

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimate sublinguale

Fiecare comprimat sublingual de 0,7 mg/0,18 mg conține buprenorfină 0,7 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,18 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimate sublinguale

Fiecare comprimat sublingual de 1,4 mg/0,36 mg conține buprenorfină 1,4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,36 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimate sublinguale

Fiecare comprimat sublingual de 2,9 mg/0,71 mg conține buprenorfină 2,9 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,71 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimate sublinguale

Fiecare comprimat sublingual de 5,7 mg/1,4 mg conține buprenorfină 5,7 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 1,4 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimate sublinguale

Fiecare comprimat sublingual de 8,6 mg/2,1 mg conține buprenorfină 8,6 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2,1 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimate sublinguale

Fiecare comprimat sublingual de 11,4 mg/2,9 mg conține buprenorfină 11,4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2,9 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimate sublinguale

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală, cu lungimea de 6,8 mm și lățimea de 4,0 mm, marcat cu „.7” pe o față.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimate sublinguale

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de formă triunghiulară, cu baza de 7,2 mm și înălțimea de 6,9 mm, marcat cu „1.4” pe o față.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimate sublinguale

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de forma literei D, cu înălțimea de 7,3 mm și lățimea de 5,65 mm, marcat cu „2.9” pe o față.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimate sublinguale

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de formă rotundă, cu diametrul de 7 mm, marcat cu „5.7” pe o față.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimate sublinguale

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, cu formă de romb, cu lungimea de 9,5 mm și lățimea de 8,2 mm, marcat cu „8.6” pe o față.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimate sublinguale

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, cu formă de capsulă, cu lungimea de 10,3 mm și lățimea de 8,2 mm, marcat cu „11.4” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratament de substituție pentru dependența de opioide, în cadrul unui tratament medical, social și psihologic. Scopul asociat componentei naloxonă este acela de a descuraja utilizarea intravenoasă necorespunzătoare. Zubsolv este indicat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani, care sunt de acord să fie tratați pentru adicție.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în gestionarea dependenței/adicției de opioide.

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină, deoarece diferitele medicamente pe bază de buprenorfină au biodisponibilități diferite. Prin urmare, doza în mg poate să fie diferită între medicamente. După ce a fost identificată doza adecvată pentru un pacient, cu un medicament pe bază de buprenorfină, medicament respectiv nu trebuie schimbat cu alt medicament.

Dacă la un pacient se efectuează conversia de la un medicament pe bază de buprenorfină sau buprenorfină și naloxonă la altul, pot fi necesare ajustări ale dozei din cauza diferențelor potențiale de biodisponibilitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu este recomandată utilizarea de multipli ai celor trei forme farmaceutice cu doze mai scăzute ale Zubsolv pentru a substitui vreuna dintre cele trei forme farmaceutice cu doze mai crescute (de exemplu în cazuri în care nu sunt disponibile temporar forme farmaceutice cu doze mai crescute) (vezi pct. 5.2).

Precauții care trebuie luate înainte de inducție

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie luat în considerare tipul de opioid pentru care există dependență (și anume opioid cu durată lungă sau scurtă de acțiune), timpul de la ultima utilizare a opioidului și gradul dependenței de opioid. Pentru a evita precipitarea sevrajului, tratamentul de inducție cu buprenorfină/naloxonă sau buprenorfină trebuie administrat numai atunci când sunt prezente semne obiective și clare de sevraj (de exemplu, demonstrate printr-un scor care indică sevraj ușor până la moderat pe Scala clinică de evaluare a sevrajului la opioide, validată, COWS [Clinical

Opioid Withdrawal Scale])

- Pentru pacienții dependenți de heroină sau opioide cu durată scurtă de acțiune, prima doză de buprenorfină/naloxonă trebuie luată atunci când apar semne de sevraj, însă nu mai devreme de 6 ore de la momentul la care pacientul a utilizat ultima dată opioide.
- Pentru pacienții tratați cu metadonă, doza de metadonă trebuie redusă la maxim 30 mg/zi înainte de începerea terapiei cu buprenorfină/naloxonă. Trebuie luat în considerare timpul lung de înjumătățire plasmatică al metadonei atunci când se începe administrarea de buprenorfină/naloxonă. Prima doză de buprenorfină/naloxonă trebuie luată atunci când apar semne de sevraj, însă nu mai devreme de 24 ore de la momentul la care pacientul a utilizat ultima dată metadonă. Buprenorfina poate precipita simptomele sindromului de sevraj la pacienții dependenți de metadonă

Doze

Terapie de inițiere (inducție)

Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de peste 15 ani este de 1,4 mg/0,36 mg sau 2,9 mg/0,71 mg pe zi. Poate fi administrat suplimentar Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sau 2,9 mg/0,71 mg în prima zi, în funcție de necesitățile fiecărui pacient.

În timpul inițierii tratamentului, este recomandată supravegherea zilnică a administrării, în scopul asigurării plasării sublinguale corecte a dozei și al monitorizării răspunsului pacientului la tratament, pentru a determina ajustarea eficientă a dozei conform efectului clinic.

Doza de stabilizare și terapia de întreținere

În urma inducției tratamentului din ziua 1, pacientul trebuie stabilizat rapid cu o doză de întreținere adecvată prin titrare pentru a se atinge o doză care menține pacientul sub tratament și suprimă efectele de sevraj la opioide și este ghidată de reevaluarea statusului clinic și psihologic al pacientului. Doza maximă unică zilnică nu trebuie să depășească 17,2 mg de buprenorfină (de exemplu, administrată ca 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg sau 3 x 5,7 mg).

