

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg podjezične tablete

Ena podjezična tableta 0,7 mg/0,18 mg vsebuje 0,7 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,18 mg naloksone (v obliki klorida dihidrata).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg podjezične tablete

Ena podjezična tableta 1,4 mg/0,36 mg vsebuje 1,4 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,36 mg naloksone (v obliki klorida dihidrata).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg podjezične tablete

Ena podjezična tableta 2,9 mg/0,71 mg vsebuje 2,9 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,71 mg naloksone (v obliki klorida dihidrata).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg podjezične tablete

Ena podjezična tableta 5,7 mg/1,4 mg vsebuje 5,7 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 1,4 mg naloksone (v obliki klorida dihidrata).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg podjezične tablete

Ena podjezična tableta 8,6 mg/2,1 mg vsebuje 8,6 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2,1 mg naloksone (v obliki klorida dihidrata).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg podjezične tablete

Ena podjezična tableta 11,4 mg/2,9 mg vsebuje 11,4 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2,9 mg naloksone (v obliki klorida dihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg podjezične tablete

Bela do umazano bela ovalna tableta z dolžino 6,8 mm in širino 4,0 mm, z vtisnjeno oznako »7« na eni strani.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg podjezične tablete

Bela do umazano bela trikotna tableta z dolžino stranice 7,2 mm in višino 6,9 mm, z vtisnjeno oznako »1.4« na eni strani.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg podjezične tablete

Bela do umazano bela tableta v obliki črke D z višino 7,3 mm in širino 5,65 mm, z vtisnjeno oznako »2.9« na eni strani.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg podjezične tablete

Bela do umazano bela okrogla tableta s premerom 7 mm, z vtisnjeno oznako »5.7« na eni strani.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg podjezične tablete

Bela do umazano bela tableta v obliki romba z dolžino 9,5 mm in širino 8,2 mm, z vtisnjeno oznako »8.6« na eni strani.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg podjezične tablete

Bela do umazano bela tableta v obliki kapsule z dolžino 10,3 mm in širino 8,2 mm, z vtisnjeno oznako »11.4« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje odvisnosti od opioidov v okviru medicinskega, socialnega in psihološkega zdravljenja. Namen sestavine nalokson je odvracanje od intravenske zlorabe. Zubsolv je indiciran za odrasle in mladostnike, starejše od 15 let, ki so privolili v zdravljenje svoje odvisnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z obvladovanjem odvisnosti od opioidov oziroma z zasvojenostjo z opiodi.

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin, saj imajo različna zdravila, ki vsebujejo buprenorfin, različno biološko uporabnost. Zato se lahko odmerek v miligramih razlikuje med različnimi zdravili. Ko ugotovite za bolnika ustrezen odmerek zdravila, ki vsebuje buprenorfin, ga ne smete zamenjati z drugim zdravilom.

Ob prehodu bolnika z drugega zdravila, ki vsebuje buprenorfin ali buprenorfin in nalokson, bodo zaradi potencialnih razlik v biološki uporabnosti morda potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Odmerjanje po več tablet treh manjših odmerkov zdravila Zubsolv z namenom nadomeščanja katerega od treh večjih odmerkov zdravila (na primer v primerih, ko večji odmerki zdravila začasno niso na voljo) ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Previdnostni ukrepi pred indukcijo

Pred začetkom zdravljenja je treba oceniti vrsto opioidne odvisnosti (tj. dolgotrajno ali kratkotrajno delujoči opioid), čas od zadnje uporabe opioidov in stopnjo odvisnosti od opioidov. Da ne bi sprožili odtegnitvenih simptomov, smete zdravljenje z buprenorfinom/naloksonom ali samo z buprenorfinom uvesti šele, ko se pojavijo objektivni in jasni znaki odtegnitve (na primer število točk, ki nakazuje blago do zmerno odtegnitev na uradni klinični lestvici odtegnitve od opioidov (COWS – Clinical Opioid Withdrawal Scale)).

- Bolniki, ki so odvisni od heroina ali kratkotrajno delujočih opioidov, morajo prvi odmerek buprenorfina/naloksona vzeti, ko se pojavijo znaki odtegnitve, vendar ne manj kot 6 ur po tem, ko je bolnik uporabil zadnji odmerek opioidov.
- Pri bolnikih, ki prejemajo metadon, je treba pred začetkom zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom odmerek metadona zmanjšati na največ 30 mg/dan. Ob uvedbi zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo metadona. Prvi odmerek buprenorfina/naloksona je treba vzeti šele, ko se pojavijo simptomi odtegnitve, vendar ne manj kot 24 ur po tem, ko je bolnik uporabil zadnji odmerek metadona. Buprenorfin lahko pri bolnikih, ki so odvisni od metadona, sproži simptome odtegnitve.

Odmerjanje

Uvajanje zdravljenja (indukcija)

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starejših od 15 let, je ena tableta zdravila Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg ali 2,9 mg/0,71 mg na dan. Prvi dan se lahko da dodatna tableta zdravila Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg ali 2,9 mg/0,71 mg, kar je odvisno od zahtev posameznega bolnika.

Med uvajanjem zdravljenja se priporoča vsakodnevno nadzorovanje odmerjanja, da se zagotovi pravilna namestitev odmerka pod jezik in se opazuje odziv bolnika na zdravljenje, kar pripomore k učinkovitemu prilagajanju odmerka kliničnemu učinku.

Stabilizacija odmerjanja in vzdrževalno zdravljenje

Po uvedbi zdravljenja na 1. dne morate bolnika hitro stabilizirati na ustreznem vzdrževalnem odmerku s titriranjem, da dosežete odmerek, ki zadrži bolnika v postopku zdravljenja in zmanjša učinke odtegnitve ter opioidov se vodi s ponovnim ocenjevanjem bolnikovega kliničnega in psihološkega stanja. Odmerek na kateri koli posamezen dan ne sme presegati 17,2 mg buprenorfina (npr. danega kot 11,4 + 5,7 mg, 2 × 8,6 mg ali 3 × 5,7 mg).

Med vzdrževalnim zdravljenjem bo mogoče potrebno občasno ponovno stabilizirati bolnika na nov vzdrževalni odmerek kot odziv na spreminjajoče se bolnikove potrebe.

Jakost 0,7 mg/0,18 mg se uporablja za natančno prilagajanje odmerka pri bolnikih, zlasti med zmanjševanjem odmerka ali v primeru težav s toleranco med prilagajanjem odmerka.

Zdravnike se spodbuja, da predpisujejo režim odmerjanja ene tablete dnevno, da se zmanjša tveganje preusmeritve uporabe.

Manj kot dnevno odmerjanje

Ko dosežete zadovoljivo stabilizacijo, lahko pogostnost odmerjanja Zubsolv zmanjšate na odmerjanje vsak drugi dan z dvakratnim individualno prilagojenim dnevnim odmerkom. Tako lahko bolnik, ki je stabiliziran za prejemanje dnevnega odmerka v količini 8 mg/2 mg, prejme 16 mg/4 mg vsak drugi dan, pri tem pa vmesne dni ne sme prejeti odmerka. Pri nekaterih bolnikih lahko po zadovoljivi stabilizaciji zmanjšate pogostnost odmerjanja na 3-krat tedensko (na primer ponedeljek, sredo in petek, pri čemer mora biti odmerek zdravila v ponedeljek in sredo dvakrat večji od individualno prilagojenega dnevnega odmerka, odmerek v petek trikrat večji od individualno prilagojenega dnevnega odmerka, na vmesne dni pa bolnik ne sme prejeti nobenega odmerka). Vendar pa odmerek na kateri koli posamezen dan ne sme presegati 17,2 mg buprenorfina. Ta režim odmerjanja morda ne bo primeren za bolnike, ki potrebujejo prilagojen dnevni odmerek > 5,7 mg buprenorfina/dan.

Medicinska odtegnitev

Ko pri bolniku dosežete zadovoljivo stabilizacijo, lahko, če se bolnik strinja, odmerek postopoma zmanjšate na manjši vzdrževalni odmerek; v nekaterih ugodnih primerih lahko zdravljenje prekinete. Razpoložljivost podjezičnih tablet v odmerkih po 2 mg/0,5 mg in 8 mg/2 mg omogoča prilagajanje odmerka z manjšanjem količine zdravila. Pri bolnikih, ki lahko potrebujejo manjši odmerek buprenorfina, lahko uporabite buprenorfin podjezično tableto 0,4 mg. . Zaradi morebitnega relapsa je po medicinski odtegnitvi bolnike potrebno spremljati.

Posebne populacije

Starejši

Varnost in učinkovitost buprenorfina/naloksona pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili dokazani. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara jeter

Ker je lahko farmakokinetika buprenorfina/naloksona pri bolnikih z okvaro jeter spremenjena, se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočajo manjši začetni odmerki in previdno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2). Buprenorfin/nalokson je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Spreminjanje odmerka buprenorfina/naloksona pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Pri odmerjanju bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost buprenorfina/naloksona pri otrocih, mlajših od 15 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravniki morajo bolnike opozoriti, da je podjezični način uporabe edini učinkovit in varen način uporabe tega zdravila (glejte poglavje 4.4). Tableto je treba položiti pod jezik, kjer se mora popolnoma raztopiti. Dokler se tableta popolnoma ne raztopi, bolnik ne sme pogoltniti slin ali zaužiti hrane oziroma pijače.

