PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingválne tablety

Každá 0,7 mg/0,18 mg sublingválna tableta obsahuje 0,7 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,18 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingválne tablety

Každá 1,4 mg/0,36 mg sublingválna tableta obsahuje 1,4 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,36 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingválne tablety

Každá 2,9 mg/0,71 mg sublingválna tableta obsahuje 2,9 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,71 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingválne tablety

Každá 5,7 mg/1,4 mg sublingválna tableta obsahuje 5,7 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 1,4 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingválne tablety

Každá 8,6 mg/2,1 mg sublingválna tableta obsahuje 8,6 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 2,1 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingválne tablety

Každá 11,4 mg/2,9 mg sublingválna tableta obsahuje 11,4 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 2,9 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingválne tablety

Biela až takmer biela, oválna tableta s dĺžkou 6,8 mm a šírkou 4,0 mm, na jednej strane s vyrazeným označením „.7”.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingválne tablety

Biela až takmer biela, trojuholníková tableta so základňou dĺžky 7,2 mm a výškou 6,9 mm, na jednej strane s vyrazeným označením „1.4”.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingválne tablety

Biela až takmer biela tableta v tvare písmena D s výškou 7,3 mm a šírkou 5,65 mm, na jednej strane s vyrazeným označením „2.9”.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingválne tablety

Biela až takmer biela, okrúhla tableta s priemerom 7 mm, na jednej strane s vyrazeným označením „5.7”.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingválne tablety

Biela až takmer biela tableta kosoštvorcového tvaru s dĺžkou 9,5 mm a šírkou 8,2 mm, na jednej strane s vyrazeným označením „8.6”.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingválne tablety

Biela až takmer biela tableta v tvare kapsuly s dĺžkou 10,3 mm a šírkou 8,2 mm, na jednej strane s vyrazeným označením „11.4”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Substitučná liečba závislosti od opioidných liekov v rámci medicínskej, sociálnej a psychologickej terapie. Naloxónová zložka má odradiť od nevhodného intravenózneho zneužívania. Zubsolv je indikovaný pre dospelých a dospievajúcich vo veku od 15 rokov, ktorí súhlasili s liečbou závislosti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba musí prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s manažmentom závislosti/adikcie od opioidov.

Zubsolv nemožno nahradiť inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín, pretože každý liek obsahujúci buprenorfín má inú biologickú dostupnosť. Preto rovnaká dávka v mg môže byť pri každom lieku iná. Keď sa už zistí pre pacienta primeraná dávka konkrétneho lieku obsahujúceho buprenorfín, tento liek sa nemá meniť za iný liek.

Ak sa u pacienta mení liek obsahujúci buprenorfín alebo buprenorfín a naloxón, môže byť nevyhnutná úprava dávkovania vzhľadom na potenciálne rozdiely v biologickej dostupnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Použitie násobkov troch nižších síl Zubsolvu ako náhrada za zloženie ľubovoľnej z troch vyšších síl (napríklad v prípadoch, keď sú liekové formy vo vyšších silách dočasne nedostupné) sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Opatrenia pred začatím liečby

Pred začatím liečby venujte pozornosť typu závislosti od opioidov (t. j. dlhodobo alebo krátkodobo pôsobiace opioidy), dobe od posledného užitia opioidu a stupňa závislosti od opioidov. Aby sa predišlo urýchleniu vzniku abstinenčných príznakov, indukcia buprenorfínom/naloxónom alebo buprenorfínom samostatne sa má začať vtedy, keď sú prítomné objektívne a jasné abstinenčné

príznaky (na základe skóre signalizujúceho mierny až stredný abstinenčný syndróm podľa schválenej klinickej stupnice závislosti od opioidov (Clinical Opioid Withdrawal Scale; COWS)).

- U pacientov závislých od heroínu alebo krátkodobo pôsobiacich opioidov sa prvá dávka buprenorfínu/naloxónu musí podať vtedy, keď sa objavia prejavy abstinenčného syndrómu, ale nie skôr ako 6 hodín po poslednom užití dávky opioidu.
- U pacientov užívajúcich metadón je potrebné pred začiatkom terapie buprenorfínom/naloxónom znížiť dávku metadónu na maximálne 30 mg/denne. Pri začatí podávania buprenorfínu/naloxónu treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas metadónu. Prvá dávka buprenorfínu/naloxónu sa musí podať až vtedy, keď sa objavia prejavy abstinenčného syndrómu, ale nie skôr ako 24 hodín po poslednom užití dávky metadónu. Buprenorfín môže vyvolať abstinenčné príznaky u pacientov závislých od metadónu.

Dávkovanie

Začatie liečby (indukcia)
Odporúčaná začiatočná dávka u dospelých a dospievajúcich nad 15 rokov je dávka 1,4 mg/0,36 mg alebo 2,9 mg/0,71 mg Zubsolvu denne. V závislosti od individuálnej potreby pacienta možno v prvý deň podať ďalšiu tabletu Zubsolvu 1,4 mg/0,36 mg alebo 2,9 mg/0,71 mg.

V záujme zabezpečenia riadneho sublingválneho umiestnenia dávky sa pri začatí liečby odporúča každodenný dohľad nad dávkovaním a sledovanie reakcie pacienta na liečbu, čo umožní usmerniť efektívne titrovanie dávky podľa klinického účinku.

Stabilizácia dávky a udržiavacia liečba
Po indukcii liečby v prvý deň musí byť pacient rýchlo stabilizovaný na primeranej udržiavacej dávke vytitrovaním takej dávky, ktorá udrží pacienta na liečbe a potlačí abstinenčné príznaky po vysadení opioidu a riadi sa podľa opakovaných posúdení klinického a psychologického stavu pacienta. Maximálna jednotlivá denná dávka nemá prekročiť 17,2 mg buprenorfínu (podávanú napr. ako 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg alebo 3 x 5,7 mg).

V priebehu udržiavacej liečby môže byť nutné pacienta opakovane nastavovať na novú udržiavaciu dávku podľa meniacich sa potrieb pacienta.

Sila 0,7 mg/0,18 mg sa má používať na doladenie dávky u pacientov hlavne počas ukončovania liečby alebo pri problémoch so znášanlivosťou počas titrácie.

Ak je to možné, lekári by pri predpisovaní mali uprednostňovať režim jednej tablety jedenkrát denne, aby sa minimalizovalo riziko zneužitia.

Dávkovanie menej ako jedenkrát denne
Po uspokojivej stabilizácii sa frekvencia dávkovania Zubsolvu môže znížiť na podávanie každý druhý deň, pričom dávka je dvojnásobkom individuálne titrovanej dennej dávky. Napríklad pacient nastavený na dennú dávku 8 mg/2 mg môže dostávať 16 mg/4 mg každý druhý deň, bez podania dávky v zvyšných dňoch. U niektorých pacientov môže byť po uspokojivej stabilizácii frekvencia podávania znížená na 3-krát týždenne (napríklad v pondelok, stredu a piatok). Dávka v pondelok a v stredu má byť dvojnásobkom individuálne titrovanej dennej dávky a piatková dávka má byť trojnásobkom individuálne titrovanej dennej dávky bez podania dávky v ostatných dňoch). Dávka podaná v ktorýkoľvek deň však nemá prekročiť množstvo 17,2 mg buprenorfínu. Pre pacientov vyžadujúcich titrovanú dennú dávku > 5,7 mg buprenorfínu/deň nemusí byť tento režim vhodný.

Medicínsky navodená abstinencia
Ak pacient súhlasí, po uspokojivej stabilizácii možno dávku postupne znížiť na nižšiu udržiavaciu dávku, v niektorých priaznivých prípadoch možno liečbu aj ukončiť. Dostupnosť sublingválnych tabliet v dávkach 2 mg/0,5 mg a 8 mg/2 mg umožňuje titráciu k nižšiemu dávkovaniu. U pacientov, ktorých stav vyžaduje nižšiu dávku buprenorfínu, sa môžu použiť sublingválne tablety 0,4 mg. Pacientov treba po medicínsky navodenej abstinencii monitorovať z dôvodu možnej recidívy.

Osobitné populácie

Starší pacienti
Bezpečnosť a účinnosť buprenorfínu/naloxónu u starších pacientov vo veku nad 65 rokov neboli stanovené. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene
Keďže farmakokinetika buprenorfínu/naloxónu môže byť u pacientov s poruchou funkcie pečene zmenená, u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúčajú nižšie začiatočné dávky a opatrná titrácia dávky (pozri časť 5.2). Buprenorfín/naloxón je kontraindikovaný pacientom s ťažkým poškodením pečene (pozri časť 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky buprenorfínu/naloxónu. Opatrnosť sa odporúča pri dávkovaní u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť buprenorfínu/naloxónu u detí vo veku do 15 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lekári musia varovať pacientov, že sublingválna cesta je jedinou účinnou a bezpečnou cestou podania tohto lieku (pozri časť 4.4). Tableta sa umiestni pod jazyk, kým sa úplne nerozpustí. Pacienti nesmú prehĺtať alebo konzumovať potraviny alebo nápoje, kým sa tableta úplne nerozpustí.

Zubsolv sa zvyčajne rozpadne do 40 sekúnd, pacient však môže pocítiť úplné rozpustenie tablety v ústach až po 5 – 10 minútach.