În timpul terapiei de întreținere, poate fi necesară restabilizarea periodică a pacientului pe o nouă doză de întreținere ca răspuns la schimbarea nevoilor pacientului.

Concentrația de 0,7 mg/0,18 mg este destinată utilizării în vederea adaptării precise a dozei pentru pacienți, în special în timpul reducerii treptate a tratamentului sau în cazul unor probleme de tolerabilitate în timpul reducerii treptate a dozei.

Medicii sunt încurajați să prescrie o schemă cu un singur comprimat, administrat o dată pe zi, atunci când este posibil, pentru a se reduce la minimum riscul de dețurare.

Administrare mai rar decât zilnic

După ce s-a obținut o stabilizare satisfăcătoare, frecvența administrării de Zubsolv poate fi scăzută până la administrarea o dată la două zile a unei doze de două ori mai mari decât doza zilnică ajustată individual. De exemplu unui pacient stabilizat cu o doză zilnică de 8 mg/2 mg i se poate administra o doză de 16 mg/4 mg o dată la două zile, fără a i se administra nicio doză în celelalte zile. La unii pacienți, după obținerea unei stabilizări satisfăcătoare, frecvența administrării poate fi scăzută la o frecvență de administrare de 3 ori pe săptămână (spre exemplu, luni, miercuri și vineri. Doza de luni și miercuri trebuie să fie de două ori doza zilnică ajustată individual, iar doza de vineri trebuie să fie de trei ori doza zilnică ajustată individual, fără nicio doză în celelalte zile.) Totuși, doza administrată în oricare zi nu trebuie să depășească 17,2 mg de buprenorfină. S-ar putea ca pacienții care necesită o doză zilnică ajustată > 5,7 mg buprenorfină pe zi să considere această schemă ca nefiind adecvată.

Întreruperea definitivă a administrării

După ce s-a obținut o stabilizare satisfăcătoare, dacă pacientul este de acord, doza poate fi redusă treptat până la o doză de întreținere mai scăzută; în unele cazuri favorabile, tratamentul poate fi întrerupt. Faptul că sunt disponibile doze de comprimat sublingual de 2 mg/0,5 mg și 8 mg/2 mg

permite o scădere treptată a dozelor. Pentru pacienții care necesită o doză mai mică de buprenorfină, se poate folosi comprimatul sublingual de buprenorfină 0,4 mg. După întreruperea definitivă a administrării, pacienții trebuie monitorizați, pentru că este posibil să recidiveze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei/naloxonei la pacienți cu vârsta peste 65 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență hepatică

Având în vedere că este posibil ca farmacocinetica buprenorfinei/naloxonei să fie modificată la pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă doze inițiale mai mici și o ajustare atentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (vezi pct. 5.2). Buprenorfina/naloxona este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară modificarea dozei de buprenorfină/naloxonă la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea buprenorfinei/naloxonei la copii cu vârsta sub 15 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Medicii trebuie să își avertizeze pacienții că administrarea pe cale sublinguală reprezintă singura cale eficientă și sigură pentru administrarea acestui medicament (vezi pct. 4.4). Comprimatul trebuie pus sub limbă, până se dizolvă în întregime. Pacienții nu trebuie să înghită sau să consume alimente sau băuturi până când comprimatul nu se dizolvă complet.

Zubsolv se dezintegrează în mod uzual în decurs de 40 de secunde, însă poate dura până la 5-10 minute ca pacientul să simtă că a dispărut complet comprimatul din gură.

Dacă este necesar mai mult de un comprimat, acestea pot fi luate toate în același timp sau în două prize; cea de-a doua priză trebuie luată imediat după ce s-a dizolvat prima priză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență respiratorie severă. Insuficiență hepatică severă.

Alcoolism acut sau delirium tremens.

Administrarea concomitentă de antagoniști de opioide (naltrexonă, nalmefenă) pentru tratamentul dependenței de alcool sau opioide.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea necorespunzătoare, abuzul și deturnarea

Buprenorfina poate fi utilizată necorespunzător sau abuziv într-o manieră similară cu cea pentru alte opioide, legale sau ilegale. Printre riscurile utilizării necorespunzătoare sau abuzive a opioidelor se numără supradozajul, răspândirea infecțiilor virale cu difuziune hematogenă sau a infecțiilor localizate și sistemice, detresa respiratorie și leziunile hepatice. Utilizarea necorespunzătoare a buprenorfinei de către altă persoană decât pacientul vizat prezintă un risc suplimentar de creare de dependență la persoane noi care folosesc buprenorfina ca medicament principal de abuz și poate apărea dacă medicamentul este distribuit pentru utilizare ilegală direct de către pacientul vizat sau dacă medicamentul nu este protejat împotriva furtului.

Tratamentul sub-optimal cu buprenorfină/naloxonă poate determina utilizarea necorespunzătoare a medicamentului de către pacient, conducând la supradozaj sau la renunțarea la tratament. Pacientul care ia o doză mai mică de buprenorfină/naloxonă decât cea recomandată poate continua să răspundă la simptomele de sevraj necontrolate, administrându-și singur opioide, alcool sau alte hipnotice sedative, cum sunt benzodiazepinele.

Pentru a reduce la minimum riscul de utilizare necorespunzătoare, abuz sau deturnare, trebuie luate măsuri de precauție corespunzătoare atunci când se prescrie și se eliberează buprenorfină, cum ar fi evitarea prescrierii mai multor rețete deodată, într-o fază incipientă a tratamentului și efectuarea vizitelor de urmărire pentru monitorizarea clinică a pacientului, care să corespundă necesităților pacientului.