Zdravilo Zubsoolv se običajno raztopi v 40 sekundah, vendar lahko traja od 5 do 10 minut, da se tableta popolnoma raztopi v bolnikovih ustih.

Če bolnik potrebuje več kot eno tableto zdravila, jih lahko vzame naenkrat ali v dveh enakih delih; drugi del je treba vzeti neposredno za tem, ko se prvi del raztopi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda respiratorna insuficienca.

Huda okvara jeter.

Akutni alkoholizem ali delirium tremens.

Sočasna uporaba opioidnih antagonistov (naltreksona, nalmevena) za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Napačna uporaba, zloraba in preusmeritev uporabe

Buprenorfin se lahko napačno uporablja ali zlorablja podobno kot druge zakonite ali nezakonite opioide. Nekatera tveganja, ki se pojavijo zaradi napačne uporabe in zlorabe opioidov, vključujejo preveliko odmerjanje, širjenje virusnih ali lokaliziranih in sistemskih okužb, ki se prenašajo s

krvjo, respiratorno depresijo in poškodbe jeter. Zloraba buprenorfina, ki je ne zagreši ciljni bolnik, pač pa druga oseba, predstavlja dodatno tveganje za nove odvisnike od mamil, ki buprenorfin uporabljajo kot primarno zdravilo za zlorabo. Do zlorabe lahko pride, če zdravilo za nezakonito uporabo razpečuje neposredno ciljni bolnik ali pa če zdravilo ni zaščiteno proti kraji.

Neoptimalno zdravljenje z buprenorfinom/naloksonom lahko spodbudi napačno uporabo zdravila pri bolniku, kar povzroči preveliko odmerjanje ali prekinitvev zdravljenja. Bolnik, ki ne prejema zadostnih odmerkov buprenorfina/naloksona, se lahko ob nenadzorovanih sindromih odtegnitve še naprej samozdravi z opioidi, alkoholom ali drugimi sedativi in hipnotiki, kot so benzodiazepini.

Za zmanjšanje tveganja napačne uporabe, zlorabe in preusmeritve uporabe, je treba pri predpisovanju in razdeljevanju buprenorfina upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, kot sta izogibanje večjim količinam zdravila pri ponovnem predpisovanju v zgodnjih fazah zdravljenja in naročanje bolnika na ponovne obiske s kliničnim spremljanjem glede na bolnikove potrebe.

Kombiniranje buprenorfina z naloksonom v zdravilu Zubsolv je namenjeno preprečevanju napačne uporabe in zlorabe buprenorfina. Intravenska ali intranazalna napačna uporaba zdravila Zubsolv je manj verjetna kot napačna uporaba samo buprenorfina, saj lahko nalokson v zdravilu Zubsolv sproži odtegnitev pri bolnikih, ki so odvisni od heroina, metadona ali drugih opioidnih agonistov.

Motnje dihanja med spanjem

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA – central sleep apnoea) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Respiratorna depresija

Poročali so o številnih primerih smrti zaradi respiratorne depresije, zlasti pri uporabi buprenorfina v kombinaciji z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5) ali kadar buprenorfin ni bil uporabljen skladno z navodili za predpisovanje. O smrtnih primerih so poročali tudi v povezavi s sočasnim dajanjem buprenorfina in drugih depresivov, kot je alkohol ali drugi opioidi.

Če buprenorfin prejmejo osebe, ki niso odvisne od opioidov in ne prenašajo njihovih učinkov, lahko to privede do potencialno smrtno respiratorne depresije.

To zdravilo je treba pri bolnikih z astmo ali respiratorno insuficienco (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo, pljučnim srcem, zmanjšanim respiratornim rezervnim volumnom, hipoksijo, hiperkapnijo, obstoječo respiratorno depresijo ali kifoskoliozo (ukrivljenost hrbtenice, ki lahko povzroča težko dihanje)) uporabljati previdno.

Če bi buprenorfin/nalokson nenamerno ali namenoma zaužili otroci ali druge osebe, ki niso odvisniki, bi lahko to povzročilo hudo in potencialno smrtno respiratorno depresijo. Bolnike posvarite, naj pretisni omot shranjujejo na varnem mestu in ga nikoli ne odpirajo vnaprej, zdravilo naj shranjujejo zunaj dosega otrok in drugih članov gospodinjstva ter naj zdravila ne jemljejo v prisotnosti otrok. V primeru nenamernega zaužitja ali suma na zaužitje je treba nemudoma poklicati nujno medicinsko pomoč.

Depresija centralnega živčnega sistema (CŽS)

Buprenorfin/nalokson lahko povzroča zaspanost, zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali depresivi centralnega živčnega sistema (kot so benzodiazepini, pomirjevala, sedativi ali hipnotiki) (glejte poglavje 4.5 in 4.7).

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil

Sočasna uporaba buprenorfina/naloksona in sedativnih zdravil, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sediranost, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj naj bo sočasno predpisovanje s temi sedativi rezervirano za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso mogoče. Če je sprejeta odločitev, da se bo predpisoval buprenorfin/nalokson sočasno s sedativi, se mora uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek sedativov, zdravljenje pa mora trajati čim krajši čas. Bolnika morate skrbno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sediranosti. Glede tega je zelo priporočljivo, da obvestite bolnike in njihove skrbnike, da se bodo zavedali teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Zubsolv in drugih serotoninergičnih učinkovin, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzročijo serotoninski sindrom, možno življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

Odvisnost

Buprenorfin je delni agonist μ (mu)-opiatnega receptorja, tako da kronično dajanje povzroča opioidno odvisnost. Študije na živalih kot tudi klinične izkušnje so pokazale, da lahko buprenorfin povzroči odvisnost, ki pa ni tako močna kot pri polnih agonistih, npr. morfinu.

Nenadna prekinitvev zdravljenja ni priporočljiva, saj lahko povzroči odtegnitveni sindrom, ki se lahko pojavi z zamikom.

Hepatitis in hepatični dogodki

Pri osebah, zasvojenih z opioidi, so tako v kliničnih preskušanjih kot v poročilih o neželenih učinkih po začetku trženja zdravila poročali o primerih akutne poškodbe jeter. Spekter nenormalnih izvidov se giblje od prehodnega asimptomatskega zvišanja jetrnih transaminaz do poročil o primerih odpovedi jeter, jetrne nekroze, hepatorenalnega sindroma, hepatične encefalopatije in smrti. V mnogih primerih so lahko vzrok ali lahko k temu prispevajo že obstoječe okvare mitohondrijev (genetska bolezen, nenormalnosti jetrnih encimov, okužba z virusom hepatitisa B ali C, zloraba alkohola, anoreksija, sočasna uporaba drugih potencialno hepatotoksičnih zdravil) in sočasna uporaba drog za injiciranje. Te osnovne dejavnike je treba upoštevati pred predpisovanjem buprenorfina/naloksona in med zdravljenjem z njima. Če sumite na jetrni dogodek, je treba opraviti nadaljnje biološko in etiološko ovrednotenje. Na podlagi ugotovitev se lahko uporaba zdravila previdno prekine, tako da ne povzroči sindroma odtegnitve in da se prepreči povratek bolnika k uporabi nezakonitih drog. Če se zdravljenje nadaljuje, je treba pozorno spremljati delovanje jeter.

Povzročitev sindroma opioidne odtegnitve

Ob začetku zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom mora zdravnik poznati profil delnega agonista buprenorfina in se zavedati dejstva, da lahko sproži odtegnitev pri bolnikih, odvisnih od opioidov, zlasti če se ga da manj kot 6 ur po zadnji uporabi heroina ali drugega kratkotrajno delujočega opioida, ali če se ga da manj kot 24 ur po zadnjem odmerku metadona. Bolnika je treba med obdobjem prehoda z buprenorfina ali metadona na buprenorfin/nalokson skrbno spremljati, saj so poročali o pojavu simptomov odtegnitve.

Za preprečitev odtegnitvenega sindroma je treba uvajanje zdravljenja z buprenorfinom/naloksonom izvajati šele, ko so prisotni objektivni znaki odtegnitve (glejte poglavje 4.2).

Simptomi odtegnitve so lahko povezani tudi z nezadostnim odmerjanjem.

Okvara jeter

Učinki okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona so bili ocenjeni v študiji po začetku trženja zdravila. Ker se buprenorfin in nalokson v veliki meri presnavljata v jetrih, sta bili njuni plazemski koncentraciji višji pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov precipitirane opioidine odtegnitve, toksičnosti ali prevelikega odmerjanja, ki so posledica povečane koncentracije naloksona in/ali buprenorfina.