Ak je potrebné užiť viacero tabliet, môžu sa užiť všetky naraz alebo v dvoch rozdelených dávkach; pričom druhá dávka sa užíva ihneď po rozpustení prvej dávky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Ťažká respiračná nedostatočnosť.
Ťažké poškodenie funkcie pečene.
Akútny alkoholizmus alebo delírium tremens.
Súbežné podávanie antagonistov opioidov (naltrexón, nalmefén) na liečbu závislosti od alkoholu alebo opioidov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nesprávne užívanie, zneužívanie a nevhodné užívanie

Buprenorfín môže byť nesprávne užívaný alebo zneužívaný podobne ako ostatné opioidy, legálne alebo nelegálne. Niektoré riziká nesprávneho užívania a zneužívania zahŕňajú predávkovanie, šírenie vírusových alebo lokalizovaných a systémových infekcií krvnou cestou, útlm dýchania a poškodenie pečene. Nesprávne užívanie buprenorfínu inou osobou ako určeným pacientom predstavuje ďalšie riziko nových narkomanov, ktorí užívajú buprenorfín ako primárny zneužívaný liek a môže k tomu dôjsť, ak je liek distribuovaný na nezákonné použitie priamo určeným pacientom, alebo ak liek nie je chránený proti krádeži.

Liečba buprenorfínom/naloxónom v dávkach pod úrovňou optimálneho množstva môže viesť k zneužitiu lieku pacientom a následnému predávkovaniu alebo ukončeniu liečby. Pacient, ktorý užíva

nižšie dávky buprenorfínu/naloxónu, môže naďalej reagovať na nekontrolované abstinenčné príznaky samoliečbou opioidmi, alkoholom alebo inými sedatívami – hypnotikami, napríklad benzodiazepínmi.

S cieľom minimalizovať riziko nesprávneho použitia, zneužitia a nevhodného použitia by sa mali prijať vhodné opatrenia pri predpisovaní a výdaji buprenorfínu, napríklad nepredpisovať viacero náhradných balení na začiatku liečby a vykonávať kontroly pacienta s klinickým sledovaním podľa jeho potrieb.

Kombinácia buprenorfínu s naloxónom v Zubsolve má odradiť od nesprávneho užívania a zneužívania buprenorfínu. Predpokladá sa, že intravenózne alebo intranazálne zneužívanie Zubsolvu bude menej pravdepodobné ako samotného buprenorfínu, pretože naloxón v Zubsolve môže vyvolať abstinenčné príznaky u osôb závislých od heroínu, metadónu alebo iných opioidných agonistov.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávke. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Útlm dýchania

Je opísaných množstvo prípadov úmrtí v dôsledku útlmu dýchania, najmä pri podaní buprenorfínu v kombinácii s benzodiazepínmi (pozri časť 4.5), alebo ak sa buprenorfín nepoužíval tak, ako je predpísané. Úmrtia boli hlásené aj v súvislosti so súbežným užitím buprenorfínu s ďalším látkami s tlmiacim účinkom na CNS, ako je alkohol alebo iné opioidy.

Ak je buprenorfin podávaný osobám bez závislosti na opioidoch, ktoré nemajú vytvorenú toleranciu na účinky opioidov, môže potenciálne dôjsť k fatálnemu útlmu dýchania.-
U pacientov s astmou alebo respiračnou nedostatočnosťou (napr. chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, *cor pulmonale*, zníženou respiračnou rezervou, hypoxiou, hyperkapniou, už existujúcim útlmom dýchania alebo kyfoskoliózou [zakrivením chrbtice vedúcim k potenciálnej dýchavičnosti]) sa musí tento liek používať s opatrnosťou.

Buprenorfín/naloxón môže v prípade neúmyselného alebo úmyselného požitia spôsobiť vážny a potenciálne smrteľný útlm dýchania u detí a osôb bez závislosti. Pacienti musia byť upozornení, aby blister skladovali na bezpečnom mieste, nikdy ho neotvárali predčasne, uchovávali ho mimo dosahu detí a iných členov domácnosti a neužívali liek pred deťmi. V prípade neúmyselného požitia alebo podozrenia na požitie ihneď kontaktujte rýchlu lekársku pomoc.

Útlm centrálneho nervového systému (CNS)

Buprenorfín/naloxón môže spôsobiť ospalosť, zvlášť pri užívaní spolu s alkoholom alebo s liekmi s tlmiacim účinkom na CNS (ako sú benzodiazepíny, trankvilizéry, sedatíva a hypnotiká) (pozri časti 4.5 a 4.7).

Riziko pri súbežnom užití liekov so sedatívnym účinkom ako napr. benzodiazepínov alebo príbuzných liekov

Súbežné použitie buprenorfínu/naloxónu a liekov so sedatívnym účinkom ako napr. benzodiazepínov alebo podobných liekov môže vyústiť do sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia. Kvôli týmto rizikám má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívnymi liekmi obmedzené na pacientov, ktorí nemajú možnosť inej alternatívnej liečby. Pri rozhodnutí súbežne predpísať buprenorfín/naloxón a sedatívne lieky sa má využiť najnižšia účinná dávka sedatíva a čo najkratšia dĺžka liečby. U pacientov sa majú dôsledne kontrolovať prejavy a príznaky respiračného útlmu a sedácie. Vzhľadom na to sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovníkov, aby si tieto príznaky všímali (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Zubsolv a iných sérotonergných liekov, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).
Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými liekmi klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

Závislosť

Buprenorfín je parciálny agonista μ (mí)-opioidného receptora a chronické podávanie vyvoláva závislosť opioidného typu. Štúdie na zvieratách ako aj klinické skúsenosti preukázali, že buprenorfín môže vyvolať závislosť, ale na nižšej úrovni ako úplný agonista, napr. morfín.

Náhle prerušenie liečby sa neodporúča, pretože následkom môže byť abstinenčný syndróm, ktorý môže mať oneskorený nástup.

Hepatitída a hepatické udalosti

V klinických štúdiách aj v správach o nežiaducich účinkoch po uvedení na trh boli u osôb závislých od opioidov hlásené prípady akútneho poškodenia pečene. Spektrum abnormalít siaha od prechodných asymptomatických zvýšení pečeňových transamináz až po prípady zlyhania pečene, pečeňovej nekrózy, hepatorenálneho syndrómu, hepatálnej encefalopatie a smrti. V mnohých prípadoch môže zohrať príčinnú alebo pomocnú úlohu prítomnosť už existujúceho mitochondriálneho poškodenia (genetické ochorenie, pečeňovéenzýmy mimo normy, infekcia vírusmi hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C, nadmerná konzumácia alkoholu, anorexia, súbežné užívanie iných potenciálne hepatotoxických liekov) a pokračujúce injekčné užívanie drog. Tieto faktory sa musia vziať do úvahy pred predpísaním buprenorfínu/naloxónu a počas liečby. V prípade podozrenia na hepatickú udalosť sa vyžaduje ďalšie biologické a etiologické zhodnotenie. V závislosti od týchto nálezov sa môže užívanie lieku opatrne prerušiť tak, aby sa predišlo abstinenčným príznakom a aby sa zabránilo návratu k užívaniu drog. Pokiaľ sa v liečbe pokračuje, je potrebné pozorne sledovať činnosť pečene.

Urýchlenie abstinenčného syndrómu po opioidoch

Pri začatí liečby buprenorfínom/naloxónom si musí lekár uvedomiť parciálny agonistický profil buprenorfínu, ktorý môže urýchliť abstinenčné príznaky u pacientov závislých od opioidov, najmä ak sa podá skôr ako 6 hodín od poslednej dávky heroínu alebo iného krátkodobo pôsobiaceho opioidu, alebo ak sa podá skôr ako 24 hodín od poslednej dávky metadónu. Počas prechodu z buprenorfínu alebo metadónu na buprenorfín/naloxón musia byť pacienti pozorne sledovaní, pretože boli hlásené abstinenčné príznaky. Aby sa zabránilo urýchleniu vzniku abstinenčných príznakov, indukcia má byť uskutočnená buprenorfínom/naloxónom, ak sú prítomné objektívne abstinenčné príznaky (pozri časť 4.2).

Abstinenčné príznaky môžu súvisieť aj s nižším ako optimálnym dávkovaním.

Porucha funkcie pečene

Vplyvy poškodenia pečene na farmakokinetiku buprenorfínu a naloxónu boli vyhodnocované v štúdii po uvedení lieku na trh. Keďže buprenorfín a naloxón sa rozsiahlo metabolizujú v pečeni, u pacientov

so stredne ťažkým a ťažkým poškodením pečene boli v porovnaní so zdravými účastníkmi zaznamenané zvýšené plazmatické koncentrácie buprenorfínu a naloxónu. Pacienti majú byť sledovaní, či nevykazujú prejavy a symptómy precipitačného vysadenia opioidov, toxicity alebo predávkovania spôsobeného zvýšenou hladinou naloxónu a/alebo buprenorfínu.