Combinarea buprenorfinei cu naloxonă în Zubsolv are scopul de a descuraja utilizarea necorespunzătoare sau abuzul de buprenorfină. Se preconizează că utilizarea necorespunzătoare pe cale intravenoasă sau intranasală a Zubsolv este mai puțin probabilă decât în cazul utilizării exclusiv a buprenorfinei, deoarece naloxona din Zubsolv poate precipita sevrajul persoanelor dependente de heroină, metadonă sau alți agoniști de opioide.

Tulburări de respirație în somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație în somn, inclusiv apnee centrală în somn (CSA) și hipoxemie în somn. Utilizarea opiaceelor crește riscul de CSA într-o manieră dependentă de doză. A se lua în considerare scăderea dozei totale de opioide în cazul pacienților care prezintă CSA.

Detresă respiratorie

Au fost raportate câteva cazuri de deces din cauza depresiei respiratorii, în special în cazul în care buprenorfină a fost utilizată în asociere cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5) sau în cazul în care buprenorfină nu a fost utilizată conform informațiilor de prescriere. Au fost raportate și decese asociate administrării concomitente de buprenorfină și alte substanțe depresante cum sunt alcoolul sau alte opioide.

Dacă se administrează buprenorfină unor persoane care nu sunt dependente de opioide, care nu tolerează efectele opioidelor, poate apărea detresa respiratorie potențial letală.

Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți care suferă de astm bronșic sau insuficiență respiratorie (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică, cord pulmonar, rezervă respiratorie scăzută, hipoxie, hipercapnie, detresă respiratorie pre-existentă sau cifoscolioză (curbare a coloanei ce poate duce potențial la lipsa de aer)).

Buprenorfină/naloxona poate produce detresă respiratorie severă, posibil letală, la copii și la persoanele nedependente în cazul ingestiei accidentale sau deliberate. Pacienții trebuie avertizați să păstreze blisterul în siguranță, să nu deschidă niciodată blisterul în avans, să nu îl lase îndemâna copiilor și a altor membri ai familiei și să nu ia acest medicament în prezența copiilor. În cazul ingestiei accidentale sau al suspiciunii de ingestie trebuie contactată imediat o unitate de primiri urgențe.

Depresia sistemului nervos central (SNC)

Buprenorfină/naloxona poate provoca somnolență, în special dacă este luată împreună cu alcool sau alte substanțe depresante ale sistemului nervos central (cum ar fi benzodiazepine, tranchilizante, sedative sau hipnotice, vezi pct. 4.5 și 4.7).

Riscul administrării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite

Utilizarea concomitentă a buprenorfinei/naloxonei și a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, poate determina sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pacienților care nu au opțiuni de tratament alternative. Dacă se ia decizia de a prescrie buprenorfină/naloxonă concomitent cu medicamente sedative, trebuie alese cele mai scăzute doze eficiente de medicament sedativ și duratele minime de tratament posibile. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și persoanele care îi îngrijesc să fie informați pentru a fi atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Sindrom serotoninergic

Administrarea concomitentă a Zubsolv cu alte medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepresive triciclice, poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).

Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Printre simptomele sindromului serotoninergic se pot număra modificări ale stării psihice, instabilitate autonomă, tulburări neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor.

Dependență

Buprenorfina este un agonist parțial al receptorului opioid μ (miu), iar administrarea cronică produce dependență de tip opioid. Studiile efectuate la animale, precum și experiența clinică, au demonstrat că buprenorfina poate produce dependență, însă la un nivel mai scăzut comparativ cu un agonist complet, cum este morfina.

Întreruperea bruscă a tratamentului nu este recomandată, deoarece ar putea cauza un sindrom de sevraj care ar putea avea un debut tardiv.

Hepatită și evenimente hepatice

Au fost raportate cazuri de leziuni hepatice acute la dependenții de opioide, atât în studii clinice, cât și în raportările de reacții adverse în urma punerii pe piață. Tulburările variază de la creșteri asimptomatice tranzitorii ale valorilor transaminazelor hepatice până la raportări de cazuri de insuficiență hepatică, necroză hepatică, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică și deces. În multe cazuri, prezența unei afectări mitocondriale pre-existente (boală genetică, anomalii ale enzimelor hepatice, infecții cu virusul hepatitic B sau C, abuz de alcool, anorexie, utilizarea concomitentă de alte medicamente cu potențial hepatotoxic) și continuarea utilizării de medicamente intravenoase pot avea un rol cauzal sau favorizant. Acești factori subiacenți trebuie luați în considerare înainte de a prescrie buprenorfină/naloxonă și în timpul tratamentului.

Atunci când se suspectează un eveniment hepatic, este necesară o evaluare biologică și etiologică suplimentară. În funcție de constatări, medicamentul poate fi întrerupt cu prudență, astfel încât să se prevină apariția simptomelor de sevraj și revenirea la utilizarea de substanțe ilegale. Dacă se continuă tratamentul, trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică.