Pred začetkom zdravljenja priporočajo izhodiščne teste delovanja jeter in dokumentiranje stanja okuženosti z virusnim hepatitisom. Pri bolnikih, ki so pozitivni na virusni hepatitis, se sočasno zdravijo z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5) in/ali pri bolnikih s slabšim delovanjem jeter obstaja večje tveganje za poškodbo jeter. Priporoča se redno spremljanje delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Podjezične tablete zdravila Zubsoiv je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter je uporaba buprenorfina/naloksona kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice se lahko podaljša, ker se 30 % danega odmerka izloči prek ledvic. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se presnovki buprenorfina kopičijo. Pri odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min) se priporoča previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci encima CYP3A4

Zdravila, ki zavirajo encim CYP3A4, lahko privedejo do povečanih koncentracij buprenorfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka buprenorfina/naloksona. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z zaviralci CYP3A4, je treba odmerek buprenorfina/naloksona previdno prilagajati, saj lahko pri teh bolnikih zadostuje že manjši odmerek (glejte poglavje 4.5).

Učinki razreda

Opioidi lahko pri mobilnih bolnikih povzročijo ortostatsko hipotenzijo.

Ker lahko opioidi povečajo tlak cerebrospinalne tekočine, kar lahko povzroči epileptične napade, jih je treba pri bolnikih s poškodbami glave, intrakranialnimi lezijami, drugimi stanji, ki lahko privedejo do povečanja tlaka cerebrospinalne tekočine, ali pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov uporabljati previdno.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih s hipotenzijo, hipertrofijo prostate ali uretralno stenozo je potrebna previdnost.

Mioza zaradi opioidov, spremembe v stopnji zavesti ali spremembe v občutenju bolečine kot simptom bolezni lahko vplivajo na oceno bolnika ali otežijo diagnozo oziroma zakrijejo klinični potek sočasne bolezni.

Pri uporabi opioidov pri bolnikih z miksedemom, hipotiroidizmom ali adrenokortikalno insuficienco (na primer Addisonova bolezen) je potrebna previdnost.

Opioidi dokazano povečujejo intraholedohalni tlak, zato jih je treba pri bolnikih z nepravilnim delovanjem biliarnega trakta uporabljati previdno.

Pri dajanju opioidov starejšim ali oslabelem osebam je potrebna previdnost.

Na podlagi izkušenj z morfinom lahko sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) poveča učinke opioidov (glejte poglavje 4.5).

Menjava med zdravili, ki vsebujejo buprenorfin

Odmerek v mg se lahko med zdravili, ki vsebujejo buprenorfin razlikuje in zdravila niso neposredno zamenljiva. Zato je treba bolnike spremljati pri menjavi različnih zdravil, ki vsebujejo buprenorfin, saj so lahko v nekaterih posameznih primerih opazne razlike v biološki uporabnosti (glejte poglavje 5.2). Zato je morda potrebno prilagajanje odmerka.

Pediatrična populacija

Uporaba pri mladostnikih (starost 15 do < 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi pri mladostnikih (starost 15 do < 18 let) je treba bolnike v tej skupini med zdravljenjem spremljati bolj natančno.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Zubsolv je kontraindicirano skupaj z:

Zdravila Zubsolv se ne sme jemati skupaj z:

- alkoholnimi pijačami ali zdravili, ki vsebujejo alkohol, saj alkohol okrepi sedativni učinek buprenorfina (glejte poglavje 4.7).

Zdravilo Zubsolv je treba uporabljati previdno pri sočasnem dajanju s:

- sedativi, na primer benzodiazepini ali sorodnimi zdravili. Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, na primer benzodiazepini ali sorodnimi zdravili, zveča tveganje sediranosti, depresije dihanja, kome in smrti zaradi aditivnega učinka depresije CŽS. Odmerek in trajanje sočasne uporabe sedativnih zdravil naj bo omejena (glejte poglavje 4.4). Bolnike morate opozoriti, da je skrajno nevarno, če sami jemljejo benzodiazepine, ki jih ni predpisal zdravnik, tačas ko jemljejo to zdravilo, opozoriti jih je treba tudi, naj uporabljajo benzodiazepine sočasno s tem zdravilom samo v skladu z navodili svojega zdravnika (glejte poglavje 4.4).
- drugimi depresivi centralnega živčnega sistema, drugimi derivati opioidov (npr. metadon, analgetiki in antitusiki), določenimi antidepressivi, sedativnimi agonisti receptorja H1, barbiturati, anksiolitiki, ki niso benzodiazepini, nevroleptiki, klonidinom in sorodnimi substancami, saj te kombinacije povečajo depresijo centralnega živčnega sistema. Zaradi zmanjšane pozornosti lahko postaneta nevarna tudi vožnja ali upravljanje s stroji.
- poleg tega je pri bolnikih, ki jemljejo buprenorfin/nalokson in prejemajo polne opioidne agoniste, je težko doseči zadostno analgezijo. Posledično obstaja možnost prevelikega odmerjanja polnih agonistov, zlasti če želimo premagati delne agonistične učinke buprenorfina ali kadar plazemske koncentracije buprenorfina upadajo.
- serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepressivi, saj se poveča tveganje za serotoninški sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavje 4.4).
- naltrekson in nalmefen sta opioidna antagonist, ki lahko blokirata farmakološke učinke buprenorfina. Zaradi potencialno nevarnega medsebojnega delovanja, ki lahko sproži nenaden pojav dolgotrajnih in intenzivnih simptomov odtegnitve od opioidov, je sočasno jemanje med

- zdravljenjem z buprenorfinom/naloksonom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
- zaviralci CYP3A4: v študiji medsebojnega delovanja buprenorfina s ketokonazolom (močnim zaviralcem encima CYP3A4) je prišlo do povečanja vrednosti C_{max} in AUC (površina pod krivuljo) za buprenorfin (za približno 50 % in 70 %, v tem zaporedju) ter v manjši meri za norbuprenorfin. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Zubsolv, je treba pozorno spremljati, saj bo morda pri njih potrebno zmanjšati odmerek v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. zaviralci proteaze, kot so ritonavir, nelfinavir ali indinavir ali azolni antimikotiki, kot so ketokonazol ali itrakonazol, makrolidni antibiotiki).
- induktorji CYP3A4: sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 in buprenorfina lahko zmanjša plazemsko koncentracijo buprenorfina, kar lahko privede do neoptimalnega zdravljenja odvisnosti od opioidov z buprenorfinom. Če bolniki sočasno z buprenorfinom/naloksonom prejemajo induktorje (npr. fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, rifampicin), jih je treba pozorno spremljati. Morda bo potrebna ustrezna prilagoditev odmerka buprenorfina ali induktorja CYP3A4.
- izkušnje z morfijem kažejo, da sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) lahko poudari učinke opioidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi buprenorfina/naloksona pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Proti koncu nosečnosti lahko buprenorfin povzroči respiratorno depresijo pri novorojenčku celo po kratkem času dajanja. Dolgotrajna uporaba buprenorfina v zadnjem tromesečju nosečnosti lahko povzroči odtegnitveni sindrom pri novorojenčku (npr. hipertoniya, neonatalni tremor, neonatalna agitacija, mioklonus ali konvulzije). Sindrom se na splošno pojavi z zamikom več ur ali več dni po rojstvu.

Zaradi dolgega razpolovnega časa buprenorfina je treba ob koncu nosečnosti razmisliti o nekajdnevem spremljanju novorojenčka, da se pri njem prepreči tveganje respiratorne depresije ali odtegnitvenega sindroma.

Zdravnik mora poleg tega ovrednotiti uporabo buprenorfina/naloksona med nosečnostjo. Buprenorfin/nalokson se lahko med nosečnostjo uporablja le, če potencialne koristi pretehtajo potencialno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se nalokson oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Buprenorfin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Ugotovili so, da buprenorfin pri podganah zavira laktacijo. Zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Zubsolv prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale zmanjšanje plodnosti pri samicah ob velikih odmerkih (sistemska izpostavljenost > 2,4-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh ob največjem priporočenem odmerku, ki znaša 17,2 mg buprenorfina, na podlagi vrednosti AUC) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Buprenorfin/nalokson ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, če se ga daje bolnikom, ki so odvisni od opioidov. To zdravilo lahko povzroča zaspanost, omotico ali oteženo razmišljanje, zlasti med uvajanjem zdravljenja in v obdobju prilagajanja odmerkov. Če se zdravilo

jemlje skupaj z alkoholom ali depresivi centralnega živčnega sistema, bo učinek verjetno bolj izrazit (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolnike je treba opozoriti na previdnost pri vožnji ali upravljanju nevarnih strojev, saj lahko buprenorfin/nalokson škodljivo vpliva na njihovo sposobnost delovanja pri takih dejavnostih.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Z zdravljenjem najpogosteje povezani neželeni učinki, o katerih so poročali med glavnimi kliničnimi preskušanjmi, so bili zaprtost in simptomi, ki so običajno povezani z odtegnitvijo drog (npr. nespečnost, glavobol, navzea, hiperhidroza in bolečina). Nekatera poročila o epileptičnih napadih, bruhanju, driski in povečanih vrednostih preiskav jetrne funkcije so bila ocenjena kot resna.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 1 je naveden povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali v glavnih kliničnih preskušanjih, v katerih je 342 od 472 bolnikov (72,5 %) poročalo o neželenih učinkih, in neželenih učinkov, o katerih so poročali v izkušnjah po začetku trženja zdravila.