Pred začatím liečby sa odporúča vyšetrenie východiskových testov funkcie pečene a zdokumentovanie stavu vírusovej hepatitídy. Pacienti, ktorí majú pozitívne výsledky vyšetrení vírusovej hepatitídy, súbežne užívajú lieky (pozri časť 4.5) a/alebo už majú poruchu funkcie pečene, sú viac ohrození poškodením pečene.
Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Sublingválne tablety Zubsolv sa musia používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene (pozri časť 4.2 a 5.2). Použitie buprenorfínu/naloxónu je kontraindikované pacientom so závažnou nedostatočnosťou pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami môže trvať dlhšie, pretože 30 % podanej dávky sa vylučuje renálnou cestou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa akumulujú metabolity buprenorfínu. Pri dávkovaní u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Inhibítory CYP 3A4

Lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu zvýšiť koncentrácie buprenorfínu. Môže byť potrebné zníženie dávky buprenorfínu/naloxónu. Pacientom, ktorí už sú liečení inhibítormi CYP3A4, je potrebné starostlivo titrovať dávku buprenorfínu/naloxónu, pretože týmto pacientom môže byť postačujúca aj znížená dávka (pozri časť 4.5).

Účinky triedy
Opioidy môžu vyvolať ortostatickú hypotenziu u ambulantne liečených pacientov.

Opioidy môžu zvýšiť tlak mozgovomiechového moku a spôsobiť tak záchvaty, u pacientov s poranením hlavy, vnútrolebkovými léziami alebo inými stavmi, ktoré zvyšujú tlak mozgovomiechového moku alebo u pacientov s anamnézou záchvatov je preto nutné používať opioidy s opatrnosťou.

U pacientov s hypotenziou, hypertrofiou prostaty alebo s uretrálnou stenózou sa pri používaní opioidov vyžaduje opatrnosť.

Opioidmi vyvolaná mióza, zmeny v úrovni vedomia alebo zmeny vo vnímaní bolesti ako symptómu ochorenia môžu narušiť vyhodnotenie stavu pacienta alebo prekryť diagnózu alebo klinický priebeh sprievodného ochorenia.

Opatrnosť pri používaní opioidov sa vyžaduje u pacientov s myxedémom, hypotyreózou alebo adrenokortikálnou nedostatočnosťou (napr. Addisonovou chorobou).

Preukázalo sa, že opioidy zvyšujú tlak v žlčovode a je nutné ich používať s opatrnosťou u pacientov s dysfunkciou žlčových ciest.

Pri podávaní opioidov starším alebo chorobou oslabeným pacientom treba postupovať opatrne.

Na základe skúseností s morfínom (pozri časť 4.5) môže súbežné užívanie inhibítorov monoaminooxidázy (IMAO) zosilniť účinky opioidov.

Zameniteľnosť liekov obsahujúcich buprenorfín

Dávka v mg môže byť pri každom lieku obsahujúcom buprenorfín iná a lieky nie sú priamo zameniteľné. Pacienti musia byť preto monitorovaní, ak u nich dochádza k zmene lieku obsahujúceho buprenorfín, keďže v niektorých jednotlivých prípadoch môžu byť významné rozdiely v biologickej dostupnosti (pozri časť 5.2). Preto môže byť potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie u dospievajúcich (vek 15 – < 18 rokov)

Vzhľadom na nedostatok údajov u dospievajúcich (vo veku 15 – < 18 rokov) musia byť pacienti v tejto vekovej kategórii počas liečby pozorne sledovaní.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zubsolv sa nesmie používať spoločne s týmito látkami:

Zubsolv sa nemá používať spoločne s týmito látkami:

- alkoholickými nápojmi alebo liekmi obsahujúcimi alkohol, pretože alkohol zvyšuje sedatívny účinok buprenorfínu (pozri časť 4.7).

Zubsolv sa má používať s opatrnosťou pri súbežnom podávaní týchto liekov:

- So sedatívami ako napríklad benzodiazepíny alebo príbuzné lieky.
  Súbežné podávanie opioidov so sedatívami ako napríklad benzodiazepíny alebo príbuzné lieky môže zvýšiť riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a smrti kvôli prídavnému tlmiacemu účinku na CNS. Dávka a dĺžka súbežného podávania sedatív majú byť limitované (pozri časť 4.4). Pacientov je potrebné upozorniť, že počas užívania tohto lieku je mimoriadne nebezpečné svojvoľne si podávať benzodiazepíny bez predpisu a tiež ich upozorniť, aby súbežne s týmto liekom používali benzodiazepíny len podľa pokynov lekára (pozri časť 4.4).
- ďalšie lieky tlmiace centrálnu nervovú sústavu, ostatné opioidné deriváty (napr. metadón, analgetiká a antitusiká), niektoré antidepresíva, sedatívne antagonisty H1-receptorov, barbituráty, anxiolytiká iné ako benzodiazepíny, neuroleptiká, klonidín a príbuzné látky: tieto kombinácie zvyšujú útlm centrálnej nervovej sústavy. Zníženie úrovne pozornosti môže byť nebezpečné pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov,
- Okrem toho môže byť pri podaní úplného opioidného agonistu pacientom užívajúcim buprenorfín/naloxón náročné dosiahnuť dostatočnú analgéziu. Vzhľadom na to existuje možnosť predávkovania úplným agonistom, najmä pri pokusoch o prekonanie účinkov parciálneho agonistu buprenorfínu, alebo poklese hladiny buprenorfínu v plazme,
- inhibítory CYP3A4: výsledkom interakčnej štúdie buprenorfínu s ketokonazolom (silným inhibítorom CYP3A4) bolo zvýšenie hodnôt C_{max} a AUC (plochy pod krivkou) buprenorfínu (približne o 50 % a70 % v uvedenom poradí) a v menšej miere aj norbuprenorfínu. Pacienti užívajúci Zubsolv musia byť starostlivo monitorovaní a pri kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. inhibítormi proteázy, ako sú ritonavir, nelfinavir alebo indinavir, alebo azolovými antimykotikami, ako sú ketokonazol, itrakonazol, alebo makrolidovými antibiotikami) môžu vyžadovať zníženie dávky,
- Sérotonergnými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože existuje zvýšené riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).
- naltrexón a nalmefén sú antagonisty opioidov, ktoré dokážu zablokovať farmakologické účinky buprenorfínu. Počas liečby buprenorfínom/naloxónom je súbežné podávanie kontraindikované vzhľadom na potenciálne nebezpečnú interakciu, ktorá môže vyvolať náhly nástup dlhodobých a intenzívnych abstinenčných príznakov v spojitosti s opioidmi (pozri časť 4.3).

- induktory CYP3A4: súbežné užívanie induktorov CYP3A4 s buprenorfínom môže znížiť koncentrácie buprenorfínu v plazme a potenciálne vyústiť k suboptimálnej liečbe závislosti od opioidov buprenorfínom. V prípade súbežného podávania induktorov (napr. fenobarbitalu, karbamazepínu, fenytoínu, rifampicínu) sa odporúča dôkladne monitorovať pacientov užívajúcich buprenorfín/naloxón. Dávku buprenorfínu či induktora CYP3A4 možno bude potrebné príslušne prispôsobiť.
- na základe skúseností s morfínom môže súbežné užívanie inhibítorov monoaminooxidázy (IMAO) zosilniť účinky opioidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití buprenorfínu/naloxónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je neznáme.

Ku koncu tehotenstva môže buprenorfín vyvolať útlm dýchania u novorodenca, a to dokonca aj po krátkej dobe podávania. Dlhodobé podávanie buprenorfínu počas posledných troch mesiacov gravidity môže spôsobiť abstinenčný syndróm u novorodenca (napr. hypertónia, novorodenecký tremor, novorodenecká agitácia, myoklonus alebo kŕče). K syndrómu dochádza zvyčajne oneskorene, niekoľko hodín až niekoľko dní po pôrode.

Vzhľadom na dlhý biologický polčas buprenorfínu sa má na konci tehotenstva zvážiť niekoľkodňové pozorovanie novorodenca, aby sa zabránilo riziku respiračného útlmu alebo abstinenčného syndrómu u novorodenca.

Okrem toho je nutné, aby používanie buprenorfínu/naloxónu počas tehotenstva posúdil lekár. Buprenorfín/naloxón sa majú používať počas gravidity len v prípade, že potenciálnyprínos preváži nad potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa naloxón/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Buprenorfín a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. U potkanov sa zistilo, že buprenorfín inhibuje laktáciu. Počas liečby Zubsolvom je preto potrebné prerušiť dojčenie.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali zníženie fertility u samíc pri vysokých dávkach (pri systémovej expozícii > 2,4-krát vyššej ako expozícia u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke 17,2 mg buprenorfínu na základe AUC) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Buprenorfín/naloxón má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ak je podaný pacientom závislým od opioidov. Tento liek môže spôsobiť ospalosť, závraty alebo poruchy myslenia, a to najmä počas indukcie liečby a zmene dávkovania. Ak sa užíva spolu s alkoholom alebo liekmi s tlmiacim účinkom na centrálnu nervovú sústavu, je pravdepodobné, že účinok bude ešte výraznejší (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacienti musia byť upozornení na nebezpečenstvo pri vedení vozidiel alebo obsluhe nebezpečných strojov pre prípad, že buprenorfín/naloxón môže nežiaduco ovplyvniť ich schopnosti vykonávať tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou počas pivotných klinických štúdií boli zápcha a príznaky obyčajne spojené s abstinenčným stavom (t. j. nespavosť, bolesť hlavy, nevoľnosť, nadmerné potenie a bolesť). Niektoré hlásenia o záchvatoch, vracaní, hnačke, zvýšených hodnotách pečeňových testov sa považujú za závažné.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 sú zhrnuté nežiaduce reakcie hlásené z pivotných klinických štúdií, v ktorých 342 zo 472 pacientov (72,5 %) hlásilo nežiaduce reakcie, a nežiaduce reakcie hlásené v postmarketingových štúdiách.

Frekvencia nasledujúcich možných vedľajších účinkov je definovaná podľa tejto konvencie : veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1: S liečbou súvisiace nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach a v štúdiách po uvedení buprenorfínu/naloxónu na trh

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Neznáme**
Infekcie a nákazy		Chrípka Infekcia Zápal hltanu Nádcha	Infekcia močových ciest Infekcia pošvy	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia Leukocytóza Leukopénia Lymfadenopatia Trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla Hyperglykémia Hyperlipidémia Hypoglykémia	
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť Depresia Zníženie libida Nervozita Porucha myslenia	Nezvyčajné sny Agitácia Apatia Depersonalizácia Drogová závislosť Eufória Hostilita	Halucinácie
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Migréna Závraty Hypertónia Parestézia Ospalosť	Amnézia Hyperkinéza Záchvat Poruchy reči Tremor	Pečeňová encefalopatia Synkopa
Poruchy oka		Tupozrakosť Porucha slzenia	Zápal spojoviek Mióza	
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Angína pektoris Bradykardia Infarkt myokardu Palpitácie Tachykardia	
Poruchy ciev		Hypertenzia Vazodilatácia	Hypotenzia	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ	Astma Dýchavičnosť Zívanie	Bronchospazmus Útlm dýchania
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Nevoľnosť	Bolesť brucha Hnačka Dyspepsia Nadúvanie Vracanie	Vredy v ústach Zmena zafarbenia jazyka	
Poruchy pečene a žlčových ciest				Hepatitída Akútna hepatitída Žltačka Nekróza pečene Hepatorenálny syndróm

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hyperhidróza	Svrbenie Vyrážka Žihľavka	Akné Alopécia Exfoliatívna dermatitída Suchá koža Hrčky na koži	Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesti chrbta Bolesti kĺbov Svalové kŕče Bolesť svalov	Artritída	
Poruchy obličiek a močových ciest		Zmeny moču	Albuminúria Dyzúria Hematúria Nefrolitiáza Retencia moču	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Erektilná dysfunkcia	Amenorea Poruchy ejakulácie Menorágia Metrorágia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Drogové abstinenčné príznaky	Asténia Bolesť na hrudi Zimnica Horúčka Celkový pocit choroby Bolesť Periférny edém	Hypotermia	Abstinenčný syndróm u novorodenca
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Test funkcie pečene mimo normy Pokles hmotnosti	Zvýšenie krvného kreatinínu	Zvýšené hodnoty transamináz
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Poranenie	Prehriatie	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V prípade zneužitia lieku vnútrožilovým podaním sú niektoré nežiaduce reakcie priraďované práve zneužitiu ako samotnému lieku a patria k nim lokálne reakcie, niekedy septické (absces, celulitída), potenciálne závažná hepatitída a iné akútne infekcie, hlásené boli napr. pneumónia a endokarditída (pozri časť 4.4).

U pacientov s drogovou závislosťou môže prvé podanie buprenorfínu spôsobiť abstinenčné príznaky podobné príznakom spojeným s naloxónom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Útlm dýchania v dôsledku útlmu centrálnej nervovej sústavy je hlavným symptómom vyžadujúcim si zásah v prípade predávkovania, pretože môže viesť k zástave dýchania a smrti. Medzi prejavy predávkovania môže patriť tiež ospalosť, tupozrakosť, mióza, hypotenzia, nevoľnosť, vracanie a/alebo poruchy reči.

Liečba

Je potrebné uplatniť všeobecné podporné opatrenia vrátane starostlivého monitorovania respiračnej funkcie a funkcie srdca u pacienta. Treba aplikovať symptomatickú liečbu útlmu dýchania a štandardné opatrenia intenzívnej starostlivosti. Musia sa zabezpečiť voľné dýchacie cesty pacienta a asistované alebo kontrolované dýchanie. Pacient sa má presunúť do prostredia, v ktorom je k dispozícii kompletné resuscitačné vybavenie.

Ak pacient vracia, je potrebné zabezpečiť, aby nedošlo k vdýchnutiu zvratkov.

Odporúča sa použitie antagonistu opioidov (napr. naloxónu) aj keď môže mať iba mierny vplyv na zvrátenie respiračných symptómov spôsobených buprenorfínom v porovnaní s jeho účinkami na opioidy s úplným agonistickým účinkom.

Pri použití naloxónu treba pri stanovení dĺžky liečby a nutného lekárskeho dohľadu vziať do úvahy dlhé trvanie účinkov buprenorfínu, aby sa predišlo účinkom predávkovania. Naloxón môže byť eliminovaný rýchlejšie ako buprenorfín, čo môže spôsobiť návrat k už kontrolovaným symptómom predávkovania buprenorfínom, takže môže byť potrebné kontinuálne podávanie naloxónu infúziou.

Ak infúziu nemožno použiť, môže byť potrebné zopakovať dávkovanie naloxónu. Rýchlosť prebiehajúcich intravenóznych infúzií sa má titrovať podľa pacientovej reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, liečivá na terapiu závislostí, ATC kód: N07BC51.

Mechanizmus účinku

Buprenorfín je opioidný parciálny agonista/antagonista, ktorý sa viaže na opioidné receptory v mozgu μ a κ (kappa). Jeho aktivita v opioidnej udržiavacej liečbe sa vysvetľuje pomalým reverzibilným uvoľňovaním jeho väzby na μ-opioidné receptory, ktoré počas dlhej doby môžu minimalizovať potrebu drog u závislých pacientov.

V priebehu klinických farmakologických štúdií bol u osôb závislých od opioidov pozorovaný efekt stropu opioidných agonistov.

Naloxón je antagonistom μ-opioidných receptorov. Pri perorálnom alebo sublingválnom podaní v obvyklých dávkach u pacientov s abstinenčnými príznakmi po opioidoch vykazuje naloxón malý alebo žiaden farmakologický účinok z dôvodu takmer kompletného metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Ak sa však podá intravenózne pacientom závislým od opioidov, prítomnosť naloxónu v Zubsolve vyvoláva výrazný antagonistický účinok voči opioidom a vysadenie opioidov, čím odrádza od zneužitia intravenóznym podaním.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pre buprenorfín/naloxón sú primárne odvodené z ročnej klinickej štúdie, ktorá zahŕňala 4-týždňové randomizované dvojito zaslepené porovnanie buprenorfínu/naloxónu a buprenorfínu a placeba, s následnou 48-týždňovou štúdiou bezpečnosti buprenorfínu/naloxónu. V

tejto štúdii bol 326 účastníkom závislým od heroínu náhodne pridelený buď buprenorfín/naloxón 16 mg denne, buprenorfín 16 mg denne alebo placebo. U subjektov randomizovaných na ktorúkoľvek aktívnu liečbu sa dávkovanie začalo s 8 mg buprenorfínu v 1. deň, v 2. deň nasledovalo 16 mg (dve 8 mg dávky) buprenorfínu. V 3. deň sa účastníkom randomizovaným na dávku buprenorfínu/naloxónu začala podávať kombinovaná tableta. Účastníci navštevovali kliniku denne (v pondelok až piatok) z dôvodu posúdenia dávkovania a účinnosti. Na víkendy sa poskytovali dávky na domáce použitie. Primárna porovnávacia štúdia mala zhodnotiť účinnosť buprenorfínu a buprenorfín/naloxónu individuálne oproti placebu. Percento vzoriek moču odobratých trikrát týždenne, ktoré boli negatívne na opioidy neužívané v štúdii, bolo štatisticky vyššie pri buprenorfíne/naloxóne v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$) a pri buprenorfíne v porovnaní s placebom ($p < 0,0001$).

V dvojito zaslepenej, (double-dummy) štúdii paralelných skupín, ktorá porovnáva alkoholový roztok buprenorfínu s úplne agonistickou aktívnou kontrolou, bolo 162 účastníkov randomizovaných do skupiny pre podávanie alkoholového sublingválneho roztoku buprenorfínu v dávke 8 mg/deň (dávka, ktorá je zhruba porovnateľná s dávkou 12 mg/deň buprenorfínu/naloxónu), alebo dvoch relatívne nízkych dávok aktívnej kontroly, z ktorých jedna bola dostatočne nízka, aby slúžila ako alternatíva k placebu, a to počas 3- až 10-dennej fázy indukcie, 16-týždňovej udržiavacej fázy a 7- týždňovej detoxikačnej fázy. Buprenorfín bol titrovaný na udržiavaciu dávku do 3. dňa; dávky aktívnej kontroly boli titrované postupnejšie. Na základe udržania v liečbe a percenta vzoriek moču odobratých trikrát týždenne, ktoré boli negatívne na opioidy neužívané v štúdii, bol buprenorfín účinnejší ako nízka dávka kontroly pri udržaní jedincov závislých od heroínu v liečbe a pri znížení ich užívania opioidov v priebehu liečby. Účinnosť buprenorfínu v dávke 8 mg denne bola podobná ako pri stredne aktívnej kontrolnej dávke, ale ekvivalencia nebola preukázaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zubsolv sa rozpustí obvykle do 40 sekúnd, ale môže trvať 5 až 10 minút, kým pacient pocíti, že tableta v ústach celá zmizla.

Sublingválne tablety Zubsolv majú vyššiu biologickú dostupnosť ako bežné sublingválne tablety. Dávka jednotlivých liekov v mg sa teda môže líšiť. Zubsolv nie je možné zameniť s inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.
V porovnávacích štúdiách biologickej dostupnosti vykazoval Zubsolv 11,4/2,9 mg rovnakú expozíciu buprenorfínu ako 16/4 mg (2 x 8/2 mg) buprenorfínu/naloxónu podávaných ako bežné sublingválne tablety, ale Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg vykazoval o 20 % nižšiu expozíciu buprenorfínu ako 2 x 2/0,5 mg buprenorfínu/naloxónu podávaných ako bežné sublingválne tablety. Expozícia naloxónu z lieku Zubsolv nebola vyššia pri žiadnej testovanej úrovni dávkovania.

<u>Buprenorfín</u>

Absorpcia
Buprenorfín pri perorálnom podaní podlieha prvému metabolizmu s N-dealkyláciou a glukurokonjugáciou v tenkom čreve a pečeni. Použitie tohto lieku perorálnou cestou je preto nevhodné.

Existujú malé odchýlky v parametroch expozície podľa úmernosti dávky buprenorfínu, ako aj odchýlky od prísnej kompozičnej úmernosti pre tri formy s nižšou silou (2,9/0,71, 1,4/0,36 a 0,7/0,18 mg) v porovnaní s tromi liekovými formami s vyššími dávkami. Násobky troch nižších síl Zubsolvu nemajú nahrádzať ľubovoľnú z troch vyšších síl lieku Zubsolv.
Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne 90 minút po sublingválnom podaní.Plazmatické koncentrácie buprenorfínu sa zvyšovali so zvyšujúcou sa sublingválnou dávkou buprenorfínu/naloxónu. Spolu so zvýšením dávky sa zvyšovali aj hodnoty C_{max} a AUC buprenorfínu, aj keď zvýšenie bolo nižšie ako úmerné dávke.

<u>Distribúcia</u>
Po absorpcii prechádza buprenorfín rýchlou distribučnou fázou (polčas distribúcie 2 až 5 hodín).

Buprenorfín je vysoko lipofilný, čo vedie k rýchlej penetrácii hematoencefalickej bariéry. Buprenorfín sa približne v 96 % viaže na proteíny, primárne na alfa a beta globulín.

Biotransformácia
Buprenorfín sa primárne metabolizuje N-dealkyláciou v pečeni prostredníctvom mikrozomálneho CYP3A4. Materská molekula a dealkylovaný metabolit, norbuprenorfín, podstupujú následnú glukuronidáciu. Norbuprenorfín sa in vitro viaže k opioidovým receptorom. Nie je však známe, či norbuprenorfín prispieva k celkovému účinku buprenorfínu/naloxónu.

Eliminácia
Eliminácia buprenorfínu má bi- alebo triexponenciálny charakter a priemerný terminálny polčas eliminácie z plazmy 32 hodín.

Buprenorfín sa vylučuje hlavne stolicou (~70 %), žlčovým vylučovaním glukurokonjugovaných metabolitov, zvyšok (~30 %) sa vylučuje močom.

Naloxón

Absorpcia
Po podaní buprenorfínu/naloxónu pod jazyk sú plazmatické koncentrácie naloxónu nízke a rýchlo klesajú. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie naloxónu boli príliš nízke na hodnotenie dávkovej proporcionality. Nepreukázalo sa, že by naloxón ovplyvňoval farmakokinetiku buprenorfínu.

Distribúcia
Naloxón sa v približne 45 % viaže na proteíny, primárne na albumín.

Biotransformácia
Naloxón sa metabolizuje v pečeni, hlavne konjugáciou s glukuronidom a vylučuje sa močom. Naloxón prechádza priamou glukuronidáciou na naloxón-3-glukuronid, ako aj N-dealkyláciou a redukciou 6-oxo skupiny.

Eliminácia
Naloxón sa vylučuje močom s polčasom eliminácie z plazmy v rozsahu 0,9 až 9 hodín.

Osobitné populácie

Starší pacienti
Farmakokinetické údaje u starších pacientov nie sú k dispozícii.

Porucha funkcie obličiek
Eliminácia obličkami má relatívne malú úlohu (~ 30 %) v celkovom klírense buprenorfínu/naloxónu. Úprava dávkovania na základe funkcie obličiek sa nevyžaduje, ale odporúča sa opatrnosť pri dávkovaní u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene
Vplyv poškodenia pečene na farmakokinetiku buprenorfínu a naloxónu bol vyhodnocovaný v štúdii po uvedení lieku na trh.

V tabuľke 2 sú zhrnuté výsledky z klinického skúšania, v ktorom sa stanovila expozícia po jednorazovej dávke sublingválnej tablety buprenorfínu/naloxónu u zdravých jedincov a u jedincov s poškodením pečene.

Tabuľka 2: Vplyv poruch& funkcie pečene na farmakokinetické parametre buprenorfínu a naloxónu po podaní (zmena oproti zdravým jedincom)

Farmakokinetický parameter	Mierna porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) (n = 9)	Stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) (n = 8)	Ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (n = 8)
Buprenorfín			
C_{max}	1,2-násobný nárast	1,1-násobný nárast	1,7-násobný nárast
$AUC_{posl.}$	Podobná ako kontrolné hodnoty	1,6-násobný nárast	2,8-násobný nárast
Naloxón			
C_{max}	Podobná ako kontrolné hodnoty	2,7-násobný nárast	11,3-násobný nárast
$AUC_{posl.}$	0,2-násobný nárast	3,2-násobný nárast	14,0-násobný nárast

Celkovo možno konštatovať, že expozícia buprenorfínu v plazme sa zvýšila približne 3-násobne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, kým expozícia naloxónu v plazme sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene zvýšila 14-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kombinácia buprenorfínu a naloxónu bola hodnotená v štúdiách akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podaní (až 90 dní u potkanov) na zvieratách. Synergické zvýšenie toxicity nebolo pozorované. Nežiaduce účinky vychádzali zo známej farmakologickej aktivity opioidných agonistov alebo antagonistov.

Kombinácia buprenorfíniumchloridua naloxóniumchloridu (4:1) nebola mutagénna v teste bakteriálnej mutácie (Amesov test) a nebola klastogénna v cytogenetickom teste *in vitro* na ľudských lymfocytoch ani v intravenóznom mikronukleárnom teste u potkanov.

Reprodukčné štúdie po perorálnom podaní buprenorfínu:naloxónu (v pomere 1 : 1) naznačili, že u potkanov sa objavila embryonálna letalita v prítomnosti maternálnej toxicity pri všetkých dávkach. Najnižšia skúmaná dávka predstavovala expozíciu v násobkoch 1x pre buprenorfín a 5x pre naloxón pri maximálnej terapeutickej dávke u človeka vypočítanej podľa mg/m². U králikov sa nepozorovala vývinová toxicita pri dávkach toxických pre matku. Okrem toho u potkanov ani králikov nebola pozorovaná žiadna teratogenita. S buprenorfínom/naloxónom nebola vykonaná peripostnatálna štúdia, ale perorálne podávanie buprenorfínu matke vo vysokých dávkach počas tehotenstva a dojčenia malo za následok ťažký pôrod (pravdepodobne v dôsledku sedatívneho účinku buprenorfínu), vysokú novorodeneckú úmrtnosť a mierne oneskorenie vo vývine niektorých neurologických funkcií (povrchová lateralizácia doprava a ľakavé reakcie) u novorodených potkanov.

Podávanie buprenorfínu/naloxónu v strave potkanom v dávkach 500 ppm alebo vyšších vyvolalo zníženie fertility preukázané znížením miery počatia u samíc. Dávka 100 ppm v strave (odhadovaná expozícia približne 2,4-násobku buprenorfínu ľudskej dávky 17,2 mg buprenorfínu/naloxónu na základe AUC, plazmatických koncentrácií naloxónu boli u potkanov pod limitom detekcie) nemá nepriaznivý účinok na fertilitu samíc.

Štúdia karcinogenity buprenorfínu/naloxónu bola vykonaná na potkanoch v dávke 7, 30 a 120 mg/kg/deň s predpokladanou expozíciou v 3- až 75-násobkoch, a to na základe dennej sublingválnej dávky u človeka 11,4 mg buprenorfínu ekvivalentnej Zubsolvu vypočítanej podľa mg/m². Vo všetkých dávkovacích skupinách sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie incidencie benígnych testikulárnych intersticiálnych (z Leydigových buniek) adenómov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E 421)
Kyselina citrónová (E 330)
Citronan sodný (E 331)
Mikrokryštalická celulóza
Kroskarmelóza, sodná soľ
Sukralóza
Levomentol
Oxid kremičitý, koloidný bezvodý
Stearylfumaran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

0,7 mg/0,18 mg

2 roky

1,4 mg/0,36 mg

4 roky

2,9 mg/0,71 mg

3 roky

5,7 mg/1,4 mg

4 roky

8,6 mg/2,1 mg

4 roky

11,4 mg/2,9 mg

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Detské bezpečnostné blistrové karty vyrobené z PVC/oPA/Alu/PVC//Alu/PET/papiera.
Veľkosť balenia po 7, 28 alebo 30 sublingválnych tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10 november 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 0,7 mg / 0,18 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 0,7 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,18 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

7 sublingválnych tabliet
28 sublingválnych tabliet
30 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Neprehĺtajte.
Tabletu držte pod jazykom, kým sa nerozpustí.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zubsolv nemožno zameniť s inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 0,7 mg / 0,18 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Tu preložiť
Tu odtrhnúť

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 1,4 mg / 0,36 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 1,4 mg buprenorfínu (ako hydrochloridu) a 0,36 mg naloxónu (ako dihydrátu hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

7 sublingválnych tabliet
28 sublingválnych tabliet
30 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Neprehĺtajte.
Tabletu držte pod jazykom, kým sa nerozpustí.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zubsolv nemožno nahradiť inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 1,4 mg / 0,36 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Tu preložiť
Tu odtrhnúť

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 2,9 mg / 0,71 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 2,9 mg buprenorfínu (ako hydrochloridu) a 0,71 mg naloxónu (ako dihydrátu hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

7 sublingválnych tabliet
28 sublingválnych tabliet
30 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Neprehĺtajte.
Tabletu držte pod jazykom, kým sa nerozpustí.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zubsolv nemožno nahradiť inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 2,9 mg / 0,71 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Tu preložiť
Tu odtrhnúť

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 5,7 mg / 1,4 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 5,7 mg buprenorfínu (ako hydrochloridu) a 1,4 mg naloxónu (ako dihydrátu hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

7 sublingválnych tabliet
28 sublingválnych tabliet
30 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Neprehĺtajte.
Tabletu držte pod jazykom, kým sa nerozpustí.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zubsolv nemožno nahradiť inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 5,7 mg / 1,4 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Tu preložiť
Tu odtrhnúť

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 8,6 mg / 2,1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 8,6 mg buprenorfínu (ako hydrochloridu) a 2,1 mg naloxónu (ako dihydrátu hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

7 sublingválnych tabliet
28 sublingválnych tabliet
30 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Neprehĺtajte.
Tabletu držte pod jazykom, kým sa nerozpustí.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zubsolv nemožno nahradiť inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1233/005 – 30 sublingválnych tablietEU/1/17/1233/015 – 7 sublingválnych tabliet
EU/1/17/1233/016 – 29 sublingválnych tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 8,6 mg / 2,1 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Tu preložiť
Tu odtrhnúť

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 11,4 mg / 2,9 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 11,4 mg buprenorfínu (ako hydrochloridu) a 2,9 mg naloxónu (ako dihydrátu hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Sublingválna tableta

7 sublingválnych tabliet
28 sublingválnych tabliet
30 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Neprehĺtajte.
Tabletu držte pod jazykom, kým sa nerozpustí.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zubsolv nemožno nahradiť inými liekmi obsahujúcimi buprenorfín.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1233/006 – 30 sublingválnych tabliet
EU/1/17/1233/017 – 7 sublingválnych tabliet
EU/1/17/1233/018 – 28 sublingválnych tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BALENIE 7, 28, a 30 TABLIET S MNOŽSTVOM ÚČINNEJ LÁTKY 11,4 mg / 2,9 mg

1. NÁZOV LIEKU

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Tu preložiť
Tu odtrhnúť

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingválne tablety
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingválne tablety
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingválne tablety
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingválne tablety
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingválne tablety
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingválne tablety
buprenorfín/naloxón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zubsolv a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zubsolv
3. Ako užívať Zubsolv
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zubsolv
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zubsolv a na čo sa používa

Zubsolv obsahuje liečivá buprenorfín a naloxón. Zubsolv sa používa na liečbu závislosti od opioidových (narkotických) drog, ako sú napríklad heroín alebo morfín, u drogovo závislých, ktorí súhlasili s liečbou závislosti. Zubsolv sa používa u dospelých a dospievajúcich nad 15 rokov, ktorým sa poskytuje zdravotná, sociálna a psychologická podpora.

Ako Zubsolv účinkuje
Tableta obsahuje buprenorfín, ktorý zodpovedá za liečbu závislosti od opioidov (narkotík). Obsahuje aj naloxón, ktorý slúži na odradenie od zneužitia na vnútrožilové podanie lieku

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zubsolv

Neužívajte Zubsolv:
- ak ste alergický na buprenorfín, naloxón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte **vážne problémy s dýchaním,**
- ak máte **vážne problémy s pečeňou,**
- ak ste pod vplyvom alkoholu alebo sa u vás vyskytuje tras, potenie, úzkosť, zmätenosť alebo halucinácie spôsobené alkoholom,
- ak užívate naltrexón alebo nalmefén na liečbu závislosti od alkoholu alebo opioidov.

Upozornenia a opatrenia

- **Nesprávne užívanie, zneužívanie a nevhodné užívanie**

V prípade zneužitia Zubsolvu vnútrožilovým podaním môžu vzniknúť ťažké infekcie s možnými smrteľnými následkami.

Tento liek môže byť cieľom pre ľudí, ktorí zneužívajú lieky na lekársky predpis. Musí byť uložený na bezpečnom mieste, aby bol chránený pred krádežou (pozri časť 5). Nedávajte tento liek nikomu inému. Môže spôsobiť smrť alebo inak ublížiť.

- **Problémy s dýchaním** (pozri vyššie uvedenú časť „Neužívajte Zubsolv"

Niektorí ľudia zomreli v dôsledku respiračného zlyhania (neschopnosti dýchať), pretože tento liek nesprávne užili alebo ho užili v kombinácii s inými látkami tlmiacimi centrálnu nervovú sústavu, ako sú napríklad alkohol, benzodiazepíny (trankvilizéry) alebo iné opioidy.

Liek sa má používať s opatrnosťou v prípade pacientov, ktorí majú problémy s dýchaním.

Tento liek môže u detí a osôb bez závislosti na opioidoch, ktorí ho omylom alebo úmyselne užijú, spôsobiť vážny, prípadne smrteľný útlm dýchania (zníženú schopnosť dýchať).

- **Ospalosť**

Tento liek môže spôsobiť ospalosť, zvlášť pri užívaní spolu s alkoholom alebo inými liečivami tlmiacimidepresantmi centrálnu nervovú sústavu (ako sú trankvilizéry, sedatíva a hypnotiká).

- **Závislosť**

Tento liek môže vyvolať závislosť.

- **Poškodenie pečene**

Po užití buprenorfínu/naloxónu bolo hlásené poškodenie pečene, a to najmä vtedy, keď sa tento liek zneužíval. Príčinou môžu tiež byť vírusové infekcie (chronická hepatitída typu C), nadmerná spotreba alkoholu, anorexia alebo užívanie iných liekov, ktoré môžu poškodiť pečeň (pozri časť 4). Pravidelnými vyšetreniami krvi môže váš lekár monitorovať stav pečene. **Skôr než začnete liečbu Zubsolvom, oznámte vášmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy s pečeňou.**

- **Abstinenčné príznaky**

Tento liek môže vyvolať abstinenčné príznaky, ak ho užijete skôr ako šesť hodín po použití krátkodobo pôsobiacich opioidov (napr. morfínu, heroínu) alebo skôr ako 24 hodín po použití dlhodobo pôsobiacich opioidov, ako je metadón.

Zubsolv môže vyvolať abstinenčné príznaky aj vtedy, ak ho náhle prestanete užívať.

- **Krvný tlak**

Tento liek môže spôsobiť prudký pokles krvného tlaku, čo vyvolá závraty, ak vstanete príliš rýchlo zo sedu alebo ľahu.

- **Poruchy dýchania súvisiace so spánkom**

Zubsolv môže spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, ako napríklad spánkové apnoe (prerušenia dýchania počas spánku) a hypoxémiu súvisiacu so spánkom (nízka hladina kyslíka v krvi). Príznaky môžu zahŕňať prerušovanie dýchania počas spánku, nočné budenie kvôli dýchavičnosti, problémy s udržaním spánku alebo nadmerná ospalosť počas dňa. Ak vy alebo iná osoba pozorujete tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie dávky.

- **Deti a dospievajúci**

Ak máte menej ako 18 rokov, môžete byť vaším lekárom pozornejšie sledovaní. Tento liek nemajú užívať osoby mladšie ako 15 rokov.

- **Diagnostika príznakov nesúvisiacich so zdravotným stavom**

Tento liek môže maskovať bolestivé príznaky, ktoré by mohli pomôcť pri diagnostike niektorých ochorení. Ak užívate tento liek, nezabudnite informovať svojho lekára.

Predtým, ako začnete užívať Zubsolv, obráťte sa na svojho lekára, ak máte:

- depresiu alebo iné ochorenia, ktoré sa liečia antidepresívami.
  Použitie týchto liekov súbežne s Zubsolv môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť „Iné lieky a Zubsolv“).
- problémy s obličkami,
- nedávne poranenie hlavy alebo ochorenie mozgu,
- nízky krvný tlak, zväčšenú prostatu alebo ťažkosti s močením z dôvodu zúženia močovej rúry,
- zníženú činnosť štítnej žľazy, ktorá môže spôsobovať únavu alebo zvýšenie hmotnosti,
- oslabenú činnosť nadobličiek (napr. Addisonovu chorobu),
- problémy so žlčovými cestami (napr. žlčníkom, žlčovodom),
- vyšší vek,
- ste oslabený chorobou.

Iné lieky a Zubsolv

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu zvýšiť vedľajšie účinky Zubsolvu a v niektorých prípadoch môžu vyvolať veľmi vážne reakcie. Pokiaľ užívate Zubsolv bez predchádzajúcej konzultácie s vaším lekárom, neužívajte žiadne iné lieky, najmä:

- antidepresíva, ako je **moklobemid, tranylcypromín, citalopram, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, duloxetín, venlafaxín, amitriptylín, doxepín alebo trimipramín**. Tieto lieky sa môžu s Zubsolv vzájomne ovplyvňovať a môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú mimovoľné rytmické sťahy svalov vrátane svalov, ktoré ovládajú pohyb oka, nepokoj, halucinácie (videnie, cítenie alebo počutie neexistujúcich vecí), kóma, nadmerné potenie, triaška, zosilnenie reflexov, zvýšené svalové napätie, telesná teplota nad 38 °C. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.
- **naltrexón a nalmefén** (lieky používané na liečbu závislostí), lebo môžu zabraňovať liečebným účinkom Zubsolvu. Tieto lieky sa nesmú užívať súbežne s liečbou Zubsolvom, pretože môžu vzniknúť príznaky dlhotrvajúceho a intenzívneho abstinenčného syndrómu,
  - **benzodiazepíny** (používané na liečbu úzkosti alebo porúch spánku), napr. diazepam, temazepam, alprazolam. Súbežné používanie lieku Zubsolv a sedatív ako napr. benzodiazepínov alebo príbuzných liekov zvyšuje riziko únavy, problémov s dýchaním (respiračný útlm), kómy a môže byť život ohrozujúce. Kvôli tomu sa o súbežnom užívaní uvažuje iba v prípade, ak nie je možná žiadna iná liečba. V prípade, že vám lekár predpíše liek Zubsolv spolu so sedatívami, dávku a dĺžku súbežného užívania určuje lekár. Povedzte svojmu lekárovi o všetkých sedatívach, ktoré užívate a dôkladne dodržujte odporúčané dávkovanie. Môže byť nápomocné, ak informujete priateľov a príbuzných, aby si u vás všímali vyššie uvedené prejavy a príznaky. Ak pociťujete dané príznaky, kontaktujte svojho lekára.
- **iné lieky spôsobujúce ospalosť**, ktoré sa používajú na liečbu takých ochorení, ako napr. úzkosť, nespavosť, záchvaty/kŕče, bolesť a iné duševné poruchy. Lieky tohto typu znížia úroveň bdelosti, takže riadenie motorových vozidiel a obsluha strojov predstavujú nebezpečenstvo. Tiež môžu spôsobiť útlm centrálnej nervovej sústavy, čo je veľmi vážny stav. Nižšie sú príklady takýchto typov liekov:
  - iné lieky obsahujúce opioidy, ako napr. metadón, niektoré lieky proti bolesti a kašľu,
  - niektoré antidepresíva (používané na liečbu depresie), ako napr. izokarboxazid, fenelzín, selegilín, tranylcypromín, valproát a inhibítory monoaminooxidázy (IMAO), môžu zvýšiť účinky tohto lieku,
  - sedatívne antagonisty H_1-receptorov (používané na liečbu alergických reakcií), ako napr. difenhydramín a chlórfenamín,
  - barbituráty (používané na vyvolanie spánku a útlmu), ako napr. fenobarbital, sekobarbital,
  - trankvilizéry (používané na vyvolanie spánku a útlmu), ako napr. chloralhydrát,

- klonidín (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku) a súvisiace lieky môžu predĺžiť účinky tohto lieku,
- antiretrovírusové lieky (používané na liečbu HIV), ako napr. ritonavir, nelfinavir, indinavir, môžu zvýšiť účinky tohto lieku,
- niektoré antimykotiká (používané na liečbu plesňových infekcií), ako napr. ketokonazol, itrakonazol a niektoré antibiotiká, môžu predĺžiť účinky tohto lieku,
- niektoré lieky môžu oslabiť účinok lieku Zubsolvu. Patria k nim lieky na liečbu epilepsie (ako napr. karbamazepín a fenytoín) a lieky na liečbu tuberkulózy (rifampicín).

Zubsolv a jedlo, nápoje a alkohol
Alkohol môže zvýšiť ospalosť a riziko útlmu dýchania, ak sa užije spolu so Zubsolvom. **Zubsolv neužívajte spoločne s alkoholom.** Neprehĺtajte ani nekonzumujte potraviny alebo akékoľvek nápoje, kým sa tableta úplne nerozpustí.

Tehotenstvo a dojčenie
Riziká užívania Zubsolvu u tehotných žien nie sú známe. Informujte svojho lekára, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Lekár rozhodne, či by vaša liečba mala pokračovať s náhradným liekom.

Pri užívaní počas tehotenstva, najmä vo vysokom štádiu tehotenstva, môžu lieky ako Zubsolv vyvolať abstinenčné príznaky vrátane problémov s dýchaním u novorodenca. Môže k tomu dôjsť niekoľko dní po narodení.

Pretože Zubsolv prechádza do materského mlieka, počas užívania tohto lieku nedojčite.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Zubsolv môže spôsobiť ospalosť, závraty alebo zmenu myslenia. Toto môže nastať častejšie počas prvých pár týždňov liečby, ak sa mení vaša dávka, ale tiež ak požijete alkohol alebo užijete iné sedatíva, keď užívate Zubsolv. Neveďte vozidlá, neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje a nevykonávajte nebezpečné činnosti, kým nebudete vedieť, ako na vás tento liek pôsobí.

Suboxone obsahuje sodík.
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom filme, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zubsolv

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vašu liečbu predpisujú a sledujú lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou drogovej závislosti.

Váš lekár vám určí optimálnu dávku. Počas liečby môže lekár dávku upraviť v závislosti od vašej reakcie.

Začatie liečby
Odporúčaná začiatočná dávka pre dospelých a dospievajúcich nad 15 rokov je:
- jedna tableta Zubsolvu 1,4 mg/0,36 každý deň alebo
- jedna tableta 2,9 mg/0,71 mg každý deň.

Podľa vašej potreby možno v prvý deň podať ďalšiu tabletu Zubsolvu 1,4 mg/0,36 mg alebo 2,9 mg/0,71 mg.

Váš lekár má k dispozícii aj iné sily lieku a on rozhodne, ktorá liečba je pre vás najlepšia. Môže to znamenať užívanie kombinácie rôznych síl, ale vaša denná dávka nesmie byť vyššia ako 17,2 mg buprenorfínu.

Pred užitím prvej dávky Zubsolvu musia byť prítomné jasné prejavy abstinencie. Načasovanie prvej dávky Zubsolvu sa bude riadiť podľa toho, ako lekár posúdi vašu pripravenosť na liečbu.

- Začatie liečby Zubsolvom v prípade závislosti na heroíne:
  Ak ste závislí na heroíne alebo krátkodobo pôsobiacom opioide, prvá dávka Zubsolvu sa má užiť, keď sa objavia prejavy abstinencie, ale nie skôr ako 6 hodín po poslednom použití opioidu.

- Začatie liečby Zubsolvom v prípade závislosti na metadóne:
  Ak ste užívali metadón alebo dlhodobo pôsobiaci opioid, pred začatím liečby Zubsolvom sa dávka metadónu má znížiť v ideálnom prípade na menej ako 30 mg/deň. Prvá dávka Zubsolvu sa má podať, keď sa objavia prejavy abstinencie, ale nie skôr ako 24 hodín po poslednom užití metadónu.

Užívanie Zubsolvu

- Dávku užívajte raz denne alebo podľa pokynov lekára.

- Tabletu vyberte, ako je nižšie popísané. Blister otvorte až tesne pred užitím dávky. Nikdy neotvárajte vopred, pretože tablety sú citlivé na vlhkosť.
- Tablety vkladajte pod jazyk.

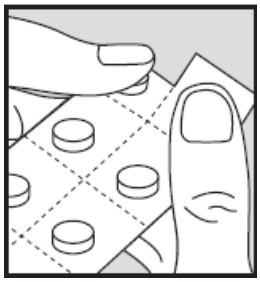
- Tablety držte pod jazykom, kým sa úplne nerozpustia.

- Tablety nerozhrýzajte ani neprehĺtajte, pretože liek nebude účinkovať a môže vyvolať abstinenčné príznaky.

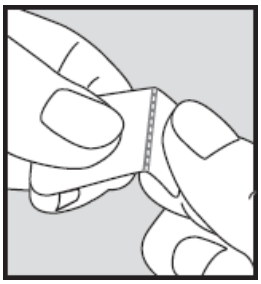
- Nekonzumujte potraviny ani akékoľvek nápoje, kým sa tablety úplne nerozpustia. Môžete si všimnúť, že tableta sa väčšinou rozpustí do 40 sekúnd, ale môže trvať 5 až 10 minút, kým celá tableta zmizne z úst.

Ako vybrať tabletu z blistra

1. Tabletu nepretláčajte cez fóliu.



2. Odtrhnite vždy jednu časť blistra pozdĺž perforovanej čiary.



3. Balenie preložte pozdĺž prerušovanej čiary.

4. Odtrhnite v smere šípky. Ak je blister poškodený, tabletu zlikvidujte.

Úprava dávky a udržiavacia liečba
Váš lekár vám môže zvýšiť užívanú dávku Zubsolvu podľa vašich potrieb. Ak máte pocit, že účinok Zubsolvu je príliš silný alebo príliš slabý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Maximálna denná dávka je 17,2 mg.

Po určitom čase úspešnej liečby sa môžete dohodnúť so svojím lekárom na postupnom znižovaní dávky na nižšiu udržiavaciu dávku.

Ukončenie liečby
Nijako nemeňte liečbu ani neukončujte liečbu bez dohody s lekárom, ktorý vás lieči.

V závislosti od vášho zdravotného stavu sa môže dávka Zubsolvu ďalej znižovať pod prísnym lekárskym dohľadom, až nakoniec sa môže podávanie ukončiť.

Ak užijete viac Zubsolvu, ako máte
Ak vy alebo niekto iný užije príliš veľké množstvo tohto lieku, musíte bezodkladne ísť, alebo sa nechať odviezť na pohotovosť alebo do nemocnice na ošetrenie, pretože predávkovanie Zubsolvom môže vyvolať vážne a život ohrozujúce problémy s dýchaním.

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať pomalšie a plytšie dýchanie ako obvykle, väčšiu ospalosť ako obvykle, zúženie zreníc, nízky krvný tlak, nevoľnosť, vracanie alebo nezrozumiteľnú reč.

Ak zabudnete užiť Zubsolv
Ak si zabudnete vziať dávku, čo najskôr informujte svojho lekára.

Ak prestanete užívať Zubsolv
Nijako nemeňte liečbu ani neukončujte liečbu bez dohody s lekárom, ktorý vás lieči. **Pri náhlom prerušení liečby môžu vzniknúť abstinenčné príznaky.**
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Bezodkladne informujte svojho lekára alebo vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc, ak sa u vás prejavia závažné vedľajšie účinky, ako napríklad:
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní, závažná žihľavka/vyrážka. Môžu to byť prejavy život ohrozujúcej alergickej reakcie,
- pocit ospalosti a strata koordinácie, rozmazané videnie, nezrozumiteľná reč, neschopnosť dobre alebo jasne premýšľať alebo výrazne pomalšie dýchanie, než je u vás normálne,
- silná únava, svrbenie so zožltnutím kože alebo očí. Môžu to byť príznaky poškodenia pečene,
- videnie alebo počutie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
- nespavosť (neschopnosť spať)
- bolesť hlavy
- zápcha, nevoľnosť
- nadmerné potenie
- abstinenčný syndróm

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
- príznaky podobné chrípke, infekcia, bolesť hrdla a bolesť pri prehĺtaní, nádcha
- úzkosť, depresia, znížená sexuálna túžba, nervozita, porucha myslenia
- migrény, závraty, mdloby, zvýšené svalové napätie, brnenie, ospalosť
- zvýšenie slzenie alebo iná porucha slzenia, rozmazané videnie
- zvýšený krvný tlak, návaly horúčavy
- zhoršenie kašľa
- bolesť brucha, podráždený žalúdok alebo iné bolesti žalúdka, hnačka, nadúvanie, vracanie
- vyrážka, svrbenie, žihľavka
- bolesť chrbta, bolesť kĺbov, bolesť svalov, kŕče v nohách (svalové kŕče)
- zmeny moču
- ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie
- slabosť, bolesť na hrudi, zimnica, horúčka, celkový pocit choroby, bolesť, opuch (rúk a chodidiel)
- pečeňové testy mimo normy, úbytok hmotnosti
- náhodný úraz spôsobený stratou pozornosti alebo koordinácie

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
- výsledky vyšetrení krvi mimo normy, opuch žliaz (lymfatických uzlín)
- nezvyčajné sny, nepokoj, strata záujmu, depersonalizácia (pocit, ako by ste neboli sami sebou), závislosť od lieku, nadmerný pocit pohody, nepriateľské pocity
- amnézia (poruchy pamäte), kŕče (záchvaty), porucha reči, tras
- zápal alebo infekcia očí, zúžené zrenice
- rýchly alebo pomalý srdcový tep, infarkt myokardu (srdcový záchvat), búšenie srdca, tlak na hrudi
- nízky tlak krvi
- astma, dýchavičnosť, zívanie
- bolesť a vredy v ústach, zmena zafarbenia jazyka
- akné, vypadávanie vlasov, suchá alebo odlupujúca sa koža, uzlíky na koži
- zápal kĺbov
- bielkoviny v moči, zápal močových ciest, ťažkosti s močením, bolestivé alebo sťažené močenie, krv v moči, obličkový kameň
- menštruačné alebo vaginálne problémy, nezvyčajná ejakulácia
- citlivosť na teplo alebo chlad
- prehriatie
- nadmerná svalová aktivita
- strata chuti do jedla

Neznáme (častosť výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov):
- pomalé alebo problematické dýchanie
- poranenie pečene spojené so žltačkou alebo bez nej
- halucinácie
- opuch tváre a hrdla alebo život ohrozujúce alergické reakcie
- pokles krvného tlaku pri zmene polohy zo sedu alebo ľahu do stoja
- náhly abstinenčný syndróm spôsobený tým, že liek sa podal príliš skoro po užití nelegálnych opioidov,
- abstinenčný syndróm u novorodenca

Zneužitie na injekčné použitie tohto lieku môže vyvolať abstinenčné príznaky, infekcie, iné kožné reakcie a potenciálne závažné problémy s pečeňou (pozri časť 2, Upozornenia a opatrenia).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zubsolv

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a pretlačovacom balení po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Zubsolv môže byť cieľom pre ľudí, ktorí zneužívajú lieky na lekársky predpis. Liek uchovávajte na bezpečnom mieste, aby bol chránený pred krádežou.

Blister uchovávajte na bezpečnom mieste.

Blister nikdy neotvárajte vopred.

Tento liek neužívajte pred deťmi.

V prípade neúmyselného požitia alebo podozrenia na požitie ihneď kontaktujte rýchlu lekársku pomoc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zubsolv obsahuje

Liečivá sú buprenorfín a naloxón.

Každá 0,7 mg/0,18 mg sublingválna tableta obsahuje 0,7 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,18 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Každá 1,4 mg/0,36 mg sublingválna tableta obsahuje 1,4 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 0,36 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Každá 2,9 mg/0,71 mg sublingválna tableta obsahuje 2,9 mg buprenorfínu (akochlorid) a 0,71 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Každá 5,7 mg/1,4 mg sublingválna tableta obsahuje 5,7 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 1,4 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Každá 8,6 mg/2,1 mg sublingválna tableta obsahuje 8,6 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 2,1 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Každá 11,4 mg/2,9 mg sublingválna tableta obsahuje 11,4 mg buprenorfínu (ako chlorid) a 2,9 mg naloxónu (ako chlorid, dihydrát).

Ďalšie zložky sú manitol, kyselina citrónová, citronan sodný, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, sukralóza, levomentol, koloidný bezvodý oxid kremičitý a stearylfumaran sodný (pozri časť 2 „Zubsolv obsahuje sodík“) .

Ako vyzerá Zubsolv a obsah balenia

Zubsolv je k dispozícii v šiestich rôznych silách s odlišným tvarom a vyrazeným označením:

Sila tablety Zubsolvu (buprenorfín/naloxón)	**Opis tablety Zubsolvu**	**Vyrazené označenie na tablete Zubsolv**	**Vzhľad**
0,7 mg/0,18 mg	Biela až takmer biela, oválna tableta s dĺžkou 6,8 mm a šírkou 4,0 mm	„.7” na jednej strane	
1,4 mg/0,36 mg	Biela až takmer biela, trojuholníková tableta so základňou dĺžky 7,2 mm a výškou 6,9 mm	„1.4” na jednej strane	
2,9 mg/0,71 mg	Biela až takmer biela tableta v tvare písmena D s výškou 7,3 mm a šírkou 5,65 mm	„2.9” na jednej strane	
5,7 mg/1,4 mg	Biela až takmer biela, okrúhla tableta s priemerom 7 mm	„5.7” na jednej strane	
8,6 mg/2,1 mg	Biela až takmer biela tableta kosoštvorcového tvaru s dĺžkou 9,5 mm a šírkou 8,2 mm	„8.6” na jednej strane	
11,4 mg/2,9 mg	Biela až takmer biela tableta v tvare kapsuly s dĺžkou 10,3 mm a šírkou 8,2 mm	„11.4” na jednej strane	

Zubsolv je k dispozícii v blistroch po 7, 28, alebo 30 sublingválnych tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky sily.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
Španielsko

Výrobca
Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Švédsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.