Precipitarea sindromului de sevraj la opioide

Când se începe tratamentul cu buprenorfină/naloxonă, medicul trebuie să ia în considerare profilul de agonist parțial al buprenorfinei și faptul că aceasta poate determina apariția sindromului de sevraj la pacienții dependenți de opioide, în special dacă este administrată la mai puțin de 6 ore de la ultima

utilizare de heroină sau de alt opioid cu durată scurtă de acțiune, sau dacă este administrată la mai puțin de 24 ore după ultima doză de metadonă. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul perioadei de conversie a tratamentului, de la buprenorfină sau metadonă la buprenorfină/naloxonă, deoarece s-au raportat simptome de sevraj. Pentru a evita precipitarea simptomelor de sevraj, inducția cu buprenorfină/naloxonă trebuie efectuată atunci când sunt clare semne obiective de sevraj (vezi pct. 4.2).

Simptomele de sevraj pot fi asociate și cu o dozare sub-optimală.

Insuficiență hepatică

Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii buprenorfinei și naloxonei au fost evaluate într-un studiu efectuat după punerea pe piață. Având în vedere că și buprenorfină, și naloxona sunt metabolizate extensiv la nivel hepatic, s-au observat concentrații plasmatice de buprenorfină și naloxonă mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de sevraj, toxicitate sau supradoză cu opioide precipitat, provocate de concentrațiile crescute de naloxonă și/sau buprenorfină.

Înainte de inițierea terapiei, se recomandă efectuarea de teste ale funcției hepatice inițiale și documentarea statusului aferent hepatitelor virale. Pacienții cu rezultat pozitiv la testele de hepatită virală, cărora li se administrează concomitent alte medicamente (vezi pct. 4.5) și/sau cei cu disfuncții hepatice existente prezintă risc mai ridicat de leziuni hepatice. Se recomandă monitorizarea regulată a funcției hepatice (vezi pct. 4.4).

Comprimatele sublinguale de Zubsolv trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.3 și 5.2). Buprenorfină/naloxonă este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Eliminarea renală poate fi prelungită, având în vedere că 30% din doza administrată este eliminată pe cale renală. Metaboliții buprenorfinei se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în cazul administrării la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Inhibitori ai CYP 3A4

Medicamentele care inhibă enzima CYP3A4 pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice de buprenorfină. Poate fi necesară o reducere a dozei de buprenorfină/naloxonă. La pacienții care urmează deja tratament cu inhibitori ai CYP3A4, doza de buprenorfină/naloxonă trebuie ajustată cu atenție, deoarece pentru acești pacienți poate fi suficientă o doză redusă (vezi pct. 4.5).

Efectele de clasă

Opioidul poate produce hipotensiune arterială ortostatică la pacienții tratați în regim ambulator.

Opioidul poate determina creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, fapt care poate duce la convulsii, motiv pentru care opioidul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, leziuni intracraniene, în alte circumstanțe în care presiunea lichidului cefalorahidian poate fi crescută, sau la pacienții cu un istoric de convulsii.

Opioidul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, cu hipertrofie a prostatei sau cu stenoză uretrală.

Mioza indusă de opioide, modificările stării de conștiință sau modificările de percepție a durerii ca simptom al bolii pot interfera cu evaluarea pacientului sau pot complica stabilirea diagnosticului sau evoluția clinică a bolii concomitente.

Opioidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu mixedem, hipotiroidie sau insuficiență corticală suprarenală (de exemplu, boală Addison).

S-a demonstrat că opioidele determină creșterea presiunii intracoledociene și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție a tractului biliar.

Opioidele trebuie administrate cu precauție la pacienții vârstnici sau debilitați.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor monoaminoxidazei (IMAO) poate exacerba efectele opioidelor, pe baza experienței cu morfina (vezi pct. 4.5).

Conversia tratamentului de la un medicament care conține buprenorfină la altul

Doza în mg poate să difere între medicamentele care conțin buprenorfină și medicamentele nu pot fi schimbate între ele în mod direct. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați atunci când se efectuează conversia de la un medicament care conține buprenorfină la altul, deoarece se pot observa diferențe de biodisponibilitate (vezi pct. 5.2) în unele cazuri individuale. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Utilizare la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 15 și < 18 ani)

Din cauza lipsei de date la adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 15 și < 18 ani), pacienții din această grupă de vârstă trebuie monitorizați mai îndeaproape pe parcursul tratamentului.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Zubsolv nu trebuie administrat în asociere cu:

- băuturi alcoolice sau medicamente ce conțin alcool, deoarece alcoolul amplifică efectul sedativ al buprenorfinei (vezi pct. 4.7).

Zubsolv trebuie utilizat cu prudență în cazul administrării concomitente cu:

- sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite
Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, determină creșterea riscului de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Trebuie limitate doza și durata utilizării concomitente a medicamentelor sedative (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie preveniți că este extrem de periculos să își autoadministreze benzodiazepine neprescrise atunci când iau acest medicament și trebuie, de asemenea, atenționați să utilizeze benzodiazepine concomitent cu acest produs doar conform instrucțiunilor medicului (vezi pct. 4.4).
- administrarea concomitentă de Zubsolv cu gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate conduce la deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).
- alte substanțe depresante ale sistemului nervos central, alți derivați de opioide (de exemplu, metadona, analgezicele și antitusivele), anumite substanțe antidepresante, antagoniști sedativi ai receptorilor H1, barbiturice, anxiolitice, altele decât benzodiazepinele, neurolepticele, clonidina și substanțele înrudite: aceste asocieri accentuează depresia sistemului nervos central. Nivelul redus al vigilenței poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.
- în plus, poate fi dificil de obținut analgezia adecvată în condițiile administrării unui agonist complet de opioid la pacienți cărora li se administrează buprenorfină/naloxonă. Prin urmare,

există riscul supradozării cu un agonist complet, în special atunci când se încearcă depășirea efectelor parțial agoniste ale buprenorfinei sau atunci când scad concentrațiile plasmatiche ale buprenorfinei.

- medicamente serotonergice, cum sunt inhibitori ai MAO, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) sau antidepressive triciclice, întrucât riscul de sindrom serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol este crescut (vezi pct. 4.4).
- naltrexona și nalmefena sunt antagoniști opioizi care pot bloca efectele farmacologice ale buprenorfinei. Administrarea concomitentă în timpul tratamentului cu buprenorfină/naloxonă este contraindicată, ca urmare a interacțiunii potențial periculoase care poate precipita un debut brusc al simptomelor prelungite și intense ale sevrajului la opioide (vezi cap. 4.3).
- inhibitori ai CYP3A4: un studiu al interacțiunii dintre buprenorfină și ketoconazol (un inhibitor potent al CYP3A4), a avut ca rezultat creșterea C_{max} și a ASC (aria de sub curbă) ale buprenorfinei (aproximativ 50% și respectiv 70%) și într-o măsură mai mică, a norbuprenorfinei. Pacienții tratați cu Zubsolv trebuie monitorizați cu atenție și poate fi necesară reducerea dozei în cazul asocierii cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, inhibitori de protează cum sunt ritonavirul, nelfinavirul sau indinavirul sau antifungice azolice, cum sunt ketoconazolul sau itraconazolul, antibioticele macrolide).
- inductori ai CYP3A4: Utilizarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 cu buprenorfină poate determina reducerea concentrațiilor plasmatiche de buprenorfină, determinând un tratament posibil sub-optimal al dependenței opioide cu buprenorfină. Se recomandă ca pacienții tratați cu buprenorfină/naloxonă să fie monitorizați cu atenție în cazul administrării concomitente de inductori (de exemplu, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, rifampicină). Poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de buprenorfină sau de inductor al CYP3A4.
- conform experienței cu morfină, utilizarea concomitentă a inhibitorilor monoaminoxidazei (IMAO) poate exacerba efectele opioidelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea buprenorfinei/naloxonei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru om.

Spre finalul sarcinii, buprenorfina poate induce detresa respiratorie la nou-născut, chiar și după o perioadă scurtă de administrare. Administrarea pe termen lung a buprenorfinei în timpul ultimelor trei luni de sarcină poate determina un sindrom de sevraj la nou-născut (de exemplu, hipertonie, tremor neonatal, agitație neonatală, mioclonie sau convulsii). Sindromul apare în general cu o întârziere de câteva ore până la câteva zile după naștere.

Ca urmare a timpului lung de înjumătățire al buprenorfinei, la finalul sarcinii trebuie luată în considerare monitorizarea nou-născutului timp de câteva zile pentru a preveni riscul de detresă respiratorie sau de sindrom de sevraj la nou-născut.

În plus, utilizarea de buprenorfină/naloxonă în timpul sarcinii trebuie evaluată de către medic. Buprenorfina/naloxona trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă potențialul beneficiu depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă naloxona/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Buprenorfina și metaboliții acesteia se excretă în laptele matern la om. La șobolan, s-a demonstrat că buprenorfina inhibă secreția lactată. De aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Zubsolv.

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat o reducere a fertilității la femele în cazul unor doze mari (expunere sistemică > 2,4 ori față de expunerea la om la doza maximă recomandată de 17,2 mg de buprenorfină, pe baza ASC) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Buprenorfina/naloxona are influență mică până la moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje atunci când se administrează pacienților dependenți de opioide. Acest medicament poate determina somnolență, amețeli sau afectarea gândirii, în special în perioada de inițiere a tratamentului și de ajustare a dozei. Dacă se ia în asociere cu alcool sau cu substanțe depresante ale sistemului nervos central, este posibil ca efectul să fie accentuat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pacienții trebuie atenționați privind conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje periculoase în cazul în care buprenorfina/naloxona le-ar putea afecta negativ capacitatea de a se angaja în astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse legate de acest tratament, raportate în timpul studiilor clinice pivot, au fost constipația și simptomele asociate în mod frecvent cu sevrul (adică insomnie, cefalee, greață, hiperhidroză și durere). Au fost considerate grave și unele raportări de convulsii, vărsături, diaree și valori crescute ale rezultatelor la testele funcției hepatice.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1 rezumă reacțiile adverse raportate în urma unor studii clinice pivot, în care 342 din 472 pacienți (72,5%) au raportat reacții adverse și reacțiile adverse raportate în cadrul supravegherii ulterioare punerii pe piață.

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită folosind convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse legate de tratament, raportate în studiile clinice cu buprenorfină/naloxonă și în cadrul supravegherii ulterioare punerii pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>		Gripă Infecție Faringită Rinită	Infecție de tract urinar Infecție vaginală	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Anemie Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Trombocitopenie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Hipersensibilitate	Șoc anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Inapetență Hiperglicemie Hiperlipidemie Hipoglicemie	

<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Anxietate Detresă Scăderea libido-ului Nervozitate Gânduri anormale	Vise neobișnuite Agitație Apatie Depersonalizare Dependență de droguri Dispoziție euforică Ostilitate	Halucinații
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Durere de cap	Migrenă Amețeală Hipertonie Parestezie Somnolență	Amnezie Hiperchinezie Convulsii Tulburări de vorbire Tremor	Encefalopatie hepatică Sincopă
<i>Tulburări oculare</i>		Ambliopie Tulburări lacrimale	Conjunctivită Mioză	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>			Angină pectorală Bradicardie Infarct miocardic Palpitații Tahicardie	
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipertensiune arterială Vasodilatație	Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Tuse	Astm Dispnee Căscat	Bronhospasm Detresă respiratorie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Constipație Greață	Dureri abdominale Diaree Dispepsie Flatulență Vărsături	Ulceratie la nivelul cavității bucale Modificări de culoare la nivelul limbii	Carii dentare
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Hepatită Hepatită acută Icter Necroză hepatică Sindrom hepatorenal
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Hiperhidroză	Prurit Eruptie cutanată tranzitorie Urticarie	Acnee Alopecie Dermatită exfoliativă Uscăciunea pielii Noduli la nivelul pielii	Angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Dorsalgie Artralgie Spasme musculare Mialgie	Artrită	

<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Anomalii ale urinei	Albuminurie Disurie Hematurie Nefrolitiază Retenție urinară	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>		Disfuncție erectilă	Amenoree Tulburare de ejaculare Menoragie Metroragie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Sindrom de sevraj la substanță	Astenie Durere toracică Frisoane Pirexie Stare generală de rău Durere Edem periferic	Hipotermie	Sindrom de sevraj la substanță, la nou-născut
<i>Investigații diagnostice</i>		Valori anormale ale funcției hepatice Scădere în greutate	Creștere a concentrației creatininei în sânge	Creștere a valorilor transaminazelor
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>		Leziuni	Insolație	

Descrierea unor reacții adverse selectate

În cazul utilizării intravenoase necorespunzătoare a medicamentului, unele reacții adverse sunt atribuite mai degrabă utilizării necorespunzătoare decât medicamentului și includ reacții locale, uneori septice (abces, celulită) și hepatită acută potențial gravă, și au fost raportate și alte infecții, cum ar fi pneumonia sau endocardita (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu dependență de droguri semnificativă, administrarea inițială de buprenorfină poate produce un sindrom de sevraj similar cu cel asociat cu naloxona (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Detresa respiratorie ca rezultat al depresiei sistemului nervos central este principalul simptom ce necesită intervenție în cazul unui supradozaj, deoarece ar putea duce la stop respirator și deces. Semnele supradozajului pot include, de asemenea, somnolență, ambliopie, mioză, hipotensiune arterială, greață, vărsături și/sau tulburări de vorbire.

Management

Trebuie luate măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea atentă a statusului respirator și cardiac al pacientului. Trebuie instituit tratamentul simptomatic al depresiei respiratorii și trebuie luate măsurile standard de terapie intensivă. Trebuie asigurate o cale respiratorie accesibilă și o ventilație asistată sau controlată a pacientului. Pacientul trebuie transferat într-un mediu în care sunt disponibile echipamente complete de resuscitare.

Dacă pacientul vomită, trebuie luate măsuri pentru a preveni aspirarea vomei.

Este recomandată utilizarea unui antagonist de opioide (cu alte cuvinte naloxonă), în pofida efectului modest pe care l-ar putea avea în ameliorarea simptomelor respiratorii determinate de buprenorfină, comparativ cu efectele sale în cazul medicamentelor cu efect agonist complet pentru opioide.

Dacă este utilizată naloxona, trebuie luată în considerare durata lungă de acțiune a buprenorfinei atunci când se stabilește durata tratamentului și a supravegherii medicale necesare pentru dispariția efectelor supradozajului. Naloxona poate fi eliminată mai rapid decât buprenorfina, permițând revenirea simptomelor controlate anterior ale supradozajului cu buprenorfină, astfel încât poate fi necesară o perfuzare continuă.

Dacă perfuzarea nu este posibilă poate fi necesară administrarea repetată a naloxonei. Vitezele de perfuzare intravenoasă trebuie ajustate în funcție de răspunsul pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, medicamente folosite pentru tulburări de dependență, codul ATC: N07BC51.

Mecanism de acțiune

Buprenorfina este un agonist parțial/antagonist de opioide, care se leagă de receptorii cerebrali μ (miu) și κ (kappa). Activitatea sa în cadrul tratamentului de întreținere opioid este atribuită proprietăților sale lent reversibile în ceea ce privește receptorii μ pentru opioide care, pe o perioadă prelungită, pot minimiza nevoia de substanță a pacienților dependenți.

Efectele de limitare a nivelului superior al agoniștilor de opioide au fost observate în studii de farmacologie clinică la pacienți dependenți de opioide.

Naloxona este un antagonist al receptorilor μ pentru opioide. Când se administrează oral sau sublingual în doze uzuale la pacienții cu sindrom de sevraj la opioide, naloxona prezintă puține efecte farmacologice sau deloc, datorită metabolizării sale aproape complete de prim pasaj. Totuși, când se administrează intravenos la pacienți dependenți de opioide, prezența naloxonei din Zubsoolv produce efecte antagoniste marcate cu privire la opioide și sindrom de sevraj, descurajând astfel abuzul intravenos.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele privind eficacitatea și siguranța buprenorfinei/naloxonei provin în primul rând dintr-un studiu clinic cu durată de un an, care a inclus compararea randomizată, în regim dublu-orb, cu durată de 4 săptămâni a buprenorfinei/naloxonei, a buprenorfinei și a placebo, urmată de un studiu privind siguranța cu durată de 48 săptămâni efectuat cu buprenorfină/naloxonă. În acest studiu, 326 subiecți dependenți de heroină au fost randomizați (repartizați în mod aleatoriu) pentru a li se administra fie buprenorfină/naloxonă 16 mg pe zi, fie buprenorfină 16 mg pe zi, fie placebo. Pentru subiecții randomizați la oricare dintre tratamentele active, s-a început cu administrarea a 8 mg de buprenorfină în Ziua 1, urmată de 16 mg (două comprimate de 8 mg) de buprenorfină în Ziua 2. În Ziua 3, pacienții randomizați la administrarea de buprenorfină/naloxonă au fost trecuți la comprimatul combinat. Subiecții au fost consultați zilnic la clinică (de luni până vineri) pentru administrarea dozelor și

evaluarea eficacității. Pentru perioada week-end-urilor, li s-au furnizat doze pentru acasă. Comparatia principală din studiu a fost evaluarea eficacității buprenorfinei și a buprenorfinei/naloxonei individual față de placebo. Procentajul de probe de urină recoltate de trei ori pe săptămână, care au fost negative pentru opioide care nu aparțin studiului, a fost statistic mai mare atât pentru buprenorfină/naloxonă față de placebo ($p < 0,0001$), cât și pentru buprenorfină față de placebo ($p < 0,0001$).

Într-un studiu în regim dublu-orb, cu mascarea dublă a formei farmaceutice, cu grupuri paralele, care a comparat soluția etanolică de buprenorfină cu o substanță activă de control cu efect agonist complet, 162 subiecți au fost randomizați pentru a li se administra soluție etanolică sublinguală de buprenorfină de 8 mg/zi (o doză care este aproximativ comparabilă cu o doză de 12 mg/zi de buprenorfină/naloxonă) sau două doze relativ mici de substanță activă de control, una dintre ele suficient de mică pentru a servi drept alternativă la placebo, în timpul unei faze de inducție cu durata de 3 – 10 zile, al unei faze de întreținere cu durata de 16 săptămâni și al unei faze de dezintoxicare cu durata de 7 săptămâni. Doza de buprenorfină a fost crescută până la doza de întreținere până în Ziua 3; dozele de substanță activă de control au fost crescute în mod mai treptat. Pe baza nivelului de păstrare în cadrul tratamentului și a procentajului de probe de urină recoltate de trei ori pe săptămână, cu rezultat negativ pentru opioide care nu aparțin studiului, buprenorfina a fost mai eficientă decât substanța de control în doză mică în ceea ce privește păstrarea în cadrul tratamentului a persoanelor dependente de heroină și reducerea utilizării de către acestea a opioidelor în timpul tratamentului. Eficacitatea buprenorfinei, în doză de 8 mg pe zi, a fost similară cu cea a substanței active de control în doză moderată, dar nu a fost demonstrată echivalența.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Zubsolv se dezintegrează în mod uzual în decurs de 40 de secunde, însă poate dura până la 5-10 minute ca pacientul să simtă că a dispărut complet comprimatul din gură.

Zubsolv comprimate sublinguale prezintă o biodisponibilitate mai mare decât comprimatele sublinguale convenționale. Prin urmare, doza în mg poate să fie diferită între medicamente. Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente care conțin de buprenorfină.

În cadrul studiilor comparative privind biodisponibilitatea, Zubsolv 11,4/2,9 mg a prezentat o expunere la buprenorfină echivalentă cu buprenorfină/naloxonă 16/4 mg ($2 \times 8/2$ mg), administrată sub formă de comprimate sublinguale convenționale; cu toate acestea, Zubsolv $2 \times 1,4/0,36$ mg a prezentat o expunere la buprenorfină cu 20% mai redusă față de buprenorfină/naloxonă $2 \times 2/0,5$ mg, administrată sub formă de comprimate sublinguale convenționale. Expunerea la naloxonă nu a fost mai crescută față de Zubsolv în cazul niciunui nivel dintre nivelurile de doză testate.

Buprenorfină

Absorbție

În cazul administrării pe cale orală, buprenorfina este supusă metabolizării de prim pasaj prin N-dezalchilare și glucuroconjugare la nivelul intestinului subțire și al ficatului. De aceea, utilizarea acestui medicament pe cale orală este inadecvată.

Există mici abateri ale parametrilor expunerii privind proporționalitatea cu doza a buprenorfinei, precum și abateri de la proporționalitatea compozițională strictă pentru formele farmaceutice cu cele trei concentrații mai scăzute (2,9/0,71, 1,4/0,36 și 0,7/0,18 mg) comparativ cu formele farmaceutice cu cele trei concentrații mai crescute. Prin urmare, nu trebuie utilizați multipli ai celor trei forme farmaceutice cu doze mai scăzute ale Zubsolv pentru a substitui niciuna dintre cele trei forme farmaceutice cu doze mai crescute ale Zubsolv.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 90 de minute de la administrarea sublinguală. Concentrațiile plasmatice de buprenorfină au crescut odată cu creșterea dozei sublinguale de buprenorfină/naloxonă. Atât C_{max} , cât și ASC ale buprenorfinei au crescut odată cu creșterea dozei, deși creșterea a fost mai mică decât proporțională cu doza.

Distribuție

Absorbția buprenorfinei este urmată de o fază de distribuție rapidă (timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție între 2 și 5 ore).

Buprenorfina este foarte lipofilă, ceea ce duce la penetrarea rapidă a barierei hematoencefalice. Buprenorfina este legată în proporție de aproximativ 96% de proteine, în principal de alfa și beta globulină.

Metabolizare

Buprenorfina este metabolizată în principal prin N-dealchilare de către CYP3A4 microsomal hepatic. Molecula mamă și metabolitul primar dealchilat, norbuprenorfina, sunt supuse ulterior glucuronidării. Norbuprenorfina se leagă de receptorii opioizi in vitro; cu toate acestea, nu se știe dacă norbuprenorfina contribuie la efectul global al buprenorfinei/naloxonei.

Eliminare

Eliminarea buprenorfinei este bi- sau tri-exponențială și prezintă un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal de 32 ore.

Buprenorfina este excretată în fecale (~70 %) prin excreția biliară a metaboliților glucuroconjugăți, restul (~30 %) fiind eliminată în urină.

Naloxonă

Absorbție

În urma administrării pe cale sublinguală a buprenorfinei/naloxonei, concentrațiile plasmatice de naloxonă sunt reduse și scad rapid. Concentrațiile plasmatice medii de vârf ale naloxonei au fost prea scăzute pentru a evalua proporționalitatea dozei. Nu s-a constatat că naloxona afectează farmacocinetica buprenorfinei.

Distribuție

Naloxona este legată în proporție de aproximativ 45% de proteine, în principal de albumină.

Metabolizare

Naloxona este metabolizată în ficat, în special prin glucuroconjugare, și se excretă în urină. Naloxona suferă o glucuronidare directă în naloxonă 3-glucuronidă, precum și o N-dealchilare și o reducere a grupei 6-oxo.

Eliminare

Naloxona este excretată în urină, cu un timp de înjumătățire mediu de eliminare din plasmă cuprins între 0,9 și 9 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt disponibile date referitoare la farmacocinetică de la pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Eliminarea pe cale renală deține un rol relativ minor (~30%) în eliminarea totală a buprenorfinei/naloxonei. Nu este necesară ajustarea dozei în raport cu funcția renală, însă se recomandă prudență în cazul administrării la subiecți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii buprenorfinei și naloxonei au fost evaluate într- un studiu efectuat după punerea pe piață.

Tabelul 2 rezumă rezultatele unui studiu clinic în care expunerea după administrarea unei doze unice de buprenorfină/naloxonă sub formă de comprimat sublingual a fost determinată la subiecți sănătoși și la subiecți cu insuficiență hepatică.

Tabelul 2: Efectul insuficienței hepatice asupra parametrilor de farmacocinetică ai buprenorfinei și naloxonei în urma administrării (modificare față de subiecții sănătoși)

Parametru farmacocinetic	Insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh) (n=9)	Insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) (n=8)	Insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (n=8)
Buprenorfină			
C _{max}	Creștere de 1,2 ori	Creștere de 1,1 ori	Creștere de 1,7 ori
ASC _{ultimă}	Similar cu grupul de control	Creștere de 1,6 ori	Creștere de 2,8 ori
Naloxonă			
C _{max}	Similar cu grupul de control	Creștere de 2,7 ori	Creștere de 11,3 ori
ASC _{ultimă}	Scădere de 0,2 ori	Creștere de 3,2 ori	Creștere de 14,0 ori

În mod global, expunerea plasmatică la buprenorfină a crescut de aproximativ 3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în timp ce expunerea plasmatică la naloxonă a crescut de 14 ori în cazul insuficienței hepatice severe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Combinăția de buprenorfină și naloxonă a fost investigată în studii de toxicitate acută și după doze repetate (până la 90 zile la șobolani), la animale. Nu s-a observat nicio amplificare sinergică a efectelor toxice. Reacțiile adverse au fost cauzate de activitatea farmacologică cunoscută a substanțelor cu efect agonist și/sau antagonist pentru opioide.

Asocierea (4:1) de clorhidrat de buprenorfină și clorhidrat de naloxonă nu a avut niciun efect mutagen într-un test de mutații bacteriene (testul Ames), și niciun efect clastogenic într-un test citogenetic *in vitro* pe limfocite umane sau într-un test intravenos pe micronuclei la șobolani.

Studiile asupra funcției de reproducere pentru administrarea pe cale orală de buprenorfină: naloxonă (raport 1:1) au evidențiat apariția embrioletalității la șobolani, în prezența toxicității materne la toate dozele. Cea mai mică doză studiată a reprezentat expuneri multiple de 1x pentru buprenorfină și de 5x pentru naloxonă, față de doza terapeutică maximă la om, calculată în mg/m². Nu s-au observat efecte toxice asupra dezvoltării la iepuri la doze materne toxice. Mai mult, nu au fost înregistrate efecte teratogene nici la șobolani, nici la iepuri. Nu s-a efectuat un studiu peri-postnatal cu buprenorfină/naloxonă; totuși, administrarea pe cale orală de doze mari de buprenorfină la femele pe parcursul gestației și alăptării a dus la dificultăți de parturiție (posibil ca urmare a efectului sedativ al buprenorfinei), la o mortalitate neonatală crescută și la o ușoară întârziere în ceea ce privește dezvoltarea anumitor funcții neurologice (reflexul de redresare pe suprafață și reflexul de tresărire) la șobolanii nou-născuți.

Administrarea de buprenorfină/naloxonă în dieta șobolanilor, în doză de 500 ppm sau mai mare, a determinat o reducere a fertilității, evidențiată prin scăderea ratelor de concepție la femele. O doză de 100 ppm în dietă (expunerea la buprenorfină fiind estimată la aproximativ 2,4x față de o doză la om de 17,2 mg de buprenorfină/naloxonă pe baza ASC, concentrațