 2,9 mg + 0,71 mg.

Na początku leczenia zaleca się codzienny nadzór nad przyjmowaniem leku, aby upewnić się, że tabletki są w właściwy sposób umieszczane podjęzykowo. Pozwoli to też obserwować reakcję pacjenta na leczenie, co stanowi wskazówkę dla doboru skutecznej dawki na podstawie efektu klinicznego.

Stabilizacja dawki i leczenie podtrzymujące

Po pierwszym dniu rozpoczęcia leczenia konieczne jest szybkie ustabilizowanie odpowiedniej dawki podtrzymującej aż do osiągnięcia dawki, która utrzymuje pacjenta przy leczeniu i hamuje objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego. Powinna być ona ustalana na podstawie powtarzanej oceny stanu klinicznego i psychicznego pacjenta. Maksymalna jednorazowa dawka dobową nie powinna przekraczać 17,2 mg buprenorfiny (np. podawana jako 1,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg czy 3 x 5,7 mg).

Podczas leczenia podtrzymującego może być konieczne okresowe stabilizowanie dawki podtrzymującej na nowym poziomie w odpowiedzi na zmieniające się potrzeby pacjenta. Dawka 0,7 mg + 0,18 mg jest przeznaczona do precyzyjnego dopasowania dawki u pacjentów, zwłaszcza podczas stopniowego zmniejszania dawki lub w razie problemów z tolerancją podczas dostosowywania dawki.

Lekarzy zachęca się, aby w miarę możliwości, zalecali pacjentom schemat dawkowania jedna tabletki raz na dobę w celu maksymalnego ograniczenia ryzyka nieprawidłowego stosowania.

Dawkowanie rzadziej niż raz na dobę

Po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, częstość stosowania produktu leczniczego Zubsoolv można zmniejszyć, podając go raz na dwa dni w dawce dwukrotnie większej od indywidualnie dobranej dawki dobowej. U niektórych pacjentów po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, częstość przyjmowania produktu leczniczego można zmniejszyć do 3 razy w tygodniu (na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Dawka w poniedziałek i środę powinna być dwa razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej, a dawka piątkowa powinna być trzy razy większa od indywidualnie dobranej dawki dobowej. W pozostałe dni pacjent nie przyjmuje leku). W żadnym dniu nie należy jednak przekraczać dawki dobowej powyżej 17,2 mg buprenorfiny. W przypadku pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie dawki buprenorfiny >5,7 mg/dobę, ten schemat dawkowania może okazać się nieodpowiedni.

Odstawienie leku

Po uzyskaniu zadowalającej stabilizacji, jeżeli pacjent wyraża zgodę, dawkę można stopniowo

zmniejszać do niższej dawki podtrzymującej, a niekiedy leczenie można przerwać. Dostępność tabletek podjęzykowych w sześciu różnych mocach pomaga w indywidualnym doborze dawki i stopniowym jej obniżaniu. Ze względu na ryzyko nawrotu uzależnienia, po zakończeniu leczenia pacjentów należy monitorować.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności buprenorfiny z naloksonem u pacjentów w podeszłym wieku, powyżej 65 roku życia. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka buprenorfiny z naloksonem może być zmieniona, dlatego zaleca się stosowanie mniejszych dawek początkowych i ostrożne ich zwiększanie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie buprenorfiny z naloksonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki buprenorfiny z naloksonem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożne dawkowanie leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności buprenorfiny z naloksonem u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Lekarze muszą przestrzec pacjentów, że jedyną skuteczną i bezpieczną drogą podania tego produktu leczniczego jest podanie podjęzykowe (patrz punkt 4.4). Tabletkę należy umieścić pod językiem i trzymać tam, aż się całkowicie rozpuści. Pacjenci nie powinni połykać tabletki ani przyjmować pokarmów, czy napojów, do momentu jej całkowitego rozpuszczenia.

Produkt leczniczy Zubsoolv rozpada się zazwyczaj w ciągu 40 sekund, jednak pacjent może odczuwać obecność leku w jamie ustnej nawet przez 5 do 10 minut.

Jeżeli konieczne jest przyjęcie więcej niż jednej tabletki, można je przyjąć jednocześnie lub w dwóch porcjach. Drugą dawkę należy przyjąć bezpośrednio po rozpuszczeniu się pierwszej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność oddechowa.

Ciężka niewydolność wątroby.

Ostra choroba alkoholowa lub *delirium tremens*.

Jednoczesne stosowanie antagonistów opioidów (naltrekson, nalmefen) stosowanych w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie i stosowanie rekreacyjne

Buprenorfina podobnie jak inne opioidy, legalne lub nielegalne, może być niewłaściwie stosowana lub nadużywana. Zagrożenia związane z niewłaściwym stosowaniem lub nadużywaniem opioidów to, między innymi: przedawkowanie, rozprzestrzenianie się krwiopochodnych infekcji wirusowych lub

umiejscowionych i ogólnoustrojowych infekcji, zahamowanie czynności ośrodka oddechowego i uszkodzenie wątroby. Przyjmowanie buprenorfiny przez osoby, którym nie została przepisana, stwarza ryzyko rozwoju uzależnienia u nowych osób stosujących buprenorfinę jako podstawowy narkotyk. Może do tego dojść, jeżeli leczony pacjent sam bezpośrednio dystrybuuje produkt leczniczy w celu nielegalnego użycia lub produkt nie został odpowiednio zabezpieczony przed kradzieżą.

Suboptymalne leczenie buprenorfiną z naloksonem może prowokować nieodpowiednie stosowanie produktu leczniczego przez pacjenta, co z kolei może prowadzić do przedawkowania lub przerwania leczenia. Pacjent leczony zbyt małą dawką buprenorfiny z naloksonem może reagować na niekontrolowane objawy głodu polekowego przyjmując na własną rękę opioidy, alkohol lub inne substancje o działaniu uspokajającym lub nasennym, takie jak na przykład benzodiazepiny.

W celu zminimalizowania ryzyka niewłaściwego stosowania, nadużywania i rozpowszechniania należy podjąć odpowiednie środki ostrożności przy przepisywaniu i wydawaniu buprenorfiny, takie jak unikanie przepisywania większej liczby dawek w początkowym okresie leczenia oraz przeprowadzanie wizyt kontrolnych połączonych z monitorowaniem klinicznym dostosowanym do potrzeb pacjenta.

Połączenie buprenorfiny z naloksonem w produkcie leczniczym Zubsolv ma powstrzymać przed niewłaściwym stosowaniem i nadużywaniem buprenorfiny. Uważa się, że mniej prawdopodobne jest niewłaściwe stosowanie dożylnie lub donosowo produktu Zubsolv niż samej buprenorfiny, gdyż zawarty w nim nalokson może wywołać objawy odstawienia u osób uzależnionych od heroiny, metadonu lub innych agonistów opioidów.

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym centralny bezdech senny (central sleep apnoea, CBS) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Zahamowanie ośrodka oddechowego

Odnotowano wiele przypadków zgonu w wyniku zahamowania ośrodka oddechowego, zwłaszcza gdy buprenorfinę stosowano w połączeniu z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) albo niezgodnie z zaleceniami. Odnotowano również przypadki zgonów związane z jednoczesnym podawaniem buprenorfiny i innych środków tłumiących, takich jak alkohol lub inne opioidy.

Po podaniu buprenorfiny niektórym osobom nieuzależnionym od opioidów, które nie tolerują działania opioidów, może wystąpić potencjalnie śmiertelne zahamowanie ośrodka oddechowego.

Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub niewydolnością oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, sercem płucnym, zmniejszoną rezerwą oddechową, hipoksją, hiperkapnią, istniejącym wcześniej zahamowaniem ośrodka oddechowego lub kifoskoliozą [skrzywieniem kręgosłupa prowadzącym potencjalnie do występowania duszności]).

Buprenorfina z naloksonem mogą powodować poważne, śmiertelne w skutkach zahamowanie ośrodka oddechowego u dzieci i osób nieuzależnionych, które przypadkowo lub celowo połkną ten produkt. Pacjentów należy poinformować o konieczności bezpiecznego przechowywania blistra, nieotwierania go nigdy przed czasem przyjęcia leku i przechowywania w miejscu niedostępnym dla dzieci oraz innych domowników. Nie wolno też przyjmować produktu leczniczego w obecności dzieci. Wrazie przypadkowego połknięcia lub podejrzenia takiego faktu, należy bezzwłocznie skontaktować się z pogotowiem ratunkowym.

Zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Buprenorfina z naloksonem mogą powodować senność, zwłaszcza przyjmowane jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami tłumiącymi ośrodkowy układ nerwowy (takimi jak benzodiazepiny, trankwilizatory, leki uspokajające lub nasenne, patrz punkty 4.5 i 4.7).

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie połączenia buprenorfiny i naloksonu z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, może prowadzić do sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie produktu leczniczego z tymi uspokajającymi produktami leczniczymi powinno ograniczać się do pacjentów, u których nie są możliwe alternatywne opcje leczenia. Decydując się na jednoczesne przepisanie skojarzenia buprenorfiny i naloksonu oraz uspokajających produktów leczniczych, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leków uspokajających, a czas trwania leczenia ograniczyć do minimum. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zahamowania czynności oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie leku Zubsolv i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenalin (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotoninergicznych jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Uzależnienie

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora opioidowego μ (μ) i jej przewlekłe podawanie prowadzi do uzależnienia od opioidu. Badania na zwierzętach, a także doświadczenie kliniczne wskazują, że buprenorfina może wywoływać uzależnienie, jednakże słabsze niż całkowity agonista, np. morfina.

Nagłe przerwanie leczenia nie jest zalecane, może bowiem prowadzić do wystąpienia opóźnionego zespołu odstawienia.

Zapalenie wątroby i incydenty wątrobowe

Zarówno w badaniach klinicznych, jak też w zgłoszeniach działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby u osób uzależnionych od opioidów. Zakres nieprawidłowości obejmuje przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, przypadki niewydolności wątroby, marskość wątroby, zespół wątrobowo-nerkowy, encefalopatię wątrobową i zgon. W wielu przypadkach czynnikiem wywołującym lub przyczyniającym się mogły być wcześniej istniejące defekty mitochondrialne (wada genetyczna), zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, nadużywanie alkoholu, anoreksja, równoczesne stosowanie innych, potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych i jednoczesne stosowanie narkotyków dożylnych. Te obciążające czynniki muszą być brane pod uwagę przed zaleceniem podawania buprenorfiny z naloksonem oraz w trakcie leczenia. W razie podejrzenia występowania zaburzeń czynności wątroby, konieczna jest dalsza ocena biologiczna i etiologiczna. Zależnie od jej wyniku można ostrożnie wycofywać podawany produkt leczniczy, aby zapobiec objawom odstawienia i powrotowi do nielegalnego stosowania narkotyków. W przypadku kontynuowania leczenia należy uważnie monitorować czynność wątroby.

Wywołanie zespołu odstawienia

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną z naloksonem, lekarz musi pamiętać o częściowym wpływie agonistycznym buprenorfiny i możliwości wywołania przez nią objawów odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów, zwłaszcza gdy jest podana wcześniej niż 6 godzin po ostatniej dawce heroiny lub innego krótko działającego opioidu, lub wcześniej niż 24 godziny po ostatniej dawce metadonu. W okresie zastępowania buprenorfiny lub metadonu buprenorfiną z naloksonem, pacjentów należy uważnie monitorować, ponieważ zgłaszano występowanie objawów zespołu odstawienia. Aby uniknąć pogłębienia zespołu odstawienia podawanie buprenorfiny z naloksonem należy rozpocząć, gdy obiektywne objawy zespołu odstawienia są wyraźnie widoczne (patrz punkt 4.2).

Objawy odstawienia mogą też być związane z wyborem niewystarczających dawek (dawkowanie suboptymalne).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny i naloksonu oceniano w badaniach po wprowadzeniu do obrotu. Ponieważ zarówno buprenorfina, jak i nalokson są w znacznym stopniu metabolizowane w wątrobie, stężenia w osoczu, zarówno buprenorfiny i naloksonu po podaniu pojedynczej dawki były wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim w porównaniu z osobami zdrowymi. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych nagłego odstawienia opioidów, toksyczności lub przedawkowania w wyniku wzrostu stężenia naloksonu i(lub) buprenorfiny.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testów określających czynność wątroby i badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, otrzymujący równocześnie inne produkty lecznicze (patrz punkt 4.5) i (lub) mający zaburzenia czynności wątroby są narażeni na większe ryzyko uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabletki podjęzykowe Zubsolv należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie buprenorfiny z naloksonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie produktu z moczem może być wydłużone, ponieważ 30% podanej dawki jest usuwane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dochodzi do kumulacji metabolitów buprenorfiny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory CYP 3A4

Produkty lecznicze hamujące enzym CYP3A4 mogą powodować zwiększenie stężenia buprenorfiny. Konieczne może być zmniejszenie dawki buprenorfiny z naloksonem. U pacjentów już leczonych inhibitorami CYP3A4 należy starannie dobierać dawkę buprenorfiny z naloksonem, gdyż skuteczna może się u nich okazać mniejsza dawka (patrz punkt 4.5).

Efekty klasowe

U pacjentów leczonych ambulatoryjnie opioidy mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Opioidy mogą powodować podwyższenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, co może prowadzić do napadów padaczkowych. Dlatego należy zachować ostrożność, podając produkt pacjentom po urazach głowy, ze zmianami wewnątrzczaszkowymi oraz w innych przypadkach, w których ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego może być podwyższone, lub gdy u pacjenta w przeszłości występowały napady padaczkowe.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z niedociśnieniem tętniczym, przerostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.

Zwężenie źrenic spowodowane podawaniem opioidów, zmiany poziomu świadomości lub zmiany percepcji bólu jako objawu choroby mogą utrudniać ocenę stanu zdrowia pacjenta i ustalenie rozpoznania oraz zaciemniać przebieg kliniczny współwystępującej choroby.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów pacjentom z obrzękiem śluzowatym, niedoczynnością tarczycy lub niedoczynnością kory nadnerczy (np. chorobą Addisona).

Wykazano, że opioidy zwiększają ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych, dlatego u pacjentów z zaburzeniami dróg żółciowych powinny być stosowane ostrożnie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania opioidów osobom starszym i osłabionym.

Jak wynika z doświadczenia ze stosowaniem morfiny, jednoczesne użycie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów (patrz punkt 4.5).

Zmiana między produktami leczniczymi zawierającymi buprenorfinę

Różne produkty lecznicze zawierające buprenorfinę mogą zawierać jej różne dawki i takie produkty lecznicze nie są bezpośrednio wymienne. Dlatego pacjenci powinni być monitorowani podczas zmiany pomiędzy różnymi produktami leczniczymi z buprenorfiną, ponieważ w niektórych indywidualnych przypadkach różnice w biodostępności (patrz punkt 5.2) mogą być zauważalne. Dlatego też może być konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u młodzieży (w wieku od 15 do <18 lat)

Ze względu na brak danych dotyczących młodzieży (w wieku od 15 do <18 lat) pacjentów z tej grupy wiekowej należy uważnie monitorować w czasie leczenia.

Sunstancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produktu leczniczego Zubsolv nie należy stosować równocześnie z:

- napojami alkoholowymi lub produktami leczniczymi zawierającymi alkohol, ponieważ alkohol nasila wpływ sedatywny buprenorfiny (patrz punkt 4.7).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania produktu Zubsolv z:

- Lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze. Jednoczesne stosowanie opioidów z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne produkty lecznicze, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu ze względu na addycyjne działanie depresyjne na OUN. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4). Należy ostrzec pacjentów, że samodzielne stosowanie nieprzepisanych przez lekarza benzodiazepin podczas leczenia tym produktem jest bardzo niebezpieczne. Jeżeli lekarz zalecił równoczesne przyjmowanie benzodiazepin z tym produktem, należy postępować ściśle według wskazań lekarza (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zubsolv z gabapentynoidami (gabapentyną i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon (patrz punkt 4.4).

- Innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, innymi pochodnymi opioidowymi (np. metadonem, lekami przeciwbólowymi i przeciwkaszlowymi), niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi, działającymi sedatywnie antagonistami receptora H1, barbituranami, anksjolitykami innymi niż benzodiazepiny, neuroleptykami, klonidyną i substancjami pochodnych: połączenia te nasilają tłumienie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na wpływ leku na obniżenie koncentracji prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn mogą być niebezpieczne.
- Dodatkowo uzyskanie odpowiedniej analgezji może być utrudnione, jeśli podano pełnego agonistę opioidowego pacjentom otrzymującym buprenorfinę z naloksonem. Istnieje zatem możliwość przedawkowania pełnego agonisty, zwłaszcza przy próbach zahamowania wpływu częściowego agonisty buprenorfiny lub gdy stężenie buprenorfiny w osoczu się zmniejsza.
- Serotonergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększają one ryzyko zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).
- Naltreksonem i nalmefenem będącymi antagonistami opioidów, które mogą hamować farmakologiczny wpływ buprenorfiny. Przeciwwskazane jest ich równoczesne podawanie podczas leczenia buprenorfiną z naloksonem ze względu na potencjalnie niebezpieczną interakcję, która może wywołać nagłe wystąpienie długotrwałych i intensywnych objawów odstawienia opioidów (patrz punkt 4.3).
- Inhibitorami CYP3A4: badanie interakcji buprenorfiny z ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) wykazało zwiększenie C_{max} i AUC (pola pod krzywą) buprenorfiny (w przybliżeniu, odpowiednio, o 50% i 70%) oraz - w mniejszym stopniu - norbuprenorfiny. Pacjentów otrzymujących produkt Zubsolv należy uważnie monitorować i, jeśli konieczne, zmniejszyć dawkę produktu Zubsolv, jeżeli jest podawany z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. inhibitorami proteazy, takimi jak rytonawir, nelfinawir lub indynawir albo azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, takimi jak ketokonazol lub itrakonazol, antybiotyki makrolidowe).
- Induktorami CYP3A4: równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 z buprenorfiną może prowadzić do zmniejszenia stężenia buprenorfiny w osoczu, co może być przyczyną suboptymalnego leczenia uzależnienia od opioidów z użyciem buprenorfiny. Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów leczonych buprenorfiną z naloksonem, którym podaje się równocześnie induktory CYP3A4 (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna). Może być konieczne odpowiednie zmodyfikowanie dawki buprenorfiny lub induktora CYP3A4.
- Jak wskazuje doświadczenie ze stosowania morfiny, jednoczesne użycie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) może spowodować nasilenie działania opioidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania buprenorfiny z naloksonem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla ludzi jest nieznane.

Buprenorfina stosowana pod koniec ciąży, nawet przez krótki czas, może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego u noworodka. Długotrwałe podawanie buprenorfiny w ostatnim trymestrze ciąży może spowodować wystąpienie u noworodka zespołu odstawienia (np. hipertonię, drżenie noworodków, pobudzenie, drgawki kloniczne, inne drgawki). Zespół ten zwykle trwa od kilku godzin do kilku dni po urodzeniu.

Z uwagi na długi okres półtrwania buprenorfiny należy rozważyć kilkudniowe monitorowanie nienarodzonego dziecka pod koniec ciąży, aby zapobiec ryzyku wystąpienia zahamowania ośrodka oddechowego lub zespołu odstawienia u noworodka.

Ponadto lekarz powinien ocenić zasadność stosowania buprenorfiny z naloksonem podczas ciąży. Buprenorfinę z naloksonem można stosować podczas ciąży wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nalokson lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Buprenorfina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Stwierdzono hamowanie laktacji przez buprenorfinę u szczurów. Dlatego podczas leczenia produktem Zubsovl należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano zmniejszenie płodności u samic (po narażeniu ogólnoustrojowym na poziomie >2,4-krotnie przewyższającym narażeniu u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki 17,2 mg buprenorfiny na podstawie AUC) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Buprenorfina z naloksonem wywierają niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn podczas stosowania u pacjentów uzależnionych od opioidów. Ten produkt leczniczy może powodować senność, zawroty głowy i zaburzenia procesów myślowych, zwłaszcza w okresie wprowadzania leczenia i dostosowywania dawki. Przyjmowanie produktu z alkoholem lub środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może nasilać wymienione objawy (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjentów należy ostrzec przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn, ponieważ buprenorfina z naloksonem może niekorzystnie wpływać na ich zdolność do wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zaparcia i objawy towarzyszące zwykle odstawieniu narkotyku (czyli bezsenność, ból głowy, nudności, wzmożona potliwość i ból). Niektóre zgłaszane przypadki napadów drgawkowych, wymiotów, biegunki i podwyższenia wyników badań czynności wątroby były ciężkie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 1 podsumowano działania niepożądane zgłoszone przez 342 z 472 pacjentów (72,5%) w podstawowych badaniach klinicznych oraz działania niepożądane zgłoszone podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Częstość wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem buprenorfiną z naloksonem zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Grypa Zakażenie Zapalenie gardła Nieżyt nosa	Zakażenie dróg moczowych Zakażenie pochwy	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			Niedokrwistość Leukocytoza Leukopenia Limfadenopatia Małopłytkowość	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			Zmniejszenie łaknienia Hiperglikemia Hiperlipidemia Hipoglikemia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna	Lęk Depresja Zmniejszenie libido Nerwowość Zaburzenia myślenia	Nietypowe sny Pobudzenie Apatia Depersonalizacja Uzależnienie od narkotyków Euforyczny nastrój Wrogość	Omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Migrena Zawroty głowy Hipertonia Parestezje Senność	Amnezja Hiperkineza Drgawki Zaburzenia mowy Drżenie	Encefalopatia wątrobowa Omdlenie
<i>Zaburzenia oka</i>		Niedowidzenie Zaburzenia łzawienia	Zapalenie spojówek Zwężenie źrenic	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				Zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>			Dusznica bolesna Bradykardia Zawał mięśnia sercowego Kołatanie serca Tachykardia	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nadciśnienie Rozszerzenie naczyń	Niedociśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Kaszel	Astma Dusznica Ziewanie	Skurcz oskrzeli Depresja oddechowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcie Nudności	Ból brzucha Biegunka Nistrawność Wzdęcia Wymioty	Owrzodzenie jamy ustnej Przebarwienie języka	Próchnica zębów

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zapalenie wątroby Ostre zapalenie wątroby Żółtaczka Martwica wątroby Zespół wątrobowo-nerkowy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Nadmierna potliwość	Świąd Wysypka Pokrzywka	Trądzik Wypadanie włosów Złuszczające zapalenie skóry Suchość skóry Guzki skórne	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Ból pleców Bóle stawów Kurcze mięśni Bóle mięśni	Zapalenie stawów	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Nieprawidłowości moczu	Albuminuria Trudności z oddawaniem moczu Krwimocz Kamica nerkowa Zatrzymanie moczu	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		Impotencja	Brak miesiączki Zaburzenia ejakulacji Krwotok miesięczkowy Krwawienie maciczne	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zespół odstawienia	Oslabienie Ból w klatce piersiowej Dreszcze Gorączka Złe samopoczucie Ból Obrzęk obwodowy	Hipotermia	Zespół odstawienia u noworodka
<i>Badania diagnostyczne</i>		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby Zmniejszenie masy ciała	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Uraz	Udar cieplny	

Opis wybranych działań niepożądanych

W przypadkach niewłaściwego podania leku drogą dożylną, niektóre reakcje niepożądane należy

przypisać raczej faktowi niewłaściwego użycia produktu leczniczego, niż jego działaniu. Do działań tych należą reakcje miejscowe, niekiedy septyczne (ropień, zapalenie tkanki podskórnej). Ponadto zgłaszano potencjalnie ciężkie ostre zapalenie wątroby oraz inne zakażenia, takie jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdza (patrz punkt 4.4).

U pacjentów silnie uzależnionych od narkotyków w początkowym okresie podawania buprenorfiny może wystąpić zespół odstawienia podobny do zespołu odstawienia występującego po zastosowaniu naloksonu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Głównym objawem wymagającym interwencji w razie przedawkowania jest zahamowanie ośrodka oddechowego wynikające z zahamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ może prowadzić do zatrzymania oddechu i zgonu. Innymi objawami przedawkowania są: senność, niedowidzenie, zwężenie źrenic, niedociśnienie, nudności, wymioty i (lub) zaburzenia mowy.

Postępowanie

Należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym ściśle monitorowanie oddechu i czynności serca pacjenta. Należy wdrożyć objawowe leczenie zahamowania ośrodka oddechowego i standardowe środki intensywnej opieki. Musi być zapewniona drożność dróg oddechowych i wspomagana lub kontrolowana wentylacja. Pacjenta należy umieścić w placówce, gdzie dostępne są pełne możliwości przeprowadzenia resuscytacji.

Jeżeli pacjent wymiotuje, należy podjąć odpowiednie działania, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami.

Zaleca się zastosowanie antagonisty opioidów (tzn. naloksonu), chociaż wywiera niewielki wpływ na odwracanie objawów oddechowych wywołanych przez buprenorfinę w porównaniu z jego działaniem na środki będące całkowitymi agonistami opioidowymi.

W przypadku stosowania naloksonu, określając długość okresu leczenia i wymaganego nadzoru medycznego potrzebnego do odwrócenia efektów przedawkowania, należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny. Nalokson jest usuwany z organizmu szybciej niż buprenorfina, przez co może dojść do nawrotu wcześniej opanowanych objawów przedawkowania buprenorfiny, dlatego może być konieczne stosowanie infuzji ciągłej. Jeśli infuzja nie jest możliwa, konieczne może być wielokrotne podawanie naloksonu. Szybkość infuzji dożylną należy dostosować do reakcji pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego, leki stosowane w leczeniu uzależnień, kod ATC: N07BC51.

Mechanizm działania

Buprenorfina jest częściowym agonistą/antagonistą receptorów opioidowych, wiążącym się z receptorami μ i κ (kappa) w mózgu. Jej aktywność w leczeniu podtrzymującym uzależnienia od opioidów jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ , co w dłuższym czasie może zminimalizować potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów.

Podczas badań farmakologii klinicznej u osób uzależnionych od opioidów obserwowano pułapowe agonistyczne efekty opioidowe.

Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych μ . Podawany w standardowych dawkach doustnie lub podjęzykowo pacjentom z objawami odstawienia po odstawieniu opioidów wykazuje niewielki lub zerowy efekt farmakologiczny z powodu jego prawie całkowitego metabolizmu pierwszego przejścia. W przypadku podawania dożylnego osobom uzależnionym od opioidów, nalokson obecny w produkcie Zubsoolv wykazuje jednak wyraźne działanie antagonistyczne w stosunku do opioidów i opioidowy zespół abstynencyjny, co zniechęca do nieprawidłowego stosowania produktu drogą dożylną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny z naloksonem pochodzą głównie z rocznego badania klinicznego obejmującego 4-tygodniowe randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie buprenorfiny z naloksonem, buprenorfiny i placebo i następującą po tym 48-tygodniową ocenę bezpieczeństwa stosowania buprenorfiny z naloksonem. W ramach tego badania 326 osób uzależnionych od heroiny losowo przydzielono albo do grupy otrzymującej buprenorfina z naloksonem w dawce 16 mg na dobę, albo do grupy otrzymującej buprenorfina w dawce 16 mg na dobę lub do grupy placebo. Uczestnikom zrandomizowanym do jednej z grup leczenia aktywnego w dniu 1. podawano 8 mg buprenorfiny, a następnie w dniu 2. - 16 mg (dwie tabletki po 8 mg) buprenorfiny. W dniu 3. osoby zrandomizowane do grupy otrzymującej buprenorfina z naloksonem przestawiano na stosowanie tabletki złożonej. Uczestnicy stawiali się codziennie w przychodni (od poniedziałku do piątku) w celu otrzymania leku i dokonania oceny skuteczności. Na soboty i niedziele pacjenci otrzymywali odpowiednią ilość leku do domu. W badaniu porównywano głównie skuteczność buprenorfiny oraz buprenorfiny z naloksonem w odniesieniu do placebo. Odsetek próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu, w których nie stwierdzono obecności opioidów innych niż stosowane w badaniu był statystycznie większy zarówno w grupie buprenorfiny z naloksonem względem placebo ($p < 0,0001$), jak i buprenorfiny względem placebo ($p < 0,0001$).

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniu grup równoległych porównywano etanolowy roztwór buprenorfiny z aktywnym lekiem kontrolnym - całkowitym agonistą, podczas trwającej od 3 do 10 dni fazy indukcji, 16-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego i 7-tygodniowej fazy odtruwania. Uczestników badania (162 osoby) zrandomizowano do grup otrzymujących podjęzykowo etanolowy roztwór buprenorfiny w dawce 8 mg na dobę (dawka mniej więcej porównywalna z dawką 12 mg na dobę buprenorfiny z naloksonem) lub dwie względnie małe dawki leku kontrolnego, z których jedna była wystarczająco mała, aby służyć za alternatywę dla placebo. Dawkę podtrzymującą buprenorfiny osiągnęto w dniu 3. Dawki w aktywnie leczonej grupie kontrolnej dobierano bardziej stopniowo. Biorąc pod uwagę liczbę uczestników kontynuujących leczenie i odsetek ujemnych próbek moczu pobieranych trzy razy w tygodniu do badania na obecność opioidów innych niż stosowane w badaniu, buprenorfina okazała się skuteczniejsza od małej dawki leku stosowanego w grupie kontrolnej w utrzymywaniu w leczeniu osób uzależnionych od heroiny i zmniejszaniu zużycia przez nich opioidów w trakcie leczenia. Skuteczność buprenorfiny podawanej w dawce 8 mg na dobę była podobna do skuteczności umiarkowanej dawki leku podawanego w grupie kontrolnej, jednakże równoważność nie została wykazana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Zubsoolv ulega rozpadowi zazwyczaj w ciągu 40 sekund, jednakże jeszcze przez 5 do 10 minut pacjent może odczuwać jej obecność w jamie ustnej.

Tabletki podjęzykowe produktu leczniczego Zubsolv mają wyższą dostępność biologiczną niż tradycyjne tabletki podjęzykowe. Z tego względu mogą istnieć różnice w dawkach w mg pomiędzy różnymi produktami. Produkt leczniczy Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

W badaniach porównawczych dostępności biologicznej po zastosowaniu tabletki produktu Zubsolv o mocy 11,4 + 2,9 mg uzyskiwano równoważne narażenie na buprenorfinę jak po podaniu 16 + 4 mg (2 x 8 + 2 mg) buprenorfiny z naloksonem w tradycyjnej tabletkce podjęzykowej, jednak produkt Zubsolv o mocy 2 x 1,4 + 0,36 mg zapewniał o 20% niższe narażenie na buprenorfinę niż podanie 2 x 2 + 5 mg buprenorfiny z naloksonem w tradycyjnej tabletkce podjęzykowej. Narażenie na nalokson podczas podawania produktu leczniczego Zubsolv nie było wyższe dla żadnej z badanych dawek.

Buprenorfina

Wchłanianie

Buprenorfina po podaniu doustnym podlega metabolizmowi pierwszego przejścia z N-dealkilacją i sprzęganiem z kwasem glukuronowym w jelicie cienkim i wątrobie. Z tego względu podawanie tego produktu leczniczego drogą doustną jest niewłaściwe.

Istnieją niewielkie odchylenia w parametrach ekspozycji proporcjonalnej do dawki buprenorfiny, jak również odchylenia od ścisłej proporcjonalności do składu dla trzech mniejszych dawek (2,9 + 0,71, 1,4 + 0,36 i 0,7 + 0,18 mg) w porównaniu do trzech większych dawek produktu leczniczego. Zatem nie zaleca się stosować wielokrotności trzech mniejszych dawek produktu leczniczego Zubsolv w celu zastąpienia jakiegokolwiek z trzech większych dawek produktu leczniczego Zubsolv.

Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się po około 90 minutach po podaniu podjęzykowym. Stężenia buprenorfiny w osoczu zwiększały się wraz ze wzrostem podjęzykowej dawki buprenorfiny z naloksonem. Zarówno C_{max} jak i AUC buprenorfiny zwiększały się wraz ze wzrostem dawki, chociaż ten wzrost był mniejszy niż proporcjonalny do dawki.

Dystrybucja

Po wchłonięciu buprenorfiny następuje faza szybkiej dystrybucji (okres połowicznej dystrybucji wynosi od 2 do 5 godzin).

Buprenorfina jest silnie lipofilna, przez co szybko przenika przez barierę krew-mózg. Buprenorfina wiąże się z białkami w około 96%, głównie z alfa- i beta-globulinami.

Metabolizm

Buprenorfina jest metabolizowana głównie na drodze N-dealkilacji przez mikrosomalny cytochrom CYP3A4 w wątrobie. Częsteczka macierzysta i główny dealkilowany metabolit, norbuprenorfina, ulegają następnie glukuronidacji. Norbuprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi w warunkach *in vitro*. Nie wiadomo jednak, czy norbuprenorfina przyczynia się do ogólnego działania skojarzenia buprenorfiny i naloksonu.

Eliminacja

Eliminacja buprenorfiny jest dwu- lub trójwykładnicza, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi 32 godziny.

Buprenorfina jest wydalana z kałem (w ok. 70%), poprzez wydalanie z żółcią sprzęgniętych z kwasem glukuronowym metabolitów, reszta (ok. 30%) jest wydalana z moczem.

Nalokson

Wchłanianie

Po podaniu podjęzykowym buprenorfiny z naloksonem stężenia osoczowe naloksonu są niskie i szybko się zmniejszają. Średnie maksymalne stężenie naloksonu w osoczu były zbyt niskie, aby ocenić proporcjonalność względem dawki. Nie stwierdzono, aby nalokson wpływał na

farmakokinetykę buprenorfiny.

Dystrybucja

Nalokson wiąże się w około 45% z białkami, głównie z albuminami.

Metabolizm

Nalokson jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez sprzężanie z kwasem glukuronowym, i wydalany z moczem. Nalokson ulega bezpośredniej glukuronidacji do 3-glukuronidu naloksonu, a także N-dealkilacji i redukcji grupy karbonylowej w pozycji 6.

Eliminacja

Nalokson jest wydalany z moczem, a jego średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza mieści się w zakresie od 0,9 do 9 godzin.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Eliminacja drogą nerkową odgrywa stosunkowo małą rolę (około 30%) w ogólnym klirensie buprenorfiny z naloksonem. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na czynność nerek, ale zaleca się ostrożność podczas podawania produktu osobom z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny i naloksonu oceniano w badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu.

W tabeli 2. podsumowano wyniki badania klinicznego oceniającego ekspozycję po podaniu pojedynczej dawki buprenorfiny z naloksonem w tabletkę podjęzykowej osobom zdrowym oraz pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby.

Tabela 2: Wpływ zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne buprenorfiny i naloksonu po podaniu (zmiana w porównaniu z osobami zdrowymi)

Parametr farmakokinetyczny	Łagodne zaburzenia czynności wątroby (Klasa A wg skali Child-Pugh) (n=9)	Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (Klasa B wg skali Child-Pugh) (n=8)	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh) (n=8)
Buprenorfina			
C _{max}	1,2-krotne zwiększenie	1,1-krotne zwiększenie	1,7-krotne zwiększenie
AUC _{last}	Wyniki podobne do wyników w grupie kontrolnej	1,6-krotne zwiększenie	2,8-krotne zwiększenie
Nalokson			
C _{max}	Wyniki podobne do wyników w grupie kontrolnej	2,7-krotne zwiększenie	11,3-krotne zwiększenie

AUC _{last}	0,2-krotne zmniejszenie	3,2-krotne zwiększenie	14,0-krotne zwiększenie
---------------------	----------------------------	------------------------	----------------------------

Ogólnie, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stężenie buprenorfiny w osoczu wzrosło około 3-krotnie, a stężenie naloksonu w osoczu wzrosło 14-krotnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Połączenie buprenorfiny z naloksonem badano u zwierząt w badaniach toksyczności dawki w ostrej fazie leczenia i dawki wielokrotnej (do maksymalnie 90 dni u szczurów). Nie stwierdzono synergistycznego zwiększenia toksyczności. Występujące działania niepożądane były związane z farmakologicznie znaną aktywnością agonistyczną i(lub) antagonistyczną wobec receptorów opioidowych.

Mieszanina chlorowodorku buprenorfiny i chlorowodorku naloksonu (w stosunku 4:1) nie wykazywała działania mutagennego w teście mutacji bakteryjnych (test Ames) i nie działała klastogennie w cytogenetycznym teście *in vitro* na ludzkich limfocytach ani w dożylnym teście mikrojąderkowym u szczurów.

Badania wpływu na reprodukcję po doustnym podawaniu buprenorfiny i naloksonu (w stosunku 1:1) wykazały działanie embrioletalne u szczurów dla wszystkich dawek powodujących toksyczność u matek. Najniższa badana dawka odpowiadała wielokrotności ekspozycji 1-krotnej dla buprenorfiny i 5-krotnej dla naloksonu po podaniu maksymalnej dawki terapeutycznej u człowieka, przeliczonej na mg/m² pc. U królików po dawkach toksycznych dla matek nie obserwowano toksyczności rozwojowej. Ponadto, ani u szczurów, ani u królików nie obserwowano działania teratogennego. Nie wykonano badań okołourodzeniowych ani pourodzeniowych dla buprenorfiny z naloksonem, jednak doustne podawanie dużych dawek buprenorfiny samicy w czasie ciąży i laktacji powodowało trudności z porodem (prawdopodobnie w wyniku sedatywnego działania buprenorfiny), dużą śmiertelność noworodków i nieznaczne opóźnienie rozwoju pewnych funkcji neurologicznych (powierzchniowy odruch postawy i ułożenia oraz odruch Moro - wzdryganie) u noworodków szczurów.

Podawanie szczurom w diecie buprenorfiny i naloksonu w dawce 500 ppm lub większej powodowało obniżenie płodności, wykazane zmniejszeniem częstości zachodzenia samic w ciążę. Dawka pokarmowa 100 ppm (szacowana ekspozycja na buprenorfinę około 2,4-krotnie wyższa w porównaniu z ekspozycją po stosowanej u ludzi dawce 17,2 mg buprenorfiny z naloksonem na podstawie AUC; stężenia naloksonu w osoczu szczurów były poniżej limitu wykrywalności) nie miała niekorzystnego wpływu na płodność samic.

Badanie rakotwórczości buprenorfiny z naloksonem wykonano u szczurów z zastosowaniem dawek 7, 30 i 120 mg/kg na dobę, szacunkowo wielokrotność ekspozycji była od 3 do 75 razy większa od dawki podjęzykowej buprenorfiny stosowanej u ludzi (produkt leczniczy Zubsolv), wynoszącej 11,4 mg w przeliczeniu na mg/m² pc. We wszystkich grupach dawkowania obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków jąder z komórek śródmiąższowych (Leydiga).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Kwas cytrynowy (E 330)
Sodu cytrynian (E 331)
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Sukraloza

Lewomentol
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu fumaran stearylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

0,7 mg + 0,18 mg

2 lata

1,4 mg + 0,36 mg

4 lata

2,9 mg + 0,71 mg

3 lata

5,7 mg + 1,4 mg

4 lata

8,6 mg + 2,1 mg

4 lata

11,4 mg + 2,9 mg

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/OPA/Aluminium/PVC // Aluminium/PET/Papier chroniące przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowania 7, 28 lub 30 tabletek podjęzykowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

08039 Barcelona
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopad 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lipiec 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. <WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY> <WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Szwecja

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)**

Wymagania do przedłożenia PSUR dla tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 0,7 mg / 0,18 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 0,7 mg + 0,18 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 0,7 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 0,18 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych
30 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż się rozpuści.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1233/001 – 30 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/007 – 7 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/008 – 28 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ZUBSOLV 0,7 mg + 0,18 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 0,7 mg / 0,18 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 0,7 mg + 0,18 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zgiąć tutaj
Rozerwać tutaj

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 1,4 mg / 0,36 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 1,4 mg + 0,36 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 1,4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 0,36 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych
30 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż się rozpuści.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1233/002 – 30 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/009 – 7 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/010 – 28 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ZUBSOLV 1,4 mg + 0,36 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 1,4 mg / 0,36 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 1,4 mg + 0,36 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zgiąć tutaj
Rozerwać tutaj

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 2,9 mg / 0,71 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 2,9 mg + 0,71 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 2,9 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 0,71 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych
30 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż się rozpuści.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1233/003 – 30 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/011 – 7 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/012 – 28 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ZUBSOLV 2,9 mg + 0,71 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 2,9 mg / 0,71 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 2,9 mg + 0,71 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zgiąć tutaj
Rozerwać tutaj

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 5,7 mg / 1,4 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 5,7 mg + 1,4 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 5,7 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 1,4 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych
30 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż się rozpuści.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1233/004 – 30 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/013 – 7 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/014 – 28 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ZUBSOLV 5,7 mg + 1,4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 5,7 mg / 1,4 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 5,7 mg + 1,4 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zgiąć tutaj
Rozerwać tutaj

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 8,6 mg / 2,1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 8,6 mg + 2,1 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 8,6 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 2,1 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych
30 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż się rozpuści.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1233/005 – 30 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/015 – 7 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/016 – 28 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ZUBSOLV 8,6 mg + 2,1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 8,6 mg / 2,1 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 8,6 mg + 2,1 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zgiąć tutaj
Rozerwać tutaj

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 11,4 mg / 2,9 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 11,4 mg + 2,9 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka podjęzykowa zawiera 11,4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodorku) i 2,9 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka podjęzykowa

7 tabletek podjęzykowych
28 tabletek podjęzykowych
30 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Nie połykać.
Trzymać tabletkę pod językiem, aż się rozpuści.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zubsolv nie jest zamienny z innymi produktami zawierającymi buprenorfinę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta

08039 Barcelona

Hiszpania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1233/006 – 30 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/017 – 7 tabletek podjęzykowych

EU/1/17/1233/018 – 28 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ZUBSOLV 11,4 mg + 2,9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

OPAKOWANIE 7, 28, i 30 TABLETEK O MOCY 11,4 mg / 2,9 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zubsolv 11,4 mg + 2,9 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zgiąć tutaj
Rozerwać tutaj

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zubsolv 0,7 mg + 0,18 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 1,4 mg + 0,36 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 2,9 mg + 0,71 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 5,7 mg + 1,4 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 8,6 mg + 2,1 mg tabletki podjęzykowe
Zubsolv 11,4 mg + 2,9 mg tabletki podjęzykowe
buprenorfina + nalokson

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zubsolv i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zubsolv
3. Jak przyjmować lek Zubsolv
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zubsolv
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zubsolv i w jakim celu się go stosuje

Lek Zubsolv zawiera substancje czynne buprenorfinę i nalokson. Lek Zubsolv jest stosowany w leczeniu osób uzależnionych od narkotyków opioidowych, takich jak heroina czy morfina, które wyraziły zgodę na leczenie uzależnienia. Lek Zubsolv jest stosowany u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy korzystają również ze wsparcia medycznego, społecznego i psychologicznego.

Jak działa lek Zubsolv

Tabletka zawiera buprenorfinę wywierającą działanie lecznicze w przypadku uzależnienia od opioidów (narkotyków). Zawiera także nalokson, który ma zniechęcać do niezgodnego z zaleceniami przyjmowania leku drogą dożylną.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zubsolv Kiedy nie przyjmować leku Zubsolv:

- jeśli pacjent ma uczulenie na buprenorfinę, nalokson lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma **poważne problemy z oddychaniem**;
- jeśli pacjent ma **ciężką chorobę wątroby**;
- jeśli pacjent znajduje się w stanie upojenia alkoholowego lub występuje u niego drżenie, pocenie się, lęk, splątanie lub halucynacje wywołane alkoholem;
- jeśli pacjent przyjmuje naltrekson lub nalmefen, które są stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu lub opioidów.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Niewłaściwe stosowanie, nadużywanie i stosowanie rekreacyjne**

W przypadku niewłaściwego podania leku Zubsoyl drogą dożylną może dojść do poważnych, potencjalnie śmiertelnych zakażeń.

Ten lek może być przedmiotem zainteresowania osób nadużywających leków przepisywanych na receptę, dlatego powinien być przechowywany w miejscu zabezpieczonym przed kradzieżą (patrz punkt 5). Nie należy przekazywać tego leku innym osobom. Może doprowadzić do zgonu lub zaszkodzić im w inny sposób.

- **Problemy z oddychaniem** (patrz również punkt „Kiedy nie stosować leku Zubsoyl”, powyżej). Odnotowano przypadki zgonów z powodu niewydolności oddechowej (niezdolności do oddychania), wynikłej z niewłaściwego użycia tego leku lub przyjmowania go w połączeniu z innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego, takimi jako alkohol, benzodiazepiny (leki uspokajające) czy inne opioidy.

Lek ten należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały wcześniej problemy z oddychaniem.

Ten lek może powodować ciężkie, potencjalnie śmiertelne zahamowanie ośrodka oddechowego (zmniejszenie zdolności oddychania) u dzieci i osób nieuzależnionych, które przypadkowo lub celowo przyjęły lek.

- **Senność**

Ten lek może powodować senność, zwłaszcza kiedy zostanie przyjęty jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami osłabiającymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (takimi jak leki uspokajające, nasenne lub środki odurzające).

- **Uzależnienie**

Ten lek może spowodować uzależnienie.

- **Uszkodzenie wątroby**

Zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby po przyjęciu buprenorfiny z naloksonem, zwłaszcza podczas niewłaściwego używania. Mogło to być również spowodowane infekcjami wirusowymi (przewlekłym zapaleniem wątroby typu C), nadużywaniem alkoholu, anoreksją lub stosowaniem innych leków mogących uszkodzić wątrobę (patrz punkt 4). Lekarz może monitorować stan wątroby, zlecając wykonywanie regularnych badań krwi. **W razie występowania jakichkolwiek problemów** z wątrobą przed rozpoczęciem stosowania leku Zubsoyl należy poinformować o nich lekarza.

- **Objawy odstawienia**

Ten lek może wywołać objawy odstawienia (głodu polekowego), jeśli zostanie przyjęty przed upływem sześciu godzin od użycia krótkodziałającego opioidu (np. morfiny, heroiny) lub przed upływem 24 godzin od użycia długodziałającego opioidu, takiego jak metadon.

Objawy odstawienia mogą pojawić się także w wyniku nagłego przerwania stosowania leku Zubsoyl.

- **Cięśnienie krwi**

Ten lek może powodować nagłe obniżenie ciśnienia krwi, co może być przyczyną zawrotów głowy po zbyt szybkim wstaniu z pozycji siedzącej lub leżącej.

- **Zaburzenia oddychania związane ze snem**

Zubsoyl może powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) oraz hipoksemię związaną ze snem (niski poziom tlenu we krwi). Objawy mogą obejmować przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne przebudzenia z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć

zmniejszenie dawki.

- **Dzieci i młodzież**

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat mogą wymagać dokładniejszego monitorowania przez lekarza. Lek nie powinien być przyjmowany przez osoby w wieku poniżej 15 lat.

- **Rozpoznanie chorób niepowiązanych**

Ten lek może maskować objawy bólowe, które mogłyby pomóc w rozpoznaniu niektórych chorób. Należy pamiętać o poinformowaniu lekarza o przyjmowaniu tego leku.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zubsolv należy poinformować lekarza jeśli pacjent:

- ma depresję lub inne choroby, które leczy się za pomocą leków przeciwdepresyjnych.
- Stosowanie tych leków jednocześnie z lekiem Zubsolv może prowadzić do zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt „Lek Zubsolv a inne leki”)
- choruje na nerki
- miał ostatnio uraz głowy lub choruje na chorobę mózgu
- ma niskie ciśnienie krwi, powiększony gruczoł krokowy lub trudności w oddawaniu moczu wywołane zwężeniem cewki moczowej
- choruje na niedoczynność tarczycy objawiającą się zmęczeniem lub przyrostem masy ciała
- ma niedostateczną czynność nadnerczy (np. chorobę Addisona)
- ma zaburzenia dróg żółciowych (np. pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego)
- jest osobą w podeszłym wieku
- jest osłabiony.

Lek Zubsolv a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mogą nasilać działania niepożądane leku Zubsolv, a czasem wywoływać bardzo poważne reakcje. W czasie przyjmowania leku Zubsolv nie należy bez wcześniejszego skonsultowania się z lekarzem stosować żadnych innych leków, a zwłaszcza:

- leków przeciwdepresyjnych, takich jak **moklobemid, tranylecypromina, cytalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, doksepina lub trimipramina**. Leki te mogą wchodzić w interakcje z lekiem Zubsolv i wywoływać objawy, takie jak mimowolne, rytmiczne skurcze mięśni, w tym mięśni warunkujących ruchy gałki ocznej, pobudzenie, omamy, śpiączka, nadmierna potliwość, drżenie, wzmożenie odruchów, zwiększone napięcie mięśniowe, temperatura ciała powyżej 38°C. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem.
- **naltreksonu i nalmefenu** (leków stosowanych w leczeniu uzależnień), ponieważ może to uniemożliwić lecznicze działanie leku Zubsolv. Tych leków nie wolno przyjmować w tym samym czasie, co lek Zubsolv, ponieważ u pacjenta mogą nagle wystąpić długotrwałe i intensywne objawy odstawienia.
- **benzodiazepin** (stosowanych w leczeniu stanów lękowych lub zaburzeń snu), takich jak diazepam, temazepam, alprazolam. Jednoczesne stosowanie leku Zubsolv z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki, zwiększa ryzyko senności, trudności w oddychaniu (zahamowanie czynności oddechowej) oraz śpiączki i może zagrażać życiu. Z tego powodu jednoczesne stosowanie tych leków można rozważać tylko wówczas, gdy nie są dostępne inne opcje leczenia. Jeśli jednak lekarz przepisze lek Zubsolv razem z lekami uspokajającymi, powinien ograniczyć dawkę i czas trwania jednoczesnego stosowania leków uspokajających. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach uspokajających i dokładnie stosować się do zaleceń lekarza dotyczących dawek leków. Pomocne może być poinformowanie przyjaciół lub członków rodziny o podanych powyżej objawach. W razie wystąpienia tych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.
- Gabapentyna lub pregabalina stosowane w leczeniu padaczki lub bólu spowodowanego nieprawidłowościami nerwów (ból neuropatyczny).

- **innych leków wywołujących uczucie senności** i stosowanych w leczeniu chorób, takich jak: stany lękowe, bezsenność, drgawki/napady drgawkowe, zespoły bólowe i inne zaburzenia psychiczne. Leki tego rodzaju obniżają koncentrację, przez co prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn staje się niebezpieczne. Mogą także zahamować czynności ośrodkowego układu nerwowego, co jest bardzo poważnym stanem. Poniżej zamieszczono przykłady takich leków:
 - inne leki opioidowe, takie jak metadon, niektóre leki przeciwbólowe oraz przeciwkaszłowe
 - niektóre leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji), takie jak izokarboksazyd, fenelzyna, selegilina, tranilcypromina, walproinian i inhibitory monoaminooksydazy (inhibitory MAO) - mogą nasilać działanie tego leku
 - antagoniści receptora histaminowego H₁ (leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznych), takie jak difenhydramina i chlorfenamina
 - barbiturany (stosowane nasennie lub uspokajająco), takie jak fenobarbital, sekobarbital
 - leki uspokajające (stosowane w celu ułatwienia zaśnięcia lub uspokojenia), takie jak wódzian chlorału
 - klonidyna (stosowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego) i jej pochodne - mogą wydłużać czas działania tego leku
- leki przeciwtretowirusowe (stosowane w leczeniu wirusa HIV), takie jak rytonawir, nelfinawir, indynawir - mogą nasilać działanie tego leku
- niektóre leki przeciwgrzybicze (do leczenia zakażeń grzybami), takie jak ketokonazol, itraconazol, niektóre antybiotyki - mogą wydłużyć czas działania tego leku
- niektóre leki mogą osłabiać działanie leku Zubsolv. Należą do nich leki stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina i fenytoina) oraz leki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna).

Stosowanie leku Zubsolv z jedzeniem, piciem i alkoholem

Alkohol spożywany w czasie przyjmowania leku Zubsolv może nasilać senność oraz zwiększać niebezpieczeństwo wystąpienia niewydolności oddechowej. **Nie wolno pić alkoholu w trakcie przyjmowania leku Zubsolv.** Nie należy połykać ani spożywać jedzenia ani picia, dopóki tabletka całkowicie się nie rozpuści.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Zubsolv przez kobiety w ciąży nie są znane. Należy powiadomić lekarza o ciąży lub zamiarze zajścia w ciążę. Lekarz zdecyduje, czy należy kontynuować leczenie stosując inne leki.

Leki takie jak Zubsolv stosowane podczas ciąży, szczególnie na późnych jej etapach mogą powodować u noworodka objawy odstawienia, w tym problemy z oddychaniem. Objawy te mogą pojawić się po kilku dniach od urodzenia.

Podczas leczenia lekiem Zubsolv nie należy karmić piersią, gdyż lek przenika do mleka ludzkiego.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zubsolv może powodować senność, zawroty głowy lub zaburzać myślenie. Zdarza się to częściej podczas pierwszych kilkutygodni leczenia, kiedy dawka jest zmieniana, ale także po spożyciu alkoholu lub przyjęciu innego środka uspokajającego w trakcie leczenia lekiem Zubsolv. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami, obsługiwać maszyn ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności zanim nie sprawdzi, w jaki sposób lek na niego wpływa.

Lek Zubsolv zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Zubsolv

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie jest zlecane i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu uzależnień od narkotyków.

Lekarz ustali odpowiednią dawkę dla danego pacjenta. W trakcie leczenia, w zależności od reakcji pacjenta, lekarz może modyfikować dawkę.

Rozpoczęcie leczenia

Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat to:

- jedna tabletka leku Zubsolv o mocy 1,4 mg + + 0,36 mg na dobę lub
- jedna tabletka leku Zubsolv o mocy 2,9 mg + + 0,71 mg na dobę.

W razie potrzeby, w dniu 1. można podać dodatkowo jedną tabletkę leku Zubsolv o mocy 1,4 mg + + 0,36 mg lub 2,9 mg + 0,71 mg.

Dostępne są inne moce leku, które może zastosować lekarz decydujący o najlepszym dopasowaniu leczenia dla danego pacjenta. Pacjent może otrzymywać kombinację tabletek o różnych mocach, jednak dawka dobową nie powinna przekraczać 17,2 mg buprenorfiny.

Przed przyjęciem pierwszej dawki leku Zubsolv objawy odstawienia powinny być wyraźnie widoczne. Lekarz oceni gotowość pacjenta do podjęcia leczenia i wyznaczy odpowiedni moment na przyjęcie pierwszej dawki leku Zubsolv.

- Rozpoczynanie leczenia lekiem Zubsolv w przypadku uzależnienia od heroiny:
W przypadku uzależnienia od heroiny lub krótkodziałającego opioidu pierwszą dawkę leku Zubsolv należy zażyć po wystąpieniu objawów odstawienia, ale nie wcześniej niż 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidów
- Rozpoczynanie leczenia lekiem Zubsolv w przypadku uzależnienia od metadonu:
W przypadku przyjmowania metadonu lub opioidu o długim czasie działania, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zubsolv najlepiej zmniejszyć dawkę metadonu do poziomu poniżej 30 mg na dobę. Pierwszą dawkę leku Zubsolv należy zażyć dopiero po pojawieniu się objawów odstawienia, ale nie wcześniej niż 24 godziny po ostatnim przyjęciu przez pacjenta metadonu

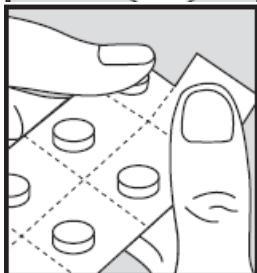
Przyjmowanie leku Zubsolv

- Jeśli lekarz nie zaleci inaczej, lek należy przyjmować raz dziennie.
- Tabletkę należy wyjąć, jak opisano poniżej. Blister otworzyć dopiero tuż przed przyjęciem dawki. Nigdy nie należy otwierać go wcześniej, ponieważ tabletka jest wrażliwa na wilgoć.
- Tabletkę umieścić pod językiem.
- Tabletki trzymać pod językiem do czasu, aż się całkowicie rozpuszczą
- Tabletek nie należy rozgryzać ani połykać, ponieważ lek nie będzie wtedy działać i mogą wystąpić objawy głodu polekowego
- Nie wolno jeść ani pić do czasu całkowitego rozpuszczenia tabletek. Większa część tabletki rozpada się w ciągu 40 sekund, jednakże całość może zniknąć z jamy ustnej dopiero po upływie 5 do 10 minut.

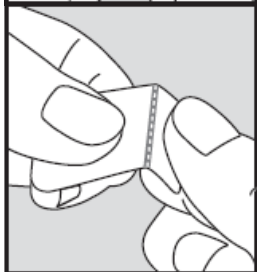
Jak wyjmować tabletkę z blistra.



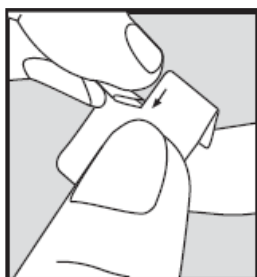
1. Nie wyciskać tabletki przez folię.



- a. Użyć tylko jedną część z blistra, odrywając ją wzdłuż perforowanej linii.



2. Zagiąć opakowanie wzdłuż przerywanej linii.



3. Przerwać zgodnie z kierunkiem wskazanym przez strzałkę. W razie uszkodzenia blistra, tabletkę należy wyrzucić.

Dostosowanie dawki i leczenie podtrzymujące

Lekarz może zwiększać przyjmowaną dawkę leku Zubsolv, w zależności od potrzeb pacjenta. W przypadku odczuwania, że działanie leku Zubsolv jest zbyt silne lub zbyt słabe, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Maksymalna dawka dobową wynosi 17,2 mg.

Po okresie skutecznego leczenia można uzgodnić z lekarzem stopniowe zmniejszanie dawki do osiągnięcia niższej dawki podtrzymującej.

Odstawianie leczenia

Nie należy w żaden sposób zmieniać leczenia ani przerywać go bez zgody lekarza prowadzącego.

W zależności od stanu pacjenta można kontynuować zmniejszane dawki leku Zubsolv pod ścisłym nadzorem lekarza, aż do pełnego odstawienia leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zubsolv

W razie przyjęcia zbyt dużej dawki leku pacjent powinien niezwłocznie wezwać pogotowie ratunkowe lub udać się do szpitala w celu podjęcia leczenia, przedawkowanie leku Zubsolv może bowiem wywołać poważne i zagrażające życiu problemy z oddychaniem.

Do objawów przedawkowania należą: powolniejsze i słabsze niż zazwyczaj oddychanie, uczucie

większej niż zazwyczaj senności, zwężenie źrenic, obniżenie ciśnienia krwi, nudności, wymioty i (lub) niewyraźna mowa.

Pominięcie przyjęcia leku Zubsolv

W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej powiadomić lekarza.

Przerwanie przyjmowania leku Zubsolv

Nie należy w żaden sposób zmieniać leczenia ani przerywać go bez zgody lekarza prowadzącego.

Nagle przerwanie leczenia może wywołać objawy odstawienia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią poniższe ciężkie działania niepożądane, należy niezwłocznie powiadomić swojego lekarza lub poszukać pilnej pomocy medycznej:

- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła powodujący trudności z przełykaniem lub oddychaniem, pokrzywka lub wysypka o ciężkim nasileniu. Mogą to być objawy zagrażającej życiu reakcji alergicznej
- uczucie senności i braku koordynacji, niewyraźne widzenie, zamazana mowa, niemożność logicznego myślenia lub znaczne spowolnienie oddychania w porównaniu z typowym dla pacjenta stanem
- uczucie silnego zmęczenia, świąd z towarzyszącym zażółceniem skóry lub gałek ocznych. Mogą to być objawy uszkodzenia wątroby
- widzenie lub słyszenie rzeczy nieistniejących (omamy).

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- bezsenność (niezdolność do snu)
- ból głowy
- zaparcia, nudności
- nadmierna potliwość
- zespół odstawienia

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- objawy grypopodobne, zakażenie, ból gardła i trudności w przełykaniu, katar
- lęk, depresja, zmniejszenie popędu płciowego, nerwowość, zaburzone procesy myślowe
- migrenowe bóle głowy, zawroty głowy, omdlenia, zwiększenie napięcia mięśni, mrowienie, senność
- nasilone łzawienie lub inne zaburzenia wydzielania łez, niewyraźne widzenie
- zwiększone ciśnienie krwi, uderzenia gorąca
- nasilenie kaszlu
- ból brzucha, rozstrój żołądka lub innego rodzaju dyskomfort żołądka, biegunka, wzdęcia, wymioty
- wysypka, świąd, pokrzywka
- ból pleców, ból stawów, ból mięśni, skurcze w nogach (skurcze mięśni)
- nieprawidłowości dotyczące moczu
- trudności w osiągnięciu lub utrzymaniu wzwodu
- słabość, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, uczucie ogólnego dyskomfortu, ból, obrzęk (dłoni i stóp)
- zaburzenia czynności wątroby, spadek masy ciała
- przypadkowe zranienie wywołane utratą świadomości lub koordynacji

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- nieprawidłowe wyniki badań krwi, obrzęk węzłów chłonnych
- nietypowe sny, pobudzenie, utrata zainteresowań, depersonalizacja (nieczucie się sobą), uzależnienie od leku, przesadnie dobre samopoczucie, odczuwanie wrogości
- amnezja (zaburzenia pamięci), drgawki (napady drgawkowe), zaburzenia mowy, drżenie
- zapalenie lub zakażenie oka, zwężenie źrenic
- szybkie lub wolne bicie serca, zawał mięśnia sercowego (atak serca), kołatanie serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej
- obniżone ciśnienie krwi
- astma, duszność, ziewanie
- bolesne owrzodzenia jamy ustnej, przebarwienie języka
- trądzik, wypadanie włosów, suchość lub łuszczenie się skóry, guzki skórne
- zapalenie stawów
- obecność białka w moczu, zakażenie układu moczowego, trudności w oddawaniu moczu, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, obecność krwi w moczu, kamienie nerkowe
- problemy menstruacyjne lub zakażenia pochwy, zaburzenia ejakulacji
- wrażliwość na gorąco lub zimno
- udar cieplny
- nadmierna aktywność mięśni
- utrata apetytu

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- powolny oddech lub trudności w oddychaniu
- próchnica zębów
- uszkodzenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
- omamy
- obrzęk twarzy i gardła lub zagrażające życiu reakcje alergiczne
- spadek ciśnienia krwi podczas zmiany pozycji ciała ze stojącej lub leżącej na stojącą
- nagły zespół odstawienia wywołany przyjęciem leku zbyt szybko po użyciu narkotyków opioidowych, zespół głodu polekowego u noworodka
- zespół odstawienia u noworodka

Niewłaściwe użycie leku polegające na podaniu dożylnym może wywołać objawy zespołu odstawienia, zakażenia, inne reakcje skórne i potencjalnie poważne zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zubsolv

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Lek może spowodować ciężkie uszkodzenie zdrowia i zgon u osoby, która przypadkowo lub celowo przyjmie ten lek, gdy nie został jej przepisany.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po słowach: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Lek Zubsolv może być przedmiotem zainteresowania osób nadużywających leków dostępnych na receptę. Lek należy przechowywać w miejscu zabezpieczonym przed kradzieżą.

Przechowywać blister w zabezpieczonym miejscu.

Otwierać blister tylko bezpośrednio przed przyjęciem leku.

Nie należy przyjmować leku w obecności dzieci.

W razie przypadkowego połknięcia lub takiego przypuszczenia należy bezzwłocznie powiadomić pogotowie ratunkowe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zubsolv

Substancjami czynnymi leku Zubsolv są buprenorfina i nalokson.

Każda tabletkowa podjęzykowa o mocy 0,7 mg + 0,18 mg zawiera 0,7 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 0,18 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

Każda tabletkowa podjęzykowa o mocy 1,4 mg + 0,36 mg zawiera 1,4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 0,36 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

Każda tabletkowa podjęzykowa o mocy 2,9 mg + 0,71 mg zawiera 2,9 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 0,71 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

Każda tabletkowa podjęzykowa o mocy 5,7 mg + 1,4 mg zawiera 5,7 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 1,4 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

Każda tabletkowa podjęzykowa o mocy 8,6 mg + 2,1 mg zawiera 8,6 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 2,1 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

Każda tabletkowa podjęzykowa o mocy 11,4 mg + 2,9 mg zawiera 11,4 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru) i 2,9 mg naloksonu (w postaci dwuwodnego chlorowodoru).

Pozostałe składniki to: mannitol, kwas cytrynowy, sodu cytrynian, celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, sukraloza, krzemionka koloidalna bezwodna, lewomentol, sodu fumaran stearylowy (patrz punkt 2 Lek Zubsolv zawiera sól).

Jak wygląda lek Zubsolv i co zawiera opakowanie

Lek Zubsolv dostępny jest w sześciu różnych mocach. Różnią się one kształtem tabletki i wytłoczonym napisem:

Moc tabletki Zubsolv (buprenorfina + nalokson)	Opis tabletki Zubsolv	Napis wytłoczony na tabletki Zubsolv	Wygląd
0,7 mg + 0,18 mg	Biała do prawie białej, owalna tabletkowa o długości	„7” po jednej stronie	
1,4 mg + 0,36 mg	Biała do prawie białej, trójkątna tabletkowa o podstawie 7,2 mm	„1,4” po jednej stronie	

2,9 mg + 0,71 mg	Biała do prawie białej tabletka w kształcie litery D, o wysokości 7,3 mm i szerokości	„2,9” po jednej stronie	
5,7 mg + 1,4 mg	Biała do prawie białej, okrągła tabletka o średnicy 7 mm	„5,7” po jednej stronie	
8,6 mg + 2,1 mg	Biała do prawie białej tabletka w kształcie rombu o długości 9,5 mm	„8,6” po jednej stronie	
11,4 mg + 2,9 mg	Biała do prawie białej tabletka w kształcie kapsułki o długości 10,3 mm i szerokości	„11,4” po jednej stronie	

Lek Zubslor dostępny jest w opakowaniach zawierających 7, 28, i 30 tabletek podjęzykowych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Szwecja

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50
95-200 Pabianice
Polska

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/YYYY

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