Pogostnost spodaj navedenih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in po začetku trženja buprenorfina/naloksona

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		gripa okužba faringitis rinitis	okužba sečil vaginalna okužba	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			anemija levkocitoza levkopenija limfadenopatija trombocitopenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost	anafilaktični šok
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>			zmanjšan tek hiperglikemija hiperlipidemija hipoglikemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	anksioznost depresija zmanjšanje spolne sle živčnost neobičajne misli	nenavadne sanje razburjenost apatija depersonalizacija odvisnost od mamil evforično razpoloženje sovražnost	halucinacije
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	migrena omotica hipertonija parestezija somnia	amnezija hiperkinezija epileptični napadi motnje govora tremor	hepatična encefalopatija sinkopa
<i>Očesne bolezni</i>		ambliopija motnje solznih žlez	konjunktivitis mioza	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				vrtočlavinica
<i>Srčne bolezni</i>			angina pectoris bradikardija miokardni infarkt palpitacije tahikardija	
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija vazodilatacija	hipotenzija	ortostatska hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kašelj	astma dispneja zehanje	bronhospazem respiratorna depresija
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtost navzea	bolečine v trebuhu diareja dispepsija flatulenca bruhanje	razjede v ustih obarvanje jezika	

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				hepatitis akutni hepatitis zlatenica nekroza jeter hepatorenalni sindrom
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	hiperhidroza	pruritus izpuščaj urtikarija	akne alopecija eksfoliativni dermatitis suha koža kožni vozlički	angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečina v hrbtu artralgijska mišični krči mialgijska	artritis	
<i>Bolezni sečil</i>		nenormalnost urina	albuminurija dizurija hematurija nefrolitiazna zastajanje urina	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		erektalna disfunkcija	amenoreja motnje ejakulacije menoragija metroragija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	sindrom odtegnitve zdravila	astenija bolečine v prsih mrzlica pireksija slabo počutje bolečina periferni edem	hipotermija	odtegnitveni sindrom pri novorojenčku
<i>Preiskave</i>		odstopanja od normalnih vrednosti preiskav jetrne funkcije zmanjšana telesna masa	povečana koncentracija kreatinina v krvi	povečane vrednosti transaminaz
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		poškodbe	vročinska kap	

Opis izbranih neželenih učinkov

V primerih napačne intravenske uporabe zdravil so nekatere neželene učinke pripisali napačni uporabi zdravila bolj kot samemu zdravilu in so vključevali lokalne reakcije, ki so bile včasih septične (absces, celulitis) in potencialno resen akutni hepatitis, poročali pa so tudi o drugih okužbah, kot sta pljučnica in endokarditis (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so izrazito odvisni od drog, lahko začetno dajanje buprenorfina povzroči odtegnitveni sindrom, podoben odtegnitvenemu sindromu, ki je povezan z naloksonom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Respiratorna depresija kot posledica depresije centralnega živčnega sistema je primarni simptom, ki zahteva ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja, saj lahko povzroči dihalni zastoj in smrt. Znaki prevelikega odmerjanja lahko vključujejo tudi somnolenco, ambliopijo, miozo, hipotenzijo, navzeo, bruhanje in/ali motnje govora.

Obvladovanje

Uvesti je treba splošne podporne ukrepe, ki vključujejo pozorno spremljanje dihanja in srčnega utripa bolnika. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje respiratorne depresije in standardno intenzivno nego. Zagotoviti morate prehodnost dihalnih poti in asistirano ali nadzorovano ventilacijo. Bolnika je treba prenesti v okolje, kjer so na voljo vsi pripomočki za oživljanje.

Če bolnik bruha, je treba paziti, da izbljuvka ne vdihne.

Uporaba opioidnih antagonistov (tj. naloksona) se priporoča kljub njihovem skromnemu učinku, ki ga lahko imajo na nevtralizacijo z buprenorfinom izzvanih respiratornih simptomov v primerjavi z njihovimi učinki na polne opioidne agoniste.

Ob uporabi naloksona je treba pri določanju dolžine zdravljenja in zdravniškega nadzora, ki je potreben za preprečitev učinkov prevelikega odmerjanja, upoštevati dolgotrajnost delovanja buprenorfina. Nalokson se lahko izloči hitreje kot buprenorfin, zato se lahko znova pojavijo predhodno nadzorovani simptomi prevelikega odmerjanja buprenorfina, zaradi česar bo morda potrebna dolgotrajna infuzija.

Če infuzija ni mogoča, bo morda potrebno večkratno odmerjanje naloksona. Nadaljnje hitrosti intravenske infuzije je treba prilagoditi odzivu bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila, za zdravljenje zasvojenosti z opioidi, oznaka ATC: N07BC51.

Mehanizem delovanja

Buprenorfin je delni agonist/antagonist opioidnih receptorjev, ki se lahko veže na μ - in κ (kapa)-opioidne receptorje v možganih. Delovanje buprenorfina v vzdrževalnem zdravljenju opioidne odvisnosti se pripisuje njegovim počasi reverzibilnim lastnostim na μ -opioidnih receptorjih, ki lahko v daljšem obdobju zmanjšajo potrebo odvisnih bolnikov po drogah.

Med kliničnimi farmakološkimi študijami pri bolnikih, odvisnih od opioidov, so opazili, da agonistični učinki na opioidne receptorje dosežejo najvišjo možno raven (*opioid agonist ceiling effect*).

Nalokson je antagonist na ravni μ -opioidnih receptorjev. Pri dajanju običajnih odmerkov naloksona peroralno ali podjezično bolnikom z odtegnitvijo opioidov ima majhen farmakološki učinek oziroma ta učinek sploh ni prisoten, ker se skoraj popolnoma presnovi že pri prvem prehodu. Vendar pa prisotnost naloksona v zdravilu Zubsolv pri intravenskemu dajanju bolnikom, ki so odvisni od

opioidov, povzroči znatne antagonistične učinke na opioidnih receptorjih in odtegnitev opioidov, ter tako odvrča od intravenske uporabe.

Klinična učinkovitost in varnost

Podatki o učinkovitosti in varnosti buprenorfina/naloksona so pretežno pridobljeni iz enoletnega kliničnega preskušanja, ki je vključevalo 4-tedensko randomizirano dvojno slepo primerjavo buprenorfina/naloksona, buprenorfina in placeba, ki ji je sledila 48-tedenska študija varnosti buprenorfina/naloksona. V tem preskušanju so 326 odvisnikov od heroina naključno razporedili v skupino, ki je prejela 16 mg buprenorfina/naloksona na dan, skupino, ki je prejela 16 mg buprenorfina na dan, ali skupino, ki je prejela placebo. Za osebe, ki so bile naključno razporejene v katero koli od zdravljenj z učinkovino, se je odmerjanje začelo z 8 mg buprenorfina prvi dan, ki mu je sledilo 16 mg (dvakrat po 8 mg) buprenorfina drugi dan. Tretji dan so osebe, ki so bile naključno razporejene v skupino, ki je prejela buprenorfin/nalokson, prešle na tablete s kombinacijo učinkovin. Preiskovance so na kliniki vsak dan pregledali (od ponedeljka do petka) za namen odmerjanja zdravila in ocenjevanja njegove učinkovitosti. Odmerke za čez vikend so bolniki vzeli s seboj domov. Primarni cilj primerjave v študiji je bil oceniti učinkovitost buprenorfina in buprenorfina/naloksona individualno glede na placebo. Odstotek vzorcev urina, ki so jih odvzeli trikrat na teden in so bili negativni na prisotnost opioidov, ki se jih v študiji ni uporabljalo, je bil statistično višji tako za buprenorfin/nalokson glede na placebo ($p < 0,0001$) kot za buprenorfin glede na placebo ($p < 0,0001$).

V dvojno slepi študiji z dvojnimi placebom in vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali etanolno raztopino buprenorfina z aktivno kontrolo, ki je vključevala polni agonist, so randomizirali 162 oseb, ki naj bi prejele etanolno podjezično raztopino buprenorfina v odmerku 8 mg/dan (odmerek, ki je v grobem primerljiv z odmerkom 12 mg/dan buprenorfina/naloksona), ali dva relativno majhna odmerka aktivne kontrole, od katerih je bil en dovolj nizek, da se ga je lahko uporabljalo kot nadomestek za placebo, v času 3- do 10-dnevne induksijske faze, 16-tedenske vzdrževalne faze in 7-tedenske detoksifikacijske faze. Buprenorfin so prilagodili do vzdrževalnega odmerka do 3. dne; odmerke aktivne kontrole so prilagodili bolj postopoma. Na osnovi zadrževanja bolnikov na zdravljenju in odstotku trikrat tedenskih vzorcev urina, ki so bili negativni na opioide, ki se jih v študiji ni uporabljalo, so določili, da je bil buprenorfin bolj učinkovit pri zadrževanju odvisnikov od heroina na zdravljenju in pri zmanjšanju njihove uporabe opioidov med zdravljenjem, kot majhen odmerek kontrolnega zdravila. Učinkovitost buprenorfina v odmerku 8 mg na dan je bila podobna učinku zmernega odmerka aktivne kontrole, vendar enakovrednosti niso dokazali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Zubsolv se običajno raztopi v 40 sekundah, vendar bo morda pri bolniku trajalo 5 do 10 minut, da bo imel občutek, da je tableta v celoti izginila iz njegovih ust.

Zdravilo Zubsolv podjezične tablete imajo večjo biološko uporabnost kot običajne podjezične tablete. Odmerek v miligramih se lahko zato med zdravili razlikuje. Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

V primerjalnih študijah biološke uporabnosti je bila pri zdravilu Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg opazna izpostavljenost buprenorfinu enakovredna kot pri buprenorfinu/naloksonu 16 mg/4 mg (2 x 8 mg/2 mg) v obliki konvencionalne podjezične tablete, toda pri zdravilu Zubsolv 2 x 1,4 mg/36 mg je bila izpostavljenost buprenorfinu za 20 % nižja kot pri buprenorfinu/naloksonu 2 x 2 mg/0,5 mg v obliki konvencionalne podjezične tablete. Pri nobenem preskušanem odmerku izpostavljenost naloksonu ni bila višja kot pri zdravilu Zubsolv.

Buprenorfin

Absorpcija

Buprenorfin pri peroralnem jemanju najprej preide skozi presnovo prvega prehoda z N-dealkilacijo ter glukuronidno konjugacijo v tankem črevesu in jetrih. Peroralna uporaba tega zdravila zato ni primerna.

Pri parametrih sorazmernosti izpostavljenosti glede na odmerek buprenorfin so majhna odstopanja; odstopanja obstajajo tudi od stroge sorazmernosti sestave za tri manjše jakosti (2,9 mg/0,71 mg, 1,4 mg/0,36 mg in 0,7 mg/0,18 mg) v primerjavi s tremi večjimi odmerki. Zato se večkratnik treh manjših odmerkov zdravila Zubsolv ne sme uporabiti kot nadomestilo za katerega koli od treh večjih odmerkov zdravila Zubsolv.

Najvišja plazemska koncentracija se doseže približno 90 minut po podjezični uporabi. Plazemske koncentracije buprenorfin so se povečale s povečanim podjezičnim odmerkom buprenorfin/naloksona. Vrednosti C_{max} in AUC buprenorfin sta se povečali s povečanjem odmerka, čeprav je bilo povečanje manjše kot sorazmerno z odmerkom.

Porazdelitev

Absorpciji buprenorfin sledi faza hitre porazdelitve (porazdelitveni razpolovni čas 2 do 5 ur).

Buprenorfin je zelo lipofilen, kar vodi do hitrega prodora skozi krvno-možgansko pregrado. Buprenorfin je približno 96 % vezan na beljakovine, predvsem na alfa in beta globulin.

Biotransformacija

Buprenorfin se primarno presnavlja z N-dealkilacijo z jetrnim mikrosomskim encimom CYP3A4. Matična molekula in primarni dealkilirani metabolit, norbuprenorfin, sta podvržena kasnejši glukuronidaciji. Norbuprenorfin se in vitro veže na opioidne receptorje; ni pa znano, ali norbuprenorfin prispeva k celotnemu učinku buprenorfin/naloksona.

Izločanje buprenorfin je bi- ali trieksponentno in ima povprečni razpolovni čas iz plazme 32 ur.

Izločanje

Izločanje buprenorfin je dvo- ali trieksponentno in končni razpolovni čas izločanja znaša 32 ur.

Buprenorfin se izloča z blatom (~70 %) prek izločanja glukuronidno konjugiranih presnovkov v žolč, ostanek (~30 %) pa se izloča z urinom.

Nalokson

Absorpcija

Po uporabi buprenorfin/naloksona pod jezikom so koncentracije naloksona v plazmi nizke in se hitro zmanjšujejo. Srednje najvišje plazemske koncentracije naloksona so bile prenizke za oceno sorazmernosti odmerku. Ni bilo ugotovljeno, da bi nalokson vplival na farmakokinetiko buprenorfin.

Porazdelitev

Nalokson je približno 45 % vezan na beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Nalokson se presnavlja v jetrih, za kar je pretežno odgovoren proces glukuronidne konjugacije, in se izloča z urinom. Nalokson je podvržen neposredni glukuronidaciji v naloksonov 3-glukuronid ter N-dealkilaciji in redukciji 6-okso skupine.

Izločanje

Nalokson se izloča z urinom, njegova povprečna razpolovna doba izločanja iz plazme pa je od 0,9 do 9 ur.

Posebne populacije

Starejši

Farmakokinetičnih podatkov za starejše bolnike ni na voljo.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice ima relativno majhno vlogo (~30 %) pri celotnem očistku buprenorfina/naloksona. Odmerka na osnovi ledvične funkcije ni treba spreminjati, priporoča pa se skrbnost pri odmerjanju osebam s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Učinek okvare jeter na farmakokinetiko buprenorfina in naloksona je bil ocenjen v študiji v obdobju trženja zdravila.

Preglednica 2 povzema rezultate iz kliničnega preskušanja, v katerem je bila določena izpostavljenost buprenorfinu/naloksonu v podjezični tableti po enkratnem odmerjanju pri zdravih osebah in pri bolnikih z okvaro jeter.

Preglednica 2: Učinek okvare jeter na farmakokinetične parametre buprenorfina in naloksona po jemanju (sprememba glede na zdrave osebe)

FK parameter	Blaga okvara jeter (Child-Pugh razred A) (n = 9)	Zmerna okvara jeter (Child-Pugh razred B) (n = 8)	Huda okvara jeter (Child-Pugh razred C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2-kratno povečanje	1,1-kratno povečanje	1,7-kratno povečanje
AUC _{končni}	Podobno kot kontrola	1,6-kratno povečanje	2,8-kratno povečanje
Nalokson			
C _{max}	Podobno kot kontrola	2,7-kratno povečanje	11,3-kratno povečanje
AUC _{končni}	0,2-kratno povečanje	3,2-kratno povečanje	14,0-kratno povečanje

Na splošno se je pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter plazemska izpostavljenost buprenorfinu povečala za približno 3-krat, plazemska izpostavljenost naloksonu pa za 14-krat.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija buprenorfina in naloksona je bila raziskana v študijah toksičnosti pri živalih ob uporabi akutnega odmerka in ponavljajočih odmerkov (do 90 dni pri podganah). Sinergistične okrepitev toksičnosti niso opazili. Neželeni učinki so temeljili na znani farmakološki aktivnosti opioidnih agonistov in/ali antagonistov.

Kombinacija buprenorfinijevega klorida in naloksonijevega klorida (4 : 1) ni bila mutagena pri preskusu bakterijske mutagenosti (Amesov preskus) in ni bila klastogena v citogenetski preiskavi in vitro na človeških limfocitih ali v intravenskem preskusu mikronukleusov pri podganah.

Študije razmnoževanja pri peroralni aplikaciji buprenorfina : naloksona (v razmerju 1 : 1) kažejo, da se je pri podganah smrtnost zarodkov v prisotnosti toksičnosti za mater pojavila pri vseh odmerkih. Najmanjši preiskovan odmerek je ustrezal večkratniku izpostavitve 1-krat za buprenorfin in 5-krat za nalokson pri največjem terapevtskem odmerku za ljudi, izračunanem v mg/m². Pri kuncih niso opazili nobene razvojne toksičnosti pri odmerkih, ki so bili toksični za mater. Poleg tega niti pri podganah niti kuncih niso opazili teratogenosti. Peri-postnatalne študije z buprenorfinom/naloksonom niso izvedli; vendar pa je peroralno dajanje velikih odmerkov buprenorfina materi med gestacijo in laktacijo povzročilo težave pri kotenju (morda zaradi sedativnega učinka buprenorfina), visoko neonatalno umrljivost in rahel zastoj v razvoju nekaterih nevroloških funkcij (refleks površinskega vzravnanja in odziv zdrznjenja) pri novoskotenih podganah.

Prehransko dajanje buprenorfina/naloksona pri podganah v odmerku 500 delcev na milijon ali več je povzročilo zmanjšanje plodnosti, ki je bilo dokazano z zmanjšano pogostnostjo zanositve pri samicah. Prehranski odmerek 100 delcev na milijon (ocenjena izpostavitve je približno 2,4-kratna za buprenorfin pri odmerku 17,2 mg buprenorfina/naloksona za ljudi na osnovi AUC, koncentracije

naloksona v plazmi so bile pod mejo zaznavnosti pri podganah) ni imel neželenih učinkov na plodnost samic.

Študijo karcinogenosti z buprenorfinom/naloksonom so izvedli pri podganah v odmerkih 7, 30 in 120 mg/kg/dan, kar je ocenjen 3- do 75-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi dnevnega podjezičnega odmerka 11,4 mg buprenorfina, enakovrednega odmerku zdravila Zubsolv, in izračunanega v mg/m². V vseh skupinah odmerjanja so opazili statistično pomembna povečanja pojavnosti benignega testikularnega adenoma intersticijskih celic (Leydigove celice).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
citronska kislina (E330)
natrijev citrat (E 331)
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
sukraloza
levomentol
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

0,7 mg/0,18 mg

2 leti

1,4 mg/0,36 mg

4 leta

2,9 mg/0,71 mg

3 leta

5,7 mg/1,4 mg

4 leta

8,6 mg/2,1 mg

4 leta

11,4 mg/2,9 mg

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varni pretisni omoti iz PVC/oPA/Alu/PVC // Al/PET/papirja.
Velikost pakiranja po 7, 28 ali 30 podjezičnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10 november 2017
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 0,7 mg / 0,18 mg****1. IME ZDRAVILA**

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 0,7 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,18 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Podjezična tableta

7 podjezičnih tablet
28 podjezičnih tablet
30 podjezičnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Podjezična uporaba.
Ne pogoltnite.
Tableto zadržite pod jezikom, dokler se ne raztopi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/17/1233/001 – 30 podjezičnih tablet

EU/17/1233/007 – 7 podjezičnih tablet

EU/17/1233/008 – 28 podjezičnih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 0,7 mg / 0,18 mg

1. IME ZDRAVILA

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Prepogni tukaj
Odtrgaj tukaj

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 1,4 mg / 0,36 mg****1. IME ZDRAVILA**

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 1,4 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,36 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Podjezična tableta

7 podjezičnih tablet
28 podjezičnih tablet
30 podjezičnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Podjezična uporaba.
Ne pogoltnite.
Tableto zadržite pod jezikom, dokler se ne raztopi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 1,4 mg / 0,36 mg

1. IME ZDRAVILA

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Prepogni tukaj
Odtrgaj tukaj

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 2,9 mg / 0,71 mg****1. IME ZDRAVILA**

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 2,9 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,71 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Podjezična tableta

7 podjezičnih tablet
28 podjezičnih tablet
30 podjezičnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Podjezična uporaba.
Ne pogoltnite.
Tableto zadržite pod jezikom, dokler se ne raztopi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PAKEIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 2,9 mg / 0,71 mg

1. IME ZDRAVILA

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Prepogni tukaj
Odtrgaj tukaj

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 5,7 mg / 1,4 mg****1. IME ZDRAVILA**

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 5,7 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 1,4 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Podjezična tableta

7 podjezičnih tablet
28 podjezičnih tablet
30 podjezičnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Podjezična uporaba.
Ne pogoltnite.
Tableto zadržite pod jezikom, dokler se ne raztopi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 5,7 mg / 1,4 mg

1. IME ZDRAVILA

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Prepogni tukaj
Odtrgaj tukaj

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 8,6 mg / 2,1 mg****1. IME ZDRAVILA**

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 8,6 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2,1 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Podjezična tableta

7 podjezičnih tablet
28 podjezičnih tablet
30 podjezičnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Podjezična uporaba.
Ne pogoltnite.
Tableto zadržite pod jezikom, dokler se ne raztopi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 8,6 mg / 2,1 mg

1. IME ZDRAVILA

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Prepogni tukaj
Odtrgaj tukaj

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 11,4 mg / 2,9 mg****1. IME ZDRAVILA**

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 11,4 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2,9 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Podjezična tableta

7 podjezičnih tablet
28 podjezičnih tablet
30 podjezičnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Podjezična uporaba.
Ne pogoltnite.
Tableto zadržite pod jezikom, dokler se ne raztopi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo Zubsolv ni zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo buprenorfin.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/0/17/1233/006 – 30 podjezičnih tablet
EU/17/1233/017 – 7 podjezičnih tablet
EU/17/1233/018 – 28 podjezičnih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PAKIRANJE PO 7, 28, in 30 TABLET Z JAKOSTJO 11,4 mg / 2,9 mg

1. IME ZDRAVILA

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Prepogni tukaj
Odtrgaj tukaj

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg podjezične tablete
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg podjezične tablete
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg podjezične tablete
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg podjezične tablete
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg podjezične tablete
Zubsolv 11,4 mg 2,9 mg podjezične tablete
buprenorfin/nalokson

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zubsolv in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zubsolv
3. Kako jemati zdravilo Zubsolv
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zubsolv
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zubsolv in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zubsolv vsebuje učinkovini buprenorfin in nalokson. Zdravilo Zubsolv se uporablja za zdravljenje odvisnikov od mamil, ki so privolili v zdravljenje svoje odvisnosti od opioidnih (narkotičnih) mamil, kot sta heroin ali morfij. Zdravilo Zubsolv se uporablja pri odraslih ali mladostnikih, starejših od 15 let, ki prejemajo tudi medicinsko, socialno in psihološko podporo.

Kako zdravilo Zubsolv deluje

Tableta vsebuje buprenorfin, ki se uporablja za zdravljenje odvisnosti od opioidov (narkotikov). Vsebuje tudi nalokson, ki se uporablja za odvrčanje intravenske zlorabe zdravila.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zubsolv

Ne jemljite zdravila Zubsolv:

- če ste alergični na buprenorfin, nalokson ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **hude težave z dihanjem**,
- če imate **hude težave z jetri**,
- če ste omamljeni z alkoholom ali se tresete, potite, ste anksiozni (tesnobni), zmedeni ali imate halucinacije, ki jih povzroča alkohol,
- če jemljete naltrekson ali nalmefen za zdravljenje odvisnosti od alkohola ali opioidov.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Napačna uporaba, zloraba in preusmeritev uporabe**

Napačna uporaba zdravila Zubsolv po intravenski poti lahko privede do resnih primerov okužb s potencialno smrtnim izidom.

To zdravilo je lahko tarča ljudi, ki zlorablajo zdravila na recept, zato ga je treba hraniti na varnem mestu, kjer je zaščiteno pred krajo (glejte poglavje 5). Tega zdravila ne smete dati nikomur drugemu. Povzroči lahko smrt ali druge poškodbe.

- **Težave z dihanjem** (glejte tudi zgornje poglavje »Ne jemljite zdravila Zubsolv«) Nekateri ljudje so umrli zaradi dihalne odpovedi (nezmožnost dihanja), ker so zlorabili to zdravilo ali so ga vzeli v kombinaciji z drugimi depresivi centralnega živčnega sistema, kot so alkohol, benzodiazepini (pomirjevala) ali drugi opiodi.

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi težavami z dihanjem.

To zdravilo lahko povzroči hudo, morda celo smrtno respiratorno depresijo (zmanjšana zmožnost dihanja) pri otrocih in tistih, ki niso odvisni od opiodov ter ga pomotoma ali namerno vzamejo.

- **Zaspanost**
To zdravilo lahko povzroča zaspanost, zlasti pri jemanju skupaj z alkoholom ali drugimi depresivi centralnega živčnega sistema (kot so pomirjevala, sedativi ali hipnotiki).

- **Odvisnost**
To zdravilo lahko povzroča odvisnost.

- **Poškodbe jeter**
Po jemanju buprenorfina/naloksona, še posebej ob njegovi napačni uporabi, so poročali o poškodbah jeter. Te so lahko tudi posledica virusnih okužb (kronični hepatitis C), zlorabe alkohola, anoreksije ali jemanja drugih zdravil, ki lahko škodujejo jetrom (glejte poglavje 4). Zdravnik se lahko odloči, da bo stanje vaših jeter spremljal z rednimi krvnimi testi. **Če imate težave z jetri, morate o tem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zubsolv obvestiti zdravnika.**

- **Odtegnitveni simptomi**
To zdravilo lahko povzroči odtegnitvene simptome, če ga vzamete manj kot šest ur po uporabi kratkotrajno delujočega opioda (npr. morfija, heroina) ali manj kot 24 ur po tem, ko uporabite dolgotrajno delujoč opiod, kot je metadon.

Tudi če zdravilo Zubsolv nehati jemati nenadoma, se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi.

- **Krvni tlak**
To zdravilo lahko povzroči nenaden padec krvnega tlaka, kar povzroči občutek omotice, če se prehitro dvignete iz sedečega ali ležečega položaja.

- **Motnje dihanja med spanjem**
Zdravilo Zubsolv lahko povzroči motnje dihanja med spanjem, npr. apnejo med spanjem (prekinitve dihanja med spanjem) in s spanjem povezano hipoksemijo (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo prekinitve dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, prekinjen spanec ali prekomerno zaspanost podnevi. Če vi ali kdo drug opazite te simptome, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo morda odločil za zmanjšanje odmerka.

- **Otroci in mladostniki**
Če ste mlajši od 18 let, vas bo morda zdravnik moral natančneje spremljati. Tega zdravila ne smejo jemati osebe, mlajše od 15 let.

- **Diagnoze nepovezanih zdravstvenih stanj**
To zdravilo lahko prikrije simptome bolečine, ki lahko pomagajo pri diagnozi nekaterih bolezni. Obvestite zdravnika, če jemljete to zdravilo.

Pred začetkom jemanja zdravila Zubsolv se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate depresijo ali drugo bolezen, ki se zdravi z antidepresivi.
Uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Zubsolv lahko povzroči serotoninški sindrom, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte „Druga zdravila in zdravilo Zubsolv“),
- imate težave z ledvicami,
- ste nedavno utrpeli poškodbe glave ali bolezen možganov,
- imate nizek krvni tlak, povečano prostato ali težave z uriniranjem zaradi zožene sečnice,
- imate premalo aktivno žlezo ščitnico, kar lahko povzroči utrujenost ali povečano telesno maso,
- imate okvare v delovanju nadledvične žleze (npr. Addisonova bolezen),
- imate težave z biliarnim traktom (npr. žolčnik, žolčevod),
- ste starejši,
- ste obnemogli.

Druga zdravila in zdravilo Zubsolv

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko povečajo neželene učinke zdravila Zubsolv in imajo lahko včasih zelo hude neželene učinke. Med zdravljenjem z zdravilom Zubsolv ne uporabljajte nobenega drugega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom; zlasti to velja za naslednja zdravila:

- antidepresivov, kot so **moklobemid, tranilcipromin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, doksepin ali trimipramin**. Ta zdravila lahko medsebojno delujejo z zdravilom Zubsolv in pojavijo se lahko simptomi, kot so neprostovoljno, ritmično krčenje mišic, vključno z mišicami, ki nadzorujejo premikanje oči, razburjenost, halucinacije, koma, čezmerno potenje, tresenje, pretirani refleksi, povečanje napetosti mišic, telesna temperatura nad 38 °C. Če se pojavijo takšni simptomi, obvestite zdravnika.
- **naltrekson in nalmefen** (zdravili za zdravljenje odvisnosti), saj lahko preprečita zdravilne učinke zdravila Zubsolv. Ne smete ju jemati sočasno z zdravilom Zubsolv, ker se lahko pri vas nenadoma pojavijo dolgotrajni in močni odtegnitveni simptomi;
- **benzodiazepini** (za zdravljenje tesnobe ali motenj spanja), kot so diazepam, temazepam, alprazolam. Sočasna uporaba zdravila Zubsolv in sedativov, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, zveča tveganje zaspanosti, težav z dihanjem (depresija dihanja), kome in je lahko smrtno nevarna. Zato pride sočasna uporaba v poštev le, kadar drugi načini zdravljenja niso možni. Če pa vam zdravnik predpiše zdravilo Zubsolv skupaj s sedativi, mora vaš zdravnik omejiti odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja. Obvestite zdravnika o vseh sedativih, ki jih jemljete, in se natančno ravnajte po zdravnikovih priporočilih glede odmerka. Mogoče bo koristno, če boste obvestili prijatelje ali sorodnike o zgoraj navedenih znakih in simptomih. Kadar opazite take simptome, se obrnite na svojega zdravnika;
- **druga zdravila, po katerih se lahko počutite zaspani in** se uporabljajo za zdravljenje anksioznosti, nespečnosti, krčev/epileptičnih napadov, bolečin in drugih duševnih motenj. Te vrste zdravil zmanjšajo pozornost, zaradi česar pod njihovim vplivom vožnja in upravljanje strojev nista varna. Povzročajo tudi depresijo centralnega živčnega sistema, ki je zelo nevarna. Spodaj je seznam primerov tovrstnih zdravil:
 - druga zdravila, ki vsebujejo opioide, na primer metadon, določena zdravila proti bolečinam in zdravila za blaženje kašlja;
 - nekateri antidepresivi (za zdravljenje depresije), kot so izokarboksazid, fenelzin, selegilin, tranilcipromin, valproat in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO) lahko okrepijo učinke tega zdravila;
 - sedativni antagonisti receptorja H₁ (za zdravljenje alergijskih reakcij), kot sta difenhidramin in klorfenamin;
 - barbiturati (ki se uporabljajo za lažje spanje ali pomiritev), kot sta fenobarbital in sekobarbital;
 - pomirjevala (ki se uporabljajo za lažje spanje ali pomiritev), kot je kloralhidrat;
 - klonidin (za zdravljenje visokega krvnega tlaka) in podobna zdravila lahko podaljšajo čas učinkovanja tega zdravila;
- protiretrovirusna zdravila (za zdravljenje okužbe s HIV), kot so ritonavir, nelfinavir in indinavir lahko okrepijo učinke tega zdravila;

- nekateri antimikotiki (za zdravljenje glivičnih okužb), kot so ketokonazol, itrakonazol in nekateri antibiotiki lahko podaljšajo čas učinkovanja tega zdravila;
- nekatera zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Zubsolv. Ta zdravila vključujejo zdravila za zdravljenje epilepsije (kot sta karbamazepin in fenitoin) in zdravila za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin).

Zdravilo Zubsolv skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Alkohol lahko ob sočasnem uživanju z zdravilom Zubsolv poveča zaspanost in tveganje dihalne odpovedi. **Zdravila Zubsolv ne smete vzeti skupaj z alkoholom.** Dokler se tableta popolnoma ne raztopi, je ne smete pogoltniti ali zaužiti hrane oziroma pijače.

Nosečnost in dojenje

Tveganja uporabe zdravila Zubsolv pri nosečnicah niso znana. Če ste noseči ali načrtujete zanositev, to povejte zdravniku. Zdravnik bo presodil, ali bo pri vas nadaljeval zdravljenje s kakim drugim zdravilom.

Pri jemanju v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, lahko zdravila, kot je zdravilo Zubsolv, povzročijo odtegnitvene simptome, vključno s težavami z dihanjem pri novorojenčkih. Ti se lahko pojavijo nekaj dni po rojstvu.

Dokler jemljete to zdravilo, ne dojite, saj se zdravilo Zubsolv izloča v materino mleko.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zubsolv lahko povzroča zaspanost, omotico ali poslabšanje mentalnih sposobnosti. To se lahko pogosteje zgodi v prvih nekaj tednih zdravljenja, ko se vaš odmerek spreminja, lahko pa tudi med uživanjem alkohola ali jemanjem drugih pomirjeval sočasno z zdravilom Zubsolv. Dokler ne veste, kako zdravilo vpliva na vas, ne vozite, ne uporabljajte orodij ali strojev in ne izvajajte nevarnih dejavnosti.

Zdravilo Zubsolv vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Zubsolv

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vaše zdravljenje predpišejo in spremljajo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem odvisnosti od mamil.

Zdravnik bo določil najprimernejši odmerek za vas. Zdravnik vam bo med zdravljenjem glede na vaš odziv morda moral prilagoditi odmerek.

Začetek zdravljenja

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starejših od 15 let, je:

- ena tableta zdravila Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg na dan ali
- ena tableta zdravila Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg na dan.

Na 1. dan vam lahko glede na vaše potrebe dajo dodatno tableto zdravila Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg ali 2,9 mg/0,71 mg.

Zdravnik, ki se odloči o najprimernejšem zdravljenju za vas, vam lahko predpiše druge jakosti zdravila. To lahko vključuje jemanje kombinacije različnih jakosti, vendar dnevni odmerek buprenorfina ne sme preseči 17,2 mg.

Preden vzamete prvi odmerek zdravila Zubsolv, morajo biti jasno vidni odtegnitveni simptomi. Zdravnikova ocena vaše primernosti za zdravljenje bo narekovala čas za vaš prvi odmerek zdravila Zubsolv.

- Začetek zdravljenja z zdravilom Zubsolv med odvisnostjo od heroina:
Če ste odvisni od heroina ali kratkotrajno delujočega opioida, morate prvi odmerek zdravila Zubsolv vzeti, ko se pojavijo znaki odtegnitve, vendar ne manj kot 6 ur po tem, ko ste vzeli zadnji odmerek opioida.
- Začetek zdravljenja z zdravilom Zubsolv med odvisnostjo od metadona:
Če ste jemali metadon oziroma dolgotrajno delujoč opioid, je treba odmerek metadona, če je le mogoče, zmanjšati pod 30 mg/dan, preden začnete z zdravljenjem z zdravilom Zubsolv. Prvi odmerek zdravila Zubsolv je treba vzeti šele, ko se pojavijo simptomi odtegnitve, vendar ne manj kot 24 ur po tem, ko ste vzeli zadnji odmerek metadona.

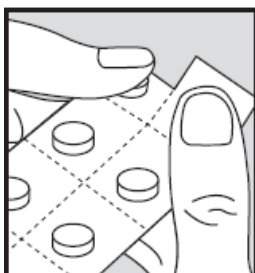
Jemanje zdravila Zubsolv

- Odmerek vzemite enkrat dnevno, kot vam je naročil zdravnik.
- Tableto vzemite iz pretisnega omota, kot je opisano spodaj. Pretisni omot odprite tik preden vzamete odmerek. Embalaže nikoli ne odpirajte predčasno, saj je tableta občutljiva na vlago.
- Tableto položite pod jezik.
- Tablete morate imeti pod jezikom, dokler se popolnoma ne raztopijo.
- Tablet ne žvečite ali pogoltnite, ker zdravilo ne bo delovalo in se lahko pri vas pojavijo odtegnitveni simptomi.
- Dokler se tablete popolnoma ne raztopijo, ne uživajte nobene hrane ali pijače. Večji del tablete se raztopi v 40 sekundah, vendar lahko traja od 5 do 10 minut, da tableta popolnoma izgine v vaših ustih.

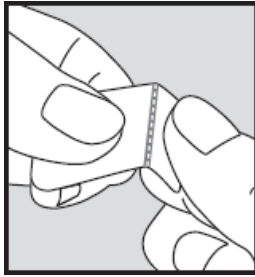
Kako vzeti tableto iz pretisnega omota



1. Tablete ne potiskajte skozi folijo.



2. S pretisnega omota odstranite le eno enoto tako, da jo odtrgate po perforirani črti.



3. Prepognite omot po črtkani črti.



4. Odtrgajte v smeri puščice. Če je pretisni omot poškodovan, tableto zavrzite.

Prilagajanje odmerka in vzdrževalno zdravljenje

Zdravnik vam bo morda povečal odmerek zdravila Zubsolv glede na vaše potrebe. Če imate občutek, da je zdravilo Zubsolv premočno ali prešibko, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Največji dnevni odmerek je 17,2 mg.

Po določenem času uspešnega zdravljenja se lahko s svojim zdravnikom dogovorite za postopno zmanjšanje odmerka na nižji vzdrževalni odmerek.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenja na noben način ne spreminjajte in ga ne prekinite brez soglasja svojega zdravnika.

Glede na vaše stanje lahko odmerek zdravila Zubsolv še naprej zmanjšujete pod skrbnim zdravniškim nadzorom, dokler ga na koncu ne prenehate jemati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zubsolv, kot bi smeli

Če vi ali kdor koli drug zaužije prevelik odmerek tega zdravila, morate takoj obiskati center za nujno medicinsko pomoč ali bolnišnico oziroma vas morajo tja prepeljati, saj lahko **prevelik odmerek** zdravila Zubsolv povzroči resne in smrtno nevarne težave z dihanjem.

Simptomi prevelikega odmerjanja se lahko kažejo kot počasnejše in šibkejše dihanje in večji občutek zaspanosti, kot je normalno, zmanjšanje zenic, nizek krvni tlak, občutek slabosti, bruhanje in/ali nerazločen govor.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zubsolv

Če pozabite vzeti odmerek, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zubsolv

Zdravljenja na noben način ne spreminjajte in ga ne prekinite brez soglasja svojega zdravnika.

Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če se pojavijo resni neželeni učinki, kot so:

- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, ki lahko povzročijo težave s požiranjem ali dihanjem in hude izpuščaje/koprivnico. To so lahko znaki življenjsko nevarne alergijske reakcije;
- občutek zaspanosti in nekoordiniranosti, zamegljen vid, nerazločen govor, nezmožnost treznega ali zbranega razmišljanja ali dihanje, ki postane veliko počasnejše, kot je sicer za vas običajno;
- huda utrujenost, srbenje z rumeno obarvanostjo kože ali oči. To so lahko simptomi poškodbe jeter;
- če slišite ali vidite stvari, ki jih ni (halucinacije).

Drugi stranski učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (nezmožnost spanja),
- glavobol,
- zaprtost, slabost,
- prekomerno potenje,
- sindrom odtegnitve zdravila.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- gripi podobni simptomi, okužba, vneto grlo in boleče požiranje, izcedek iz nosu,
- anksioznost, depresija, zmanjšano spolno poželenje, živčnost, nenormalno razmišljanje,
- migrene, omotica, omedlevica, povečanje napetosti mišic, ščemenje, zaspanost,
- močnejše solzenje (solzne oči) ali druge motnje solzenja, zamegljen vid,
- povečan krvni tak, zardevanje,
- pogostejši kašelj,
- bolečine v trebuhu, razdražen želodec ali neugodje v želodcu, driska, napenjanje, bruhanje,
- izpuščaj, srbenje, koprivnica,
- bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, krči v nogah (mišični krči),
- nenormalen urin,
- težave z erekcijo ali njenim ohranjanjem,
- šibkost, bolečine v prsih, mrzlica, povišana telesna temperatura, občutek splošnega nelagodja, bolečina, otekanje (dlani in stopal),
- nenormalno delovanje jeter, izguba telesne mase,
- nezgodne poškodbe zaradi motenj zbranosti ali koordinacije.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenormalni izvidi krvnih testov, otekle bezgavke,
- nenormalne sanje, razburjenost, izguba zanimanja, depersonalizacija (bolnik se ne počuti pri sebi), odvisnost od zdravila, pretiran občutek dobrega počutja, občutek sovražnosti,
- amnezija (motnje spomina), krči (epileptični napadi), motnje govora, tremor,
- vnetje ali okužba oči, majhne zenice,
- hitro ali počasno utripanje srca, miokardni infarkt (srčna kap), palpitacije, tiščanje v prsih,
- nizek krvni tlak,
- astma, zasoplost, zehanje,
- bolečine in razjede v ustih, obarvanje jezika,
- akne, izpadanje las, suha koža ali luščenje kože, kožni vozlički,
- vnetje sklepov,
- beljakovine v urinu, okužba sečil, težave pri uriniranju, boleče ali oteženo uriniranje, kri v urinu, ledvični kamni,
- menstrualne ali vaginalne težave, nenormalna ejakulacija,
- občutljivost na toplo ali mrzlo,
- vročinska kap,
- prekomerna mišična aktivnost,
- izguba apetita.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- počasno ali težko dihanje,

- poškodba jeter z ali brez zlatenice,
- halucinacije,
- otekanje obraza in grla ali življenjsko nevarne alergijske reakcije,
- padec krvnega tlaka ob spremembi položaja iz sedečega ali ležečega v stoječega,
- nenaden pojav odtegnitvenega sindroma, ki ga povzroči jemanje zdravila prekmalu po uporabi nedovoljenih opioidov,
- sindrom odtegnitve pri novorojenčkih.

Nepravilna uporaba tega zdravila z injiciranjem lahko povzroči odtegnitvene simptome, okužbe, druge kožne reakcije in potencialne resne težave z jetri (glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zubsolv

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravilo Zubsolv je lahko tarča ljudi, ki zlorabljajo zdravila na recept. Zdravilo hranite na varnem mestu, kjer je zaščiteno pred krajo.

Pretisni omot shranjujte na varnem.

Pretisnega omota ne odpirajte vnaprej.

Zdravila ne jemljite v prisotnosti otrok.

V primeru nenamernega zaužitja ali suma zaužitja je treba nemudoma poklicati nujno medicinsko pomoč.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zubsolv

Učinkovini sta buprenorfin in nalokson.

Ena podjezična tableta 0,7 mg/0,18 mg vsebuje 0,7 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,18 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

Ena podjezična tableta 1,4 mg/0,36 mg vsebuje 1,4 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,36 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

Ena podjezična tableta 2,9 mg/0,71 vsebuje 2,9 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 0,71 mg naloksona (v obliki klorid dihidrata).

Ena podjezična tableta 5,7 mg/1,4 mg vsebuje 5,7 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 1,4 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).







Ena podjezična tableta 8,6 mg/2,1 mg vsebuje 8,6 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2,1 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

Ena podjezična tableta 11,4 mg/2,9 mg vsebuje 11,4 mg buprenorfina (v obliki klorida) in 2,9 mg naloksona (v obliki klorida dihidrata).

Druge sestavine zdravila so manitol, citronska kislina, natrijev citrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, sukraloza, levomentol, brezvodni koloidni silicijev dioksid in natrijev stearilfumarat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Zubsolv vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Zubsolv in vsebina pakiranja

Zdravilo Zubsolv je na voljo v šestih različnih jakostih, ki se razlikujejo po obliki in vtisnjenih oznakah:

Jakosti tablet zdravila Zubsolv (buprenorfin/nalokson)	Opis tablet zdravila Zubsolv	Vtisnjene oznake na tabletah zdravila Zubsolv	Izgled
0,7 mg/0,18 mg	bela do umazano bela ovalna tableta dolžine 6,8 mm in širine 4,0 mm	z oznako »7« na eni strani	
1,4 mg/0,36 mg	bela do umazano bela trikotna tableta z dolžino stranice 7,2 mm in višino 6,9 mm	z oznako »1.4« na eni strani	
2,9 mg/0,71 mg	bela do umazano bela tableta v obliki črke D z višino 7,3 mm in širino 5,65 mm	z oznako »2.9« na eni strani	
5,7 mg/1,4 mg	bela do umazano bela okrogla tableta s premerom 7 mm	z oznako »5.7« na eni strani	
8,6 mg/2,1 mg	bela do umazano bela tableta v obliki romba z dolžino 9,5 mm in širino 8,2 mm	z oznako »8.6« na eni strani	
11,4 mg/2,9 mg	bela do umazano bela tableta v obliki kapsule z dolžino 10,3 mm in širino 8,2 mm	z oznako »11.4« na eni strani	

Zdravilo Zubsolv je na voljo v pretisnih omotih po 7, 28 ali 30 podjezičnih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta
08039 Barcelona
Španija

Izdelovalec

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Švedska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.