

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual de 0,7 mg/0,18 mg contém 0,7 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,18 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual de 1,4 mg/0,36 mg contém 1,4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,36 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual de 2,9 mg/0,71 mg contém 2,9 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,71 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual de 5,7 mg/1,4 mg contém 5,7 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 1,4 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual de 8,6 mg/2,1 mg contém 8,6 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2,1 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguais

Cada comprimido sublingual de 11,4 mg/2,9 mg contém 11,4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2,9 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguais

Comprimido branco a esbranquiçado, de forma oval, com 6,8 mm de comprimento e 4,0 mm de largura, com “.7” gravado num dos lados.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguais

Comprimido branco a esbranquiçado, de forma triangular, com 7,2 mm de base e 6,9 mm de altura, com “1.4” gravado num dos lados.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguais

Comprimido branco a esbranquiçado, em forma de D, com 7,3 mm de altura e 5,65 mm de largura, com “2.9” gravado num dos lados.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguais

Comprimido branco a esbranquiçado, redondos, com 7 mm de diâmetro, com “5.7” gravado num dos lados.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguais

Comprimido branco a esbranquiçado, em forma de losango, com 9,5 mm de comprimento e 8,2 mm de largura, com “8.6” gravado num dos lados.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguais

Comprimido branco a esbranquiçado, em forma de cápsula, com 10,3 mm de comprimento e 8,2 mm de largura, com “11.4” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de substituição da dependência de opiáceos, no contexto de um tratamento médico, social e psicológico. O objetivo do componente naloxona é impedir o consumo incorreto por via intravenosa. Zubsolv é indicado em adultos e adolescentes a partir dos 15 anos de idade que tenham concordado em ser submetidos ao tratamento da toxicod dependência.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser efetuado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da dependência/toxicod dependência de opiáceos.

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos com buprenorfina, pois diferentes produtos com buprenorfina têm diferentes biodisponibilidades. Portanto, a dose em mg poderá ser diferente para produtos diferentes. Uma vez identificada a dose apropriada para um doente, com um produto com buprenorfina específico, esse produto não deverá ser substituído por outro.

Se um doente mudar de produto com buprenorfina, ou com buprenorfina e naloxona, poderá ser necessário o ajuste da dose, devido às potenciais diferenças de biodisponibilidade (consultar secções 4.4 e 5.2).

Não é recomendada a utilização de múltiplos das três apresentações com doses mais baixas de Zubsolv para substituir qualquer uma das três apresentações com doses mais altas (por exemplo em casos em que as apresentações com doses mais altas se encontram temporariamente indisponíveis) (ver secção 5.2).

Precauções a ter antes da indução

Antes do início do tratamento, deve averiguar-se qual é o tipo de dependência dos opiáceos (ou seja, opiáceos de ação prolongada ou rápida), o tempo que decorreu desde a última utilização de opiáceos e o grau de dependência de opiáceos. Para evitar a precipitação de abstinência, deve iniciar-se a indução apenas com buprenorfina ou buprenorfina/naloxona quando são evidentes sinais claros e objetivos de abstinência (por exemplo, demonstrada por uma classificação que indique uma abstinência ligeira a moderada na Escala Clínica de Abstinência de Opiáceos validada, COWS [*Clinical Opioid Withdrawal Scale*]).

- Para os doentes dependentes de heroína ou de opiáceos de ação rápida, a primeira dose de buprenorfina/naloxona tem de ser administrada quando surgem os sinais de abstinência, mas nunca antes de ter decorrido um período de 6 horas após a última utilização de opiáceos pelo doente.
- Para doentes que se encontram a receber metadona, a dose de metadona tem de ser reduzida para um máximo de 30 mg/dia antes de se iniciar a terapêutica com buprenorfina/naloxona. Deve ter-se em consideração a longa semivida da metadona aquando do início da terapêutica com buprenorfina/naloxona. A primeira dose de buprenorfina/naloxona deve ser administrada apenas quando surgirem sinais de abstinência, mas nunca antes de ter decorrido um período de 24 horas após a última utilização da metadona pelo doente. A buprenorfina pode precipitar sintomas de abstinência em doentes com dependência de metadona.

Posologia

Terapêutica de iniciação (indução)

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade é 1,4 mg/0,36 mg ou 2,9 mg/0,71 mg por dia. Poderá administrar-se um comprimido adicional de 1,4 mg/0,36 mg ou 2,9 mg/0,71 mg no primeiro dia do tratamento, dependendo das necessidades individuais do doente.

Durante a iniciação do tratamento, recomenda-se uma supervisão diária da dosagem para assegurar uma colocação sublingual correta da dose e para observar a resposta do doente ao tratamento, como orientação para a titulação eficaz da dose de acordo com o efeito clínico.

Estabilização da dose e terapêutica de manutenção

No seguimento da indução do tratamento no dia 1, o doente tem de ser rapidamente estabilizado com uma dose de manutenção adequada através de titulação para se obter uma dose que mantenha o doente em tratamento e suprima os efeitos da privação de opioides, e que é orientada pela reavaliação do estado clínico e psicológico do doente. A dose diária máxima não deve exceder 17,2 mg de buprenorfina (p. ex., administrada como 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg ou 3 x 5,7 mg).

Durante a terapêutica de manutenção, poderá ser necessário reestabilizar periodicamente o doente numa nova dose de manutenção em resposta a uma mudança das necessidades do doente.

Pretende-se que a dosagem de 0,7 mg/0,18 mg seja utilizada para pequenos ajustes da dose para os doentes, especialmente durante a titulação do tratamento, ou em caso de problemas com a tolerabilidade durante a titulação.

Recomenda-se que, quando possível, os médicos prescrevam um regime de um comprimido por dia para minimizar o risco de uso para fins recreativos.

Menos de uma dose diária

Após ter sido atingida uma estabilização satisfatória do doente, a frequência de administração de Zubsolv pode ser reduzida para uma dose em dias alternados, equivalente a duas vezes a dose diária titulada individualmente. Em alguns doentes, após ser alcançada uma estabilização satisfatória, a frequência de administração pode ser reduzida para 3 vezes por semana (por exemplo, à segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira. A dose na segunda-feira e quarta-feira deve ser duas vezes a dose diária titulada individualmente, e a dose na sexta-feira deve ser três vezes a dose diária titulada individualmente, sem dose nos dias intercalados). No entanto, a dose administrada em qualquer um dos dias não deve exceder 17,2 mg de buprenorfina. Este regime poderá não ser adequado para doentes que requeiram uma dose diária titulada > 5,7 mg de buprenorfina/dia.

Suspensão médica

Depois de alcançada uma estabilização satisfatória, se o doente concordar, a dose pode ser reduzida gradualmente para uma dose de manutenção mais baixa; em alguns casos favoráveis, o tratamento poderá ser suspenso. A disponibilidade de comprimidos com seis dosagens diferentes permite uma titulação e diminuição gradual da dose em cada caso individual. Os doentes devem ser monitorizados após suspensão médica devido ao potencial para uma recaída.

Populações especiais

Idosos

A segurança e eficácia de buprenorfina/ naloxona em doentes idosos com mais de 65 anos de idade não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso hepático

Uma vez que a farmacocinética da buprenorfina/naloxona pode ser alterada em doentes com compromisso hepático, recomenda-se a utilização de doses iniciais mais baixas e a cuidadosa titulação da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2). A buprenorfina/naloxona está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessária a alteração da dose de buprenorfina/naloxona em doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução na administração em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min.) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de buprenorfina/naloxona em crianças com menos de 15 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os médicos devem advertir os doentes de que a via sublingual é a única via de administração eficaz e segura para este medicamento (ver secção 4.4). O comprimido deve ser colocado debaixo da língua até se dissolver completamente. Os doentes não devem engolir nem ingerir quaisquer alimentos ou bebidas enquanto o comprimido não estiver completamente dissolvido.

Zubsolv desintegra-se, geralmente, em 40 segundos; no entanto, poderá levar 5 a 10 minutos para que o doente sinta que o comprimido desapareceu totalmente na boca.

Se for necessário mais do que um comprimido, estes podem ser tomados simultaneamente ou em duas doses fracionadas; a segunda fração da dose deve ser tomada imediatamente após a dissolução da primeira fração da dose.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Insuficiência respiratória grave.

Compromisso hepático grave.

Alcoolismo agudo ou *délirium tremens*.

Administração concomitante de antagonistas opiáceos (naltrexona, nalmeveno) para o tratamento da dependência alcoólica ou dos opiáceos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização indevida, abuso e uso para fins recreativos

A buprenorfina pode ser utilizada de forma indevida ou ser alvo de uso abusivo de maneira semelhante a outros opiáceos, lícita ou ilícitamente. Alguns riscos decorrentes da utilização indevida e do uso abusivo de opiáceos incluem sobredosagem, disseminação de infeções virais localizadas e sistêmicas, ou transmitidas através do sangue, depressão respiratória e lesão hepática. A utilização indevida de buprenorfina por parte de outra pessoa que não o doente em questão acarreta um risco adicional de dar origem a novos toxicod dependentes utilizando a buprenorfina como substância principal de abuso e pode ocorrer se o medicamento for distribuído para utilização ilícita diretamente pelo doente em questão ou se o medicamento for obtido através de furto.

Um tratamento subótimo com buprenorfina/naloxona pode induzir uma utilização indevida do medicamento por parte do doente, conduzindo a uma sobredosagem ou à interrupção do tratamento. Um doente que está submedicado com buprenorfina/naloxona pode continuar a responder a sintomas de abstinência descontrolados ao automedicar-se com opiáceos, álcool ou outros sedativos-hipnóticos, tais como as benzodiazepinas.

Para minimizar o risco de utilização indevida, uso abusivo e uso para fins recreativos, devem tomar-se as precauções apropriadas quando se prescreve e dispensa a buprenorfina como por exemplo evitar prescrever múltiplas receitas numa fase precoce do tratamento e efetuar consultas de acompanhamento do doente sempre que for necessário proceder a uma monitorização clínica e de acordo com as necessidades do doente.

A associação de buprenorfina e de naloxona no Zubsolv destina-se a impedir a utilização indevida e o uso abusivo da buprenorfina. Espera-se que a utilização indevida por via intravenosa ou intranasal de Zubsolv seja menos provável do que a administração isolada de buprenorfina, uma vez que a naloxona no Zubsolv pode precipitar a ocorrência de sintomas de abstinência em indivíduos dependentes de heroína, metadona ou outros agonistas opiáceos.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma maneira dependente da dose. Em doentes que apresentam ACS, considere reduzir a dose total de opioides.

Depressão respiratória

Foram notificados alguns casos de morte devido a depressão respiratória, em particular quando a buprenorfina foi utilizada em associação com benzodiazepinas (ver secção 4.5) ou quando a buprenorfina não foi administrada de acordo com as informações de prescrição. Foram também referidos casos de morte em associação com a administração concomitante de buprenorfina e de outras substâncias depressoras, como o álcool ou outros opiáceos.

Se for administrada buprenorfina em alguns indivíduos dependentes de não-opioides, que não sejam tolerantes aos efeitos dos opioides, poderá ocorrer uma potencial depressão respiratória fatal.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com asma ou insuficiência respiratória (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crónica, *cor pulmonale*, diminuição da reserva respiratória, hipoxia, hipercapnia, depressão respiratória preexistente ou cifoscoliose (curvatura da coluna vertebral que pode dar origem a dispneia)).

A buprenorfina/naloxona pode causar casos de depressão respiratória grave, possivelmente fatais, se for acidental ou deliberadamente ingerida por crianças e indivíduos não dependentes. Os doentes têm de ser avisados de que devem conservar o blister em segurança, de que nunca o devem abrir antecipadamente, de que devem mantê-lo fora do alcance das crianças e de outros membros da família e de que nunca devem tomar este medicamento à frente das crianças. Em caso de ingestão acidental ou suspeita de ingestão, deve contactar-se de imediato um serviço de urgência.

Depressão do Sistema Nervoso Central (SNC)

A buprenorfina/naloxona pode causar sonolência, particularmente quando tomada juntamente com álcool ou depressores do sistema nervoso central (tais como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedativos ou hipnóticos, ver secções 4.5 e 4.7).

Risco da utilização concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de buprenorfina/naloxona e de sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve ser reservada a doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada a decisão de prescrever buprenorfina/naloxona concomitantemente com sedativos, deve utilizar-se a dose eficaz mais baixa dos sedativos e a duração do tratamento deve ser o mais curta possível. Os doentes devem ser seguidos frequentemente quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Neste contexto, recomenda-se vivamente que os doentes e os seus prestadores de cuidados sejam informados de que têm de estar atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de Zubsolv e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

Dependência

A buprenorfina é um agonista parcial do recetor μ (mu)-opiáceo e a sua administração crónica produz dependência de tipo opiáceo. Os estudos realizados em animais, bem como a experiência clínica, demonstraram que a buprenorfina pode produzir dependência, embora num nível inferior ao de um agonista total, tal como a morfina.

A suspensão abrupta do tratamento não é recomendada, uma vez que pode resultar numa síndrome de abstinência cujo início pode ser tardio.

Hepatite e acontecimentos hepáticos

Foram notificados casos de lesão hepática aguda em indivíduos dependentes de opiáceos, tanto em ensaios clínicos como em notificações de reações adversas pós-comercialização. O espectro das alterações varia desde elevações assintomáticas transitórias das transaminases hepáticas até aos casos de insuficiência hepática, necrose hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática e morte. Em muitos casos, a presença de compromisso mitocondrial preexistente (doença genética, alterações das enzimas hepáticas, infeção pelo vírus da hepatite B ou hepatite C, consumo abusivo de álcool, anorexia, utilização concomitante de outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) e a utilização contínua de drogas injetáveis poderão ter um papel causal ou contributivo. Estes fatores subjacentes devem ser tidos em consideração antes da prescrição da buprenorfina/naloxona e durante o tratamento.

Em caso de suspeita de um acontecimento hepático, é necessário efetuar uma avaliação biológica e etiológica adicional. Dependendo das observações, a administração do medicamento pode ser interrompida com cuidado, a fim de evitar sintomas de abstinência e prevenir o regresso do consumo de substâncias ilícitas. Em caso de continuação do tratamento, deve proceder-se a uma rigorosa monitorização da função hepática.

Precipitação de síndrome de abstinência de opiáceos

Ao iniciar o tratamento com buprenorfina/naloxona, o médico deverá estar ciente do perfil agonista parcial da buprenorfina e saber que esta pode precipitar abstinência em doentes com dependência de opiáceos, em particular quando administrada menos de 6 horas após a última utilização de heroína ou outro opiáceo de ação rápida, ou quando administrada menos de 24 horas após a última dose de metadona. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente durante o período de substituição do tratamento com buprenorfina ou metadona para buprenorfina/naloxona, uma vez que foram registados sintomas de abstinência. Para evitar precipitar a abstinência, deve ser efetuada a indução com buprenorfina/naloxona quando existirem sinais objetivos de abstinência (ver secção 4.2).

Os sintomas de abstinência podem também estar associados a uma dosagem subótima.

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética da buprenorfina e naloxona foi avaliado num estudo pós-comercialização. Dado que tanto a buprenorfina como a naloxona são amplamente metabolizadas no fígado, os níveis plasmáticos detetados para buprenorfina e naloxona foram mais elevados em doentes com compromisso hepático moderado e grave comparativamente a indivíduos saudáveis. Os doentes devem ser monitorizados para os sinais e para os sintomas de abstinência precipitada de opiáceos, toxicidade e sobredosagem causados pelo aumento dos níveis de naloxona e/ou buprenorfina.

Recomenda-se a realização de provas da função hepática e a documentação do estado de hepatite viral antes de se iniciar a terapêutica. Os doentes que são positivos para hepatite viral, submetidos a medicação concomitante (ver secção 4.5) e/ou com disfunção hepática existente estão em maior risco de desenvolver lesão hepática. Recomenda-se a monitorização regular da função hepática (ver secção 4.4).

Os comprimidos sublinguais de Zubsolv devem ser administrados com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2 e 5.2). A administração de buprenorfina/naloxona é contraindicada em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

Compromisso renal

A eliminação renal pode ser prolongada, uma vez que 30% da dose administrada é eliminada pela via renal. Os metabolitos de buprenorfina acumulam-se em doentes com falência renal. Recomenda-se precaução quando o fármaco for administrado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min.) (ver secções 4.2 e 5.2).

Inibidores da CYP3A4

Os medicamentos que inibem a enzima CYP3A4 podem induzir um aumento das concentrações de buprenorfina. Poderá ser necessário reduzir a dose de buprenorfina/naloxona. Nos doentes que estão já a ser tratados com inibidores da CYP3A4, a dose de buprenorfina/naloxona deve ser cuidadosamente titulada, uma vez que poderá ser suficiente utilizar uma dose reduzida nestes doentes (ver secção 4.5).

Efeitos da classe

Os opiáceos podem causar hipotensão ortostática em doentes em ambulatório.

Os opiáceos podem aumentar a pressão do líquido cefalorraquidiano, o que, por sua vez, pode causar convulsões, por isso, os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com ferimentos na cabeça, lesões intracranianas, vítimas de outras circunstâncias que possam ter provocado o aumento da pressão cefalorraquidiana ou em doentes com historial de convulsões.

Os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com hipotensão, hipertrofia da próstata ou estenose uretral.

A miose induzida por opiáceos, as alterações no nível de consciência ou as alterações na percepção da dor que ocorrem como sintoma de uma doença, podem interferir na avaliação do doente ou dificultar o diagnóstico ou a evolução clínica de uma doença concomitante.

Os opiáceos devem ser usados com precaução em doentes com mixedema, hipotiroidismo ou insuficiência córtico-suprarrenal (p. ex., doença de Addison).

Foi demonstrado que os opiáceos aumentam a pressão intracolestoquiana, devendo ser usados com precaução em doentes com disfunção do trato biliar.

Os opiáceos devem ser administrados com precaução em doentes idosos ou debilitados.

O uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAO) pode potenciar os efeitos dos opiáceos, com base na experiência com morfina (ver secção 4.5).

Mudar entre produtos que contenham buprenorfina

A dose em mg poderá ser diferente entre produtos com buprenorfina e os mesmos não são substituíveis de forma direta. Portanto, os doentes deverão ser monitorizados quando mudarem de produtos que contenham buprenorfina, pois poderão ser notadas diferenças na biodisponibilidade (consultar secção 5.2) em alguns casos individuais. Poderão, pois, ser necessários ajustes nas doses.

População pediátrica

Utilização em adolescentes (15 - < 18 anos de idade)

Devido à ausência de dados em adolescentes (15 - <18 anos de idade), os doentes pertencentes a esta faixa etária devem ser atentamente monitorizados durante o tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Zubsolv não deve ser tomado em conjunto com:

- Bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool, visto que o álcool potencia o efeito sedativo da buprenorfina (ver secção 4.7)

Zubsolv deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com:

- Sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados
A utilização concomitante de opioides com sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido a um efeito depressor aditivo do SNC. A dose e duração da utilização concomitante de sedativos deve ser limitada (ver secção 4.4). Os doentes deverão ser advertidos de que é extremamente perigoso autoadministrar benzodiazepinas não prescritas enquanto os doentes

estiverem a tomar este medicamento e deverão ser aconselhados a utilizar benzodiazepinas concomitantemente com este medicamento apenas quando indicado pelo seu médico (ver secção 4.4).

- A utilização concomitante de Zubsolv com gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) poderá resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte (ver secção 4.4).
- Outros depressores do sistema nervoso central, outros derivados dos opiáceos (p. ex., metadona, analgésicos e antitússicos), alguns antidepressivos, antagonistas dos recetores H1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, com exceção das benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina e outras substâncias relacionadas: estas combinações aumentam a depressão do sistema nervoso central. A redução do nível de alerta pode tornar perigosa a condução de veículos e a utilização de máquinas
- Além disso, pode ser difícil obter uma analgesia adequada quando se administra um agonista opiáceo total em doentes a receber buprenorfina/naloxona. Existe, portanto, a possibilidade de ocorrer uma sobredosagem com um agonista total, especialmente se se tentar controlar os efeitos do agonista parcial da buprenorfina ou se os níveis de buprenorfina no plasma estiverem a diminuir
- Medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4)
- A naltrexona e nalmefeno são antagonistas opiáceos que podem bloquear os efeitos farmacológicos da buprenorfina. A coadministração durante o tratamento com buprenorfina/naloxona é contraindicada devido à interação potencialmente perigosa que pode precipitar um início súbito de sintomas de abstinência de opiáceos prolongados e intensos (ver secção 4.3)
- Inibidores da CYP3A4: num estudo de interação da buprenorfina com cetoconazol (um potente inibidor da CYP3A4), observou-se um aumento da $C_{máx}$ e da AUC (área sob a curva) da buprenorfina (cerca de 50% e 70%, respetivamente) e, em menor escala, da norbuprenorfina. Os doentes a receber Zubsolv devem ser cuidadosamente monitorizados, podendo ser necessário reduzir a dose se o fármaco for associado a inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., inibidores da protease como o ritonavir, nelfinavir ou indinavir, antifúngicos azólicos, tais como o cetoconazol, itraconazol ou antibióticos macrólidos)
- Indutores da CYP3A4: A utilização concomitante de indutores da CYP3A4 com buprenorfina pode diminuir as concentrações plasmáticas de buprenorfina, resultando potencialmente num tratamento subótimo da dependência de opiáceos com buprenorfina. Recomenda-se que os doentes a receber buprenorfina/naloxona sejam atentamente monitorizados em caso de administração concomitante com estes indutores (p. ex., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina). A dose de buprenorfina ou o indutor da CYP3A4 pode ter de ser ajustada em conformidade
- O uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase (MAO) pode potenciar os efeitos dos opiáceos, com base na experiência com morfina

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de buprenorfina/naloxona em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

No final da gravidez, a buprenorfina pode induzir depressão respiratória no bebé recém-nascido mesmo após um curto período de administração. A administração prolongada de buprenorfina durante os últimos três meses da gravidez pode provocar síndrome de abstinência no recém-nascido (p. ex., hipertonia, tremores neonatais, agitação neonatal, mioclónica ou convulsões). A síndrome prolonga-se geralmente durante várias horas a vários dias após o nascimento.

Devido à longa semivida da buprenorfina, deve considerar-se a monitorização neonatal durante vários dias no final da gravidez, para prevenir o risco de depressão respiratória ou síndrome de abstinência neonatal.

Além disso, a utilização de buprenorfina/naloxona durante a gravidez deve ser avaliada pelo médico. A buprenorfina/naloxona apenas deverá ser administrada durante a gravidez, se o potencial benefício for superior ao potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a naloxona é excretada no leite humano. A buprenorfina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Verificou-se que, em ratos, a buprenorfina inibia a lactação. Por conseguinte, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Zubsolv.

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram uma redução na fertilidade da fêmea a doses elevadas (exposição sistémica > 2,4 vezes a exposição em seres humanos à dose máxima recomendada de 17,2 mg de buprenorfina, com base na AUC) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da buprenorfina/naloxona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são ligeiros a moderados quando administrada em doentes dependentes de opiáceos. Este medicamento pode causar sonolência, tonturas ou dificuldade de raciocínio, particularmente durante a indução do tratamento e o ajuste posológico. Quando tomado em conjunto com álcool ou depressores do sistema nervoso central, é provável que o seu efeito seja mais pronunciado (ver secções 4.4. e 4.5).

Recomenda-se precaução durante a condução ou utilização de máquinas perigosas, uma vez que a buprenorfina/naloxona pode afetar adversamente a sua capacidade de efetuar tais atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento, notificadas durante os ensaios clínicos piloto, foram obstipação e sintomas frequentemente associados a abstinência de fármacos (p. ex., insónia, cefaleia, náuseas, hiperidrose e dor). Algumas notificações de convulsões, vômitos, diarreia e provas funcionais do fígado elevadas foram consideradas graves.

Tabela de resumo das reações adversas

A tabela 1 resume as reações adversas notificadas nos ensaios clínicos piloto, nos quais 342 de 472 doentes (72,5%) registaram reações adversas e as reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização.

A frequência das possíveis reações adversas enumeradas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10\ 000$), Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas relacionadas com o tratamento reportadas em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização de buprenorfina/naloxona

Classe de sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Desconhecida
<i>Infeções e infestações</i>		Gripe Infeção Faringite Rinite	Infeção do trato urinário Infeção vaginal	
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>			Anemia Leucocitose Leucopenia Linfadenopatia Trombocitopenia	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade	Choque anafilático
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>			Diminuição do apetite Hiperglicemia Hiperlipidemia Hipoglicemia	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Insónias	Ansiedade Depressão Redução da libido Nervosismo Pensamento anormal	Sonhos anormais Agitação Apatia Despersonalização Toxicod dependência Humor eufórico Hostilidade	Alucinação
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias	Enxaqueca Tonturas Hipertonia Parestesia Sonolência	Amnésia Hiperinesia Convulsão Perturbações na fala Tremores	Encefalopatia hepática Síncope
<i>Afeções oculares</i>		Ambliopia Perturbação lacrimal	Conjuntivite Miose	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				Vertigem
<i>Cardiopatias</i>			Angina de peito Bradicardia Enfarte do miocárdio Palpitações Taquicardia	
<i>Vasculopatias</i>		Hipertensão Vasodilatação	Hipotensão	Hipotensão ortostática
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Tosse	Asma Dispneia Bocejo	Broncoespasmo Depressão respiratória
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação Náuseas	Dor abdominal Diarreia Dispepsia Flatulência Vómitos	Ulceração na boca Descoloração da língua	Cáries dentárias

<i>Afeções hepatobiliares</i>				Hepatite Hepatite aguda Icterícia Necrose hepática Síndrome hepatorrenal
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Hiperidrose	Prurido Erupção cutânea Urticária	Acne Alopecia Dermatite esfoliativa Pele seca Nódulos cutâneos	Angioedema
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Dorsalgia Artralgia Espasmos musculares Mialgia	Artrite	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Alteração urinária	Albuminúria Disúria Hematúria Nefrolitíase Retenção urinária	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>		Disfunção erétil	Amenorreia Perturbações ejaculatórias Menorragia Metrorragia	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Síndrome de abstinência de fármacos	Astenia Dor no peito Arrepios Pirexia Mal-estar Dor Edema periférico	Hipotermia	Síndrome de abstinência neonatal de fármacos
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Teste de função hepática anormal Perda de peso	Aumento da creatinina no sangue	Transaminases aumentadas
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Lesão	Golpe de calor	

Descrição de reações adversas selecionadas

Em casos de uso indevido de fármacos por via intravenosa, algumas reações adversas são atribuídas ao ato de utilização indevida e não ao medicamento propriamente dito e incluem reações locais, por vezes, sépticas (abscesso, celulite), e hepatite aguda potencialmente grave e outras infeções agudas, tais como pneumonia, endocardite (ver secção 4.4).

Nos doentes com grave dependência de substâncias, a administração inicial de buprenorfina pode produzir uma síndrome de abstinência de medicamento semelhante à associada à naloxona (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A depressão respiratória que resulta da depressão do sistema nervoso central, é o principal sintoma que requer intervenção em caso de sobredosagem, uma vez que poderá provocar paragem respiratória e morte. Os sinais de sobredosagem podem incluir igualmente sonolência, ambliopia, miose, hipotensão, náuseas, vômitos e/ou perturbações da fala.

Tratamento

Devem ser instituídas medidas gerais de suporte, incluindo uma monitorização rigorosa do estado cardíaco e respiratório do doente. Deve ser instituído o tratamento sintomático da depressão respiratória e implementadas medidas de cuidados intensivos convencionais. Deve assegurar-se a permeabilidade das vias respiratórias ou a existência de ventilação assistida ou controlada. O doente deve ser transferido para um local que disponha de equipamento completo de reanimação.

Se o doente vomitar, deve tomar-se cuidado para evitar a aspiração do vômito.

Recomenda-se a utilização de um antagonista opiáceo (p. ex., naloxona) apesar do efeito modesto que este possa exercer na reversão dos sintomas respiratórios da buprenorfina, comparativamente aos seus efeitos sobre os agentes agonistas opiáceos totais.

Em caso de utilização de naloxona, a ação prolongada da buprenorfina deve ser tida em consideração ao determinar o período de tratamento e de vigilância médica necessário para reverter os efeitos de uma sobredosagem. A naloxona pode ser eliminada mais rapidamente do que a buprenorfina, permitindo o reaparecimento dos sintomas de sobredosagem de buprenorfina previamente controlados, pelo que poderá ser necessária uma perfusão contínua.

Se a perfusão não for possível, poderá ser necessário repetir a dose de naloxona. A taxa de perfusão intravenosa contínua deve ser titulada de acordo com a resposta do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central, medicamentos para tratamento da dependência de drogas, código ATC: N07BC51.

Mecanismo de ação

A buprenorfina é um agonista/antagonista parcial opiáceo que se liga aos recetores opiáceos μ e κ (kappa) do cérebro. A sua atividade no tratamento de manutenção opiáceo é atribuída às suas propriedades de lenta reversão face aos receptores opiáceos μ que, durante um período prolongado, poderão minimizar a necessidade de consumo de substâncias pelos toxicodependentes.

Os efeitos teto dos agonistas opiáceos foram observados durante os estudos de farmacologia clínica em indivíduos dependentes de opiáceos.

A naloxona é um antagonista nos recetores μ -opiáceos. Quando administrada por via oral ou sublingual nas doses habituais a doentes em abstinência dos opiáceos, a naloxona exerce um efeito

farmacológico reduzido ou nulo, visto ser quase completo o seu metabolismo de primeira passagem. No entanto, quando administrada por via intravenosa a indivíduos com dependência de opiáceos, a presença de naloxona no Zubsolv induz marcados efeitos antagonistas dos opiáceos e abstinência de opiáceos, impedindo desta forma o consumo abusivo por via intravenosa.

Eficácia e segurança clínicas

Os dados sobre a eficácia e segurança da buprenorfina/naloxona derivam principalmente de um ensaio clínico com a duração de um ano, incluindo um estudo comparativo, aleatorizado, com dupla ocultação, com a duração de 4 semanas, da buprenorfina/naloxona, buprenorfina e placebo, seguido de um estudo de segurança da buprenorfina/naloxona com a duração de 48 semanas. Neste ensaio, 326 indivíduos heroíno-dependentes foram aleatoriamente atribuídos a tratamento com 16 mg de buprenorfina/naloxona por dia, 16 mg de buprenorfina por dia ou placebo. Nos indivíduos distribuídos aleatoriamente para qualquer um dos tratamentos ativos, o tratamento começou com um comprimido de 8 mg de buprenorfina no Dia 1, seguido de 16 mg (dois comprimidos de 8 mg) de buprenorfina no Dia 2. No Dia 3, os indivíduos aleatorizados para o tratamento com buprenorfina/naloxona passaram para a associação terapêutica em comprimidos. Os indivíduos eram observados diariamente na clínica (segunda a sexta-feira) para avaliação da posologia e da eficácia. Os participantes recebiam as doses necessárias para o tratamento a realizar em casa durante o fim-de-semana. A variável principal do estudo consistia em comparar individualmente a eficácia da buprenorfina/naloxona em relação ao placebo. A percentagem de amostras de urina colhidas três vezes por semana, que eram negativas relativamente aos opiáceos não incluídos no estudo, foi estatisticamente mais elevada tanto no caso da buprenorfina/naloxona versus placebo ($p < 0,0001$) como no que se refere à buprenorfina versus placebo ($p < 0,0001$).

Num estudo com dupla ocultação, duplo placebo, de grupos paralelos, em que se procedeu à comparação da solução etanólica de buprenorfina versus um controlo ativo de um agonista total, foram aleatorizados 162 indivíduos para receber a solução etanólica sublingual de buprenorfina na dose de 8 mg/dia (uma dose aproximadamente comparável à dose de 12 mg/dia de buprenorfina/naloxona), ou duas doses relativamente baixas do controlo ativo, uma das quais era suficientemente baixa para servir como alternativa ao placebo, durante uma fase de indução de 3 a 10 dias, uma fase de manutenção de 16 semanas e uma fase de desintoxicação de 7 semanas. A buprenorfina foi titulada até à dose de manutenção no Dia 3; as doses do controlo ativo foram tituladas de forma mais gradual. Analisando a permanência no tratamento e a percentagem de amostras de urina colhidas três vezes por semana, que foram negativas relativamente aos opiáceos não incluídos no estudo, concluiu-se que a buprenorfina demonstrou ser mais eficaz do que a dose baixa do controlo na manutenção do tratamento pelos heroíno-dependentes e na redução da utilização de opiáceos por estes, durante o tratamento. A eficácia da buprenorfina, 8 mg por dia, foi semelhante à da dose moderada do controlo ativo, não tendo, contudo, sido demonstrada equivalência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Zubsolv desintegra-se normalmente em 40 segundos, no entanto, poderá demorar 5 a 10 minutos até o doente sentir o desaparecimento completo do comprimido na boca.

Os comprimidos sublinguais Zubsolv têm uma maior biodisponibilidade do que os comprimidos sublinguais convencionais. Assim, a dose em mg pode diferir entre produtos. O Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos de buprenorfina.

Em estudos comparativos de biodisponibilidade, Zubsolv 11,4/ 2,9 mg apresentou uma exposição à buprenorfina equivalente a 16/4 mg (2 x 8/2 mg) de buprenorfina/naloxona administrados sob a forma de comprimidos sublinguais convencionais; no entanto, o Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg apresentou 20% menos de exposição à buprenorfina em comparação com 2 x 2/0,5 mg de buprenorfina/naloxona administrados sob a forma de comprimidos sublinguais convencionais. A exposição à naloxona não foi superior a partir de Zubsolv em qualquer um dos níveis de dose testados.

Buprenorfina

Absorção

A buprenorfina é metabolizada por N-desalquilação e glucuroconjugação de primeira passagem no intestino delgado e no fígado. A utilização deste medicamento por via oral é, conseqüentemente, inadequada.

Existem pequenos desvios nos parâmetros de exposição de proporcionalidade da dose de buprenorfina, bem como desvios da proporcionalidade de composição estrita para as três dosagens mais baixas (2,9/0,71, 1,4/0,36 e 0,7/0,18 mg) em comparação com as três apresentações de dose mais alta. Assim, não devem ser utilizados múltiplos das três apresentações com dose mais baixa de Zubsolv para substituir qualquer uma das três apresentações de Zubsolv com doses mais altas.

O pico das concentrações plasmáticas é atingido aproximadamente 90 minutos após a administração sublingual. Os níveis plasmáticos de buprenorfina aumentaram com a dose sublingual de buprenorfina/naloxona. Tanto a $C_{máx}$ como a AUC da buprenorfina aumentaram com o aumento da dose, embora o aumento tenha sido menor do que o da proporcionalidade com a dose.

Distribuição

A absorção da buprenorfina é seguida de uma fase de distribuição rápida (semivida de distribuição de 2 a 5 horas).

A buprenorfina é altamente lipofílica, o que leva a uma penetração rápida através da barreira hematoencefálica.

A buprenorfina apresenta uma ligação às proteínas de aproximadamente 96%, principalmente à globulina alfa e à globulina beta.

Biotransformação

A buprenorfina é metabolizada principalmente através de N-desalquilação pela CYP3A4 microssômica hepática. A molécula original e o principal metabolito desalquilado, a norbuprenorfina, sofrem uma glucuronidação subsequente. A norbuprenorfina liga-se aos recetores opioides *in vitro*; contudo, desconhece-se se a norbuprenorfina contribui para o efeito global de buprenorfina/naloxona.

Eliminação

A eliminação da buprenorfina é bi ou tri-exponencial e tem uma semivida média no plasma de 32 horas.

A buprenorfina é excretada nas fezes (~70%) por excreção biliar dos metabolitos glucuroconjugados, sendo a restante fração (~30%) eliminada na urina.

Naloxona

Absorção

Após a administração oral, a naloxona é praticamente indetetável no plasma; após a administração sublingual de buprenorfina/naloxona, as concentrações plasmáticas de naloxona são baixas e diminuem rapidamente. As concentrações plasmáticas máximas médias de naloxona foram demasiado baixas para avaliar a proporcionalidade relativamente à dose.

Distribuição

A naloxona liga-se aproximadamente 45% às proteínas, principalmente à albumina.

Biotransformação

A naloxona é metabolizada no fígado, principalmente por conjugação do glucuronido e é excretada na urina.

A naloxona sofre glucuronidação direta em naloxona 3-glucuronido, assim como N-desalquilação e redução do grupo 6-oxo.

Eliminação

A naloxona é excretada na urina, com uma semivida de eliminação média do plasma que varia entre 0,9 a 9 horas.

Populações especiais

Idosos

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes idosos.

Compromisso renal

A eliminação renal desempenha um papel relativamente pequeno (~30%) na depuração global da buprenorfina/naloxona. Não é necessário alterar a dose com base na função renal, mas recomenda-se precaução quando o fármaco é administrado em indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na farmacocinética da buprenorfina e da naloxona foi avaliado num estudo pós-comercialização.

A tabela 2 resume os resultados de um ensaio clínico no qual a exposição após administração de uma dose única de um comprimido sublingual de buprenorfina/naloxona foi determinada em participantes saudáveis e em participantes com compromisso hepático.

Tabela 2: Efeito do compromisso hepático nos parâmetros farmacocinéticos da buprenorfina e da naloxona após a administração (alteração em relação a participantes saudáveis)

Parâmetro FC	Compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) (n=9)	Compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) (n= 8)	Compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) (n= 8)
Buprenorfina			
C _{máx}	Aumento de 1,2 vezes	Aumento de 1,1 vezes	Aumento de 1,7 vezes
Última AUC	Semelhante ao controlo	Aumento de 1,6 vezes	Aumento de 2,8 vezes
Naloxona			
C _{máx}	Semelhante ao controlo	Aumento de 2,7 vezes	Aumento de 11,3 vezes
Última AUC	Aumento de 0,2 vezes	Aumento de 3,2 vezes	Aumento de 14,0 vezes

De um modo geral, a exposição plasmática de buprenorfina aumentou aproximadamente 3 vezes em doentes com a função hepática gravemente comprometida, enquanto que a exposição plasmática de naloxona aumentou 14 vezes em doentes com a função hepática gravemente comprometida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A associação de buprenorfina e naloxona foi investigada em estudos de toxicidade aguda e de administração repetida (até 90 dias em ratos) em animais. Não foi observada potenciação sinérgica da toxicidade. Os efeitos indesejáveis foram baseados na atividade farmacológica conhecida de substâncias agonistas e/ou antagonistas opiáceas.

A associação (4:1) de cloridrato de buprenorfina e de cloridrato de naloxona não demonstrou ser mutagénica num ensaio de mutação bacteriana (teste de Ames) nem clastogénica num ensaio citogenético *in vitro* em linfócitos humanos ou num teste do micronúcleo por via intravenosa em ratos.

Os estudos de reprodução com a administração oral de buprenorfina:naloxona (proporção de 1:1) indicaram que ocorreu embriofetividade nos ratos em presença de toxicidade materna em todas as

doses. A dose mais baixa estudada representou múltiplos de exposição de 1x para a buprenorfina e de 5x para a naloxona, numa dose máxima terapêutica humana calculada com uma base de mg/m². Não se observou toxicidade no desenvolvimento dos coelhos com doses tóxicas para a mãe. Além disso, não se observou teratogenicidade nem nos ratos nem nos coelhos. Não foi realizado um estudo peri-pós-natal com a buprenorfina/naloxona; contudo, a administração oral materna de buprenorfina em doses elevadas durante a gestação e o aleitamento esteve associada a dificuldades no parto (possivelmente devido ao efeito sedativo da buprenorfina), elevada mortalidade neonatal e um ligeiro atraso no desenvolvimento de algumas funções neurológicas (reflexo postural e reflexo de Moro) no rato recém-nascido.

Nos ratos, a administração de buprenorfina/naloxona na dieta em níveis de dose iguais ou superiores a 500 ppm induziu redução da fertilidade demonstrada através de uma redução das taxas de concepção nas fêmeas. A administração na dieta de uma dose de 100 ppm (exposição estimada cerca de 2,4 x para a buprenorfina numa dose humana de 17,2 mg de buprenorfina/naloxona baseada na AUC, os níveis plasmáticos de naloxona estiveram abaixo do limite de deteção nos ratos) não exerceu qualquer efeito indesejável na fertilidade em fêmeas.

Foi realizado um estudo de carcinogenicidade em ratos com buprenorfina/naloxona em doses de 7, 30 e 120 mg/kg/dia, com múltiplos da exposição estimada de 3 a 75 vezes, com base numa dose sublingual diária humana equivalente a Zubsolv de 11,4 mg de buprenorfina, calculada numa base de mg/m². Observaram-se aumentos estatisticamente significativos da incidência de adenomas benignos das células intersticiais testiculares (de *Leydig*) em todos os grupos posológicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Ácido cítrico (E330)
Citrato de sódio (E331)
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Sucralose
Levomentol
Sílica coloidal anidra
Estearil fumarato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

0,7 mg/0,18 mg

2 anos

1,4 mg/0,36 mg

4 anos

2,9 mg/0,71 mg

3 anos

5,7 mg/1,4 mg

4 anos

8,6 mg/2,1 mg

4 anos

11,4 mg/2,9 mg

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PVC/OPA/Alu/PVC//Alu/PET/ Blisters em papel resistentes à abertura por crianças.
Embalagem de 7, 28 ou 30 comprimidos sublinguais.

É possível que não sejam comercializadas todas as dosagens e apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 novembro 2017

Data da última renovação: 27 julho 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 0,7 mg / 0,18 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 0,7 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,18 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais
30 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Mantenha o comprimido debaixo da língua até se dissolver.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos que contenham buprenorfina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1233/001 – 30 comprimidos sublinguais
EU1/17/1233/007 – 7 comprimidos sublinguais
EU1/17/1233/008 – 28 comprimidos sublinguais

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 0,7 mg / 0,18 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dobre aqui
Rasgue aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 1,4 mg / 0,36 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 1,4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,36 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais
30 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Mantenha o comprimido debaixo da língua até se dissolver.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos que contenham buprenorfina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1233/002 – 30 comprimidos sublinguais

EU/1/17/1233/009 – 7 comprimidos sublinguais

EU/1/17/1233/010 – 28 comprimidos sublinguais

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 1,4 mg / 0,36 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dobre aqui
Rasgue aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 2,9 mg / 0,71 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 2,9 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,71 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais
30 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Mantenha o comprimido debaixo da língua até se dissolver.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos que contenham buprenorfina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1233/003 – 30 comprimidos sublinguais

EU/1/17/1233/011 – 7 comprimidos sublinguais

EU/1/17/1233/012 – 28 comprimidos sublinguais

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 2,9 mg / 0,71 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dobre aqui
Rasgue aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 5,7 mg / 1,4 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 5,7 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 1,4 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais
30 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Mantenha o comprimido debaixo da língua até se dissolver.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos que contenham buprenorfina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 5,7 mg / 1,4 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dobre aqui
Rasgue aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 8,6 mg / 2,1 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 8,6 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2,1 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais
30 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Mantenha o comprimido debaixo da língua até se dissolver.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos que contenham buprenorfina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 8,6 mg / 2,1 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dobre aqui
Rasgue aqui

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 11,4 mg / 2,9 mg****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 11,4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2,9 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguais
28 comprimidos sublinguais
30 comprimidos sublinguais

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via sublingual.
Não engolir.
Mantenha o comprimido debaixo da língua até se dissolver.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Zubsolv não pode ser substituído por outros produtos que contenham buprenorfina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1233/006 – 30 comprimidos sublinguais
EU/1/17/1233/017 – 7 comprimidos sublinguais
EU/1/17/1233/018 – 28 comprimidos sublinguais

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM DE 7, 28, e 30 COMPRIMIDOS DA DOSAGEM DE 11,4 mg / 2,9 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dobre aqui
Rasgue aqui

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguais
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguais
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguais
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguais
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguais
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguais
buprenorfina/naloxona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zubsolv e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zubsolv
3. Como tomar Zubsolv
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zubsolv
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zubsolv e para que é utilizado

Zubsolv contém as substâncias ativas buprenorfina e naloxona. Zubsolv é utilizado para tratar a dependência de opiáceos (narcóticos), como a heroína ou morfina, em toxicodependentes que aceitaram receber tratamento para a sua dependência. Zubsolv é utilizado em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade, que também recebem apoio médico, social e psicológico.

Como atua o Zubsolv

O comprimido contém buprenorfina que é responsável pelo tratamento da dependência de opiáceos (narcóticos). Também contém naloxona que é utilizada para impedir a utilização abusiva do medicamento por via intravenosa.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zubsolv

Não tome Zubsolv:

- se tem alergia à buprenorfina, naloxona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **problemas respiratórios graves**
- se tem **problemas hepáticos graves**
- se está intoxicado(a) devido a álcool ou se tem tremores, suores, ansiedade, confusão ou alucinações causadas pelo álcool
- se está a tomar medicamentos que contêm naltrexona ou nalmefeno para o tratamento da dependência de álcool ou de opiáceos.

Advertências e precauções

- **Utilização indevida, abuso e uso para fins recreativos**

Podem ocorrer casos graves de infeções com resultado potencialmente fatal se o Zubsolv for utilizado indevidamente, através da administração por via intravenosa.

Este medicamento pode ser um recurso para pessoas que usam abusivamente medicamentos sujeitos a prescrição médica, devendo ser mantido num local seguro para evitar a sua apropriação por furto (ver secção 5). Não dê este medicamento a outra pessoa. Pode causar-lhe a morte ou prejudicá-la de outra forma.

- **Problemas respiratórios** (ver também ‘Não tome Zubsolv’ acima)

Algumas pessoas morreram devido a insuficiência respiratória (incapacidade de respirar) por terem utilizado indevidamente este medicamento ou por o terem tomado juntamente com outros depressores do sistema nervoso central, como álcool, benzodiazepinas (tranquilizantes) ou outros opiáceos.

Este medicamento deverá ser utilizado com precaução em doentes com problemas respiratórios pré-existentes.

Este medicamento pode causar depressão respiratória grave (capacidade reduzida para respirar), possivelmente fatal, em crianças e pessoas não-dependentes de opiáceos que tomaram acidentalmente ou deliberadamente este medicamento.

- **Sonolência**

Este medicamento pode causar sonolência, particularmente quando tomado juntamente com álcool ou depressores do sistema nervoso central (tais como, tranquilizantes, sedativos ou hipnóticos).

- **Dependência**

Este medicamento pode provocar dependência.

- **Lesões no fígado**

Têm sido notificados casos de lesões no fígado depois da administração de buprenorfina/naloxona, especialmente num contexto de uso incorreto. Isto também pode ser causado por infeções virais (hepatite C crónica), abuso de álcool, anorexia ou pela utilização de outros medicamentos com a capacidade de causarem danos no fígado (ver secção 4). Poderão ser realizadas análises sanguíneas regulares pelo seu médico para monitorizar o estado do seu fígado. **Informe o seu médico se tiver quaisquer problemas no fígado antes de iniciar o tratamento com Zubsolv.**

- **Sintomas de abstinência**

Este medicamento pode causar sintomas de abstinência se o tomar menos de seis horas após utilizar um opiáceo de curta atuação (p. ex., morfina, heroína) ou menos de 24 horas depois de utilizar um opiáceo de longa duração, como a metadona.

Zubsolv também pode causar sintomas de abstinência se parar de o tomar abruptamente.

- **Pressão arterial**

Este medicamento pode provocar uma redução súbita da pressão arterial, levando-o(a) a sentir tonturas caso se levante com demasiada rapidez, partindo da posição de sentado(a) ou deitado(a).

- **Perturbações respiratórias relacionadas com o sono**

Zubsolv pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono tais como apneia do sono (interrupções da respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (baixo nível de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir interrupções da respiração durante o sono, despertares noturnos devidos a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se você ou outra pessoa observarem estes sintomas, contacte o seu médico. Uma redução de dose pode ser considerada pelo seu médico.

- **Crianças e adolescentes**

Pode ser mais atentamente monitorizado(a) pelo seu médico se tiver menos de 18 anos de idade. Este medicamento não deve ser tomado por pessoas com menos de 15 anos de idade.

- **Diagnóstico de condições médicas não relacionadas**

Este medicamento pode mascarar os sintomas de dor que poderão ajudar no diagnóstico de algumas doenças. Não se esqueça de informar o seu médico se toma este medicamento.

Fale com o seu médico antes de tomar Zubsolv se:

- tem depressão ou outras patologias que são tratadas com antidepressivos. A utilização destes medicamentos juntamente com Zubsolv pode causar síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver «Outros medicamentos e Zubsolv»)
- tiver problemas nos rins
- sofreu recentemente uma lesão na cabeça ou doença cerebral
- tem pressão arterial baixa, aumento da glândula da próstata ou dificuldades em urinar devido ao estreitamento da uretra
- tem a glândula da tiroide hipoativa, o que pode causar cansaço ou aumento de peso
- tem uma disfunção da glândula suprarrenal (p. ex., doença de Addison)
- tem problemas com o trato biliar (p. ex., vesícula biliar, canal biliar)
- é idoso(a)
- está debilitado(a).

Outros medicamentos e Zubsolv

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos secundários de Zubsolv e podem, ocasionalmente, causar reações muito graves. Não tome outros medicamentos em conjunto com Zubsolv sem primeiro falar com o seu médico, especialmente:

- antidepressivos, tais como **moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina ou trimipramina**. Estes medicamentos podem interagir com [nome do medicamento] e poderá experienciar sintomas tais como contrações rítmicas involuntárias dos músculos, incluindo os músculos que controlam o movimento dos olhos, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima de 38 °C. Contacte o seu médico se experienciar estes sintomas.
- **Naltrexona e nalmefeno** (medicamentos utilizados para tratar perturbações de dependência) pois podem evitar os efeitos terapêuticos de Zubsolv. Não devem ser tomados ao mesmo tempo que Zubsolv porque pode sentir o aparecimento repentino de sintomas de abstinência prolongados e intensos.
- **Benzodiazepinas** (utilizadas no tratamento da ansiedade ou das perturbações do sono) como diazepam, temazepam, alprazolam. A utilização concomitante de Zubsolv com sedativos, como as benzodiazepinas ou outros medicamentos relacionados, aumenta o risco de sonolência, dificuldade em respirar (depressão respiratória), coma e pode constituir um risco de vida. Por esta razão, a utilização concomitante deverá ser considerada apenas quando não são possíveis outras opções de tratamento. Contudo, se o seu médico receitar Zubsolv juntamente com sedativos, a dose e a duração do tratamento concomitante deve ser limitada pelo seu médico. Informe o seu médico sobre todos os sedativos que esteja a tomar e siga rigorosamente as recomendações sobre doses feitas pelo seu médico. Pode ser útil informar amigos ou familiares para que eles estejam atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Contacte o seu médico quando tiver estes sintomas.
- Gabapentina ou pregabalina para tratar a epilepsia ou dor devido a problemas nos nervos (dor neuropática). **Outros medicamentos que possam causar sonolência** utilizados para tratar condições como a ansiedade, insónias, convulsões, dor e outras perturbações mentais. Estes tipos de medicamentos irão reduzir os seus níveis de alerta, dificultando a condução e utilização de máquinas. Podem também causar depressão do sistema nervoso central, o que é muito grave. Abaixo encontra-se uma lista de exemplos deste tipo de medicamentos:
 - outros opiáceos que contenham fármacos como metadona, alguns analgésicos e antitússicos

- alguns antidepressivos (utilizados para tratar a depressão), como isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina, valproato e inibidores da monoamino oxidase (IMAO) podem potencializar os efeitos deste medicamento.
- antagonistas do receptor H₁ sedativo (utilizados para tratar reações alérgicas) como a difenidramina e clorofenamina
- barbitúricos (utilizados para induzir o sono ou sedação) tais como fenobarbital, secobarbital
- tranquilizantes (utilizados para induzir o sono ou sedação) tais como hidrato de cloral
- clonidina (utilizada para tratar a pressão arterial elevada) pode prolongar os efeitos deste medicamento.
- antirretrovirais (utilizados para tratar o VIH), como ritonavir, nelfinavir, indinavir, podem potencializar os efeitos deste medicamento
- alguns agentes antifúngicos (utilizados para tratar infecções fúngicas), como o cetoconazol, itraconazol e certos antibióticos podem prolongar os efeitos deste medicamento.
- alguns medicamentos podem diminuir o efeito de Zubsolv. Estes incluem medicamentos utilizados para tratar a epilepsia (como a carbamazepina e a fenitoína) e medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (rifampicina).

Zubsolv com alimentos, bebidas e álcool

O álcool pode aumentar a sonolência e pode aumentar o risco de insuficiência respiratória se tomado com Zubsolv. **Não tome Zubsolv em conjunto com álcool.** Não engula nem ingira quaisquer alimentos ou bebidas enquanto o comprimido não estiver completamente dissolvido.

Gravidez e amamentação

Os riscos de utilizar Zubsolv em mulheres grávidas são desconhecidos. Informe o seu médico se está grávida ou planeia engravidar. O seu médico irá decidir se o seu tratamento deve ser continuado com um medicamento alternativo.

Quando tomado durante a gravidez, particularmente na fase final da gravidez, os medicamentos como Zubsolv podem causar sintomas de abstinência, incluindo problemas respiratórios no seu bebé recém-nascido. Isto pode aparecer vários dias após o nascimento.

Não amamente enquanto está a tomar este medicamento, pois o Zubsolv passa para o leite materno.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zubsolv pode provocar sonolência, tonturas ou alterar o seu raciocínio. Isto pode acontecer mais frequentemente nas primeiras semanas de tratamento, quando a sua dose está a ser alterada, mas também pode acontecer se beber álcool ou tomar outros medicamentos sedativos quando tomar Zubsolv. Não conduza veículos, não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas nem efetue atividades perigosas até saber de que forma este medicamento o(a) afeta.

Zubsolv contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Zubsolv

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu tratamento é prescrito e monitorizado por médicos experientes no tratamento da toxicodependência.

O seu médico irá determinar a melhor dose para si. Durante o tratamento, o médico pode ajustar a dose, dependendo da sua resposta.

Início do tratamento

A dose inicial recomendada em adultos e adolescentes com mais de 15 anos de idade é:

- um comprimido de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg por dia, ou
- um comprimido de Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg por dia.

Adicionalmente, poderá administrar-se um comprimido de Zubsolv 1,4 mg / 0,36 mg ou 2,9 mg/ 0,71 mg no Dia 1, dependendo das suas necessidades.

Existem outras dosagens disponíveis para serem utilizadas pelo seu médico, o qual irá decidir qual será o melhor tratamento para si. Isto poderá envolver tomar uma combinação de diferentes dosagens, mas a sua dose diária não deverá exceder 17,2 mg de buprenorfina.

Deverão existir sinais claros de abstinência, antes da primeira toma de Zubsolv. Uma avaliação efetuada pelo seu médico relativamente à sua prontidão para receber o tratamento, determinará o momento em que recebe a dose inicial de Zubsolv.

- Iniciar o tratamento de Zubsolv enquanto dependente de heroína:
Se tiver dependência de heroína ou de um opiáceo de ação rápida, deverá tomar a dose inicial de Zubsolv assim que surgirem sinais de abstinência, mas nunca menos de 6 horas após ter tomado um opiáceo.
- Iniciar o tratamento de Zubsolv enquanto dependente de metadona:
Se tiver estado a tomar metadona ou um opiáceo de ação prolongada, a dose de metadona deve, idealmente, ser reduzida para menos de 30 mg/dia antes de iniciar a terapêutica com Zubsolv. A primeira dose de Zubsolv deve ser tomada apenas quando surgirem sinais de abstinência, mas nunca antes de decorridas 24 horas após a sua última utilização de metadona.

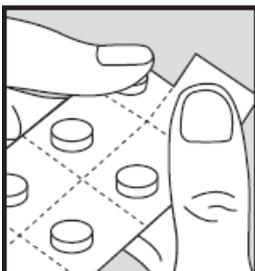
Tomar Zubsolv

- Tome a dose uma vez por dia conforme indicado pelo seu médico.
- Retire o comprimido conforme descrito abaixo. Abra o blister apenas no momento imediatamente antes de tomar a sua dose. Nunca abra antes, pois o comprimido é sensível à humidade.
- Coloque os comprimidos debaixo da língua.
- Mantenha os comprimidos debaixo da língua até se dissolverem completamente.
- Não mastigue nem engula os comprimidos, uma vez que o medicamento não irá atuar e poderá sofrer sintomas de abstinência.
- Não consuma alimentos nem bebidas enquanto os comprimidos não se dissolverem completamente. Embora possa notar que a maioria do comprimido se desintegra no espaço de 40 segundos, pode demorar 5 a 10 minutos para que o comprimido inteiro desapareça da sua boca.

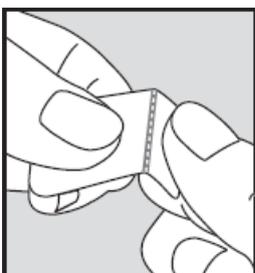
Como retirar o comprimido do blister



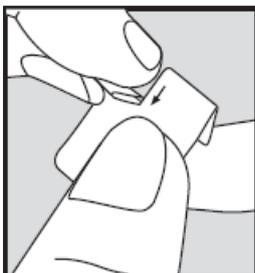
1. Não pressione o comprimido através da película.



2. Retire apenas uma secção da embalagem blister, rasgando pela linha perfurada.



3. Dobre a embalagem ao longo da linha tracejada.



4. Rasgue na direção da seta. Se o blister estiver danificado, elimine o comprimido.

Ajuste posológico e terapêutica de manutenção

O seu médico pode aumentar a dose de Zubsolv que toma, de acordo com as suas necessidades. Se sentir que o efeito de Zubsolv é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico. A dose diária máxima é de 17,2 mg.

Após um período de tratamento bem-sucedido, pode acordar com o seu médico uma redução gradual da dose para uma dose de manutenção mais baixa.

Suspensão do tratamento

Não altere de forma alguma nem suspenda o tratamento, sem a concordância prévia do médico responsável pelo seu tratamento.

Consoante a sua condição, a dose de Zubsolv pode continuar a ser reduzida sob rigorosa supervisão médica, até eventualmente poder ser interrompida.

Se tomar mais Zubsolv do que deveria

Se você ou outra pessoa tomar uma dose demasiado elevada deste medicamento, deve dirigir-se ou ser levado imediatamente para um serviço de emergência ou hospital para tratamento da sobredosagem com Zubsolv, uma vez que este medicamento pode provocar problemas respiratórios graves e fatais.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir respirar mais lenta e debilmente do que o normal, sensação de sonolência superior ao normal, redução no tamanho das pupilas, pressão arterial baixa, sensação de enjoo, vômitos e/ou fala arrastada.

Caso se tenha esquecido de tomar Zubsolv

Informe imediatamente o seu médico caso se esqueça de tomar uma dose.

Se parar de tomar Zubsolv

Não altere de forma alguma nem suspenda o tratamento sem a concordância prévia do médico responsável pelo seu tratamento. **A suspensão súbita do tratamento pode causar sintomas de abstinência.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou procure cuidados médicos urgentes se sentir efeitos indesejáveis graves, tais como:

- inchaço da face, lábios, língua ou garganta que pode causar dificuldade em engolir ou respirar, urticária grave/exantema. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica com risco de vida
- sentir-se sonolento(a) e com falta de coordenação de movimentos, visão turva, discurso incompreensível, não conseguir pensar bem ou claramente, ou caso a sua respiração se torne muito mais lenta do que é normal para si
- cansaço extremo, comichão com o amarelecimento da pele ou dos olhos. Estes podem ser sintomas de danos no fígado
- ver ou ouvir coisas que não existem (alucinações)

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- insónia (incapacidade de dormir)
- dor de cabeça
- obstipação, náuseas
- sudção excessiva
- síndrome de abstinência do fármaco

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- sintomas semelhantes a gripe, infeção, dor de garganta e dor ao engolir, corrimento no nariz
- ansiedade, depressão, diminuição da libido, nervosismo, pensamentos estranhos
- enxaquecas, tonturas, desmaios, aumento da tensão muscular, formigueiro, sonolência
- lacrimejo aumentado (olhos lacrimejantes) ou outra perturbação lacrimal, visão turva
- aumento da pressão arterial, rubor
- aumento da tosse
- dor abdominal, perturbações do estômago ou outro desconforto no estômago, diarreia, flatulência, vômitos
- erupção cutânea, comichão, urticária
- dor nas costas, dor nas articulações, dor muscular, câibras nas pernas (espasmo muscular)
- alteração na urina
- dificuldade em obter ou manter uma ereção
- fraqueza, dor no peito, calafrios, febre, sensação de desconforto geral, dor, inchaço (mãos e pés)
- função hepática anormal, perda de peso
- lesões acidentais provocadas pela perda do estado de alerta ou da coordenação

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- análises anormais ao sangue, inchaço nas glândulas (nódulos linfáticos)
- sonhos anormais, agitação, perda de interesse, despersonalização (não se sentir como sendo o próprio), dependência de medicamento, exagerada sensação de bem-estar, sentimentos de hostilidade
- amnésia (perturbação da memória), convulsão, perturbação da fala, tremores
- infecção ou inflamação no olho, pupila de pequena dimensão
- batimento cardíaco rápido ou lento, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco), palpitações, aperto no peito
- pressão arterial baixa
- asma, falta de ar, bocejar
- dor e aftas na boca, descoloração da língua
- acne, perda de cabelo, pele seca ou descamação, nódulo na pele
- inflamação das articulações
- proteína na urina, infecção do trato urinário, dificuldade em urinar, dor ou dificuldade ao urinar, sangue na urina, pedra nos rins
- problemas menstruais ou vaginais, ejaculação anormal
- sensibilidade ao calor ou ao frio
- insolação
- atividade muscular excessiva
- perda de apetite

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- respiração lenta ou dificuldade ao respirar
- cáries dentárias
- lesão no fígado com ou sem icterícia
- alucinações
- inchaço da face e garganta ou reações alérgicas com risco de vida
- queda da pressão arterial na mudança de posição de sentado(a) ou deitado(a) para em pé
- síndrome súbita de abstinência provocada por tomar o medicamento demasiado cedo após utilização de opiáceos ilícitos,
- síndrome de abstinência de drogas em recém-nascidos

O uso indevido deste medicamento por injeção pode causar sintomas de abstinência, infecções, outras reações cutâneas e problemas hepáticos potencialmente graves (ver secção 2, Advertências e precauções).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zubsoiv

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças. **Este pode causar danos graves e ser fatal para pessoas que poderão tomar este medicamento acidentalmente ou intencionalmente quando o mesmo não lhes foi receitado.**

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Zubsolv pode ser um recurso para pessoas que usam abusivamente medicamentos sujeitos a prescrição médica. Conservar este medicamento num local seguro para o proteger contra furto.

Armazene o blister em segurança.

Nunca abra o blister antecipadamente.

Não tome este medicamento na presença de crianças.

Em caso de ingestão acidental ou suspeita de ingestão, deve contactar de imediato os serviços de urgência.

Não deite fora nenhum medicamento na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zubsolv

As substâncias ativas são buprenorfina e naloxona.

Cada comprimido sublingual 0,7 mg/0,18 mg contém 0,7 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,18 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Cada comprimido sublingual 1,4 mg/0,36 mg contém 1,4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,36 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Cada comprimido sublingual 2,9 mg/0,71 mg contém 2,9 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 0,71 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Cada comprimido sublingual 5,7 mg/1,4 mg contém 5,7 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 1,4 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Cada comprimido sublingual 8,6 mg/2,1 mg contém 8,6 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2,1 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Cada comprimido sublingual 11,4 mg/2,9 mg contém 11,4 mg de buprenorfina (sob a forma de cloridrato) e 2,9 mg de naloxona (sob a forma de cloridrato di-hidratado).

Os outros componentes são manitol, ácido cítrico, citrato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sucralose, levomentol, sílica coloidal anidra e estearil fumarato de sódio (ver secção 2 “Zubsolv contém sódio”).

Qual o aspeto de Zubsolv e conteúdo da embalagem

Zubsolv está disponível em seis dosagens diferentes, diferenciados pela forma e gravação:

Dosagens dos comprimidos de Zubsolv (buprenorfina/naloxona)	Descrição do comprimido de Zubsolv	Gravação do comprimido de Zubsolv	Aspeto
0,7 mg/0,18 mg	comprimido branco a esbranquiçado, oval, com 6,8 mm de	“.7” de um lado	

	comprimento e 4,0 mm de largura		
1,4 mg/0,36 mg	comprimido branco a esbranquiçado, triangular, com 7,2 mm de base e altura de 6,9 mm	“1,4” de um lado	
2,9 mg/0,71 mg	comprimido branco a esbranquiçado, em forma de D, com 7,3 mm de altura e 5,65 mm de largura	“2,9” de um lado	
5,7 mg/1,4 mg	comprimido branco a esbranquiçado, redondo, com 7 mm de diâmetro	“5,7” de um lado	
8,6 mg/2,1 mg	comprimido branco a esbranquiçado, em forma de diamante, com 9,5 mm de comprimento e 8,2 mm de largura	“8,6” de um lado	
11,4 mg/2,9 mg	comprimido branco a esbranquiçado, em forma de cápsula, com 10,3 mm de comprimento e 8,2 mm de largura	“11,4” de um lado	

Zubsolv está disponível em blisters de 7, 28 ou 30 comprimidos sublinguais. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Orexo AB
Virdings allé 22
Uppsala 754 50
Suécia

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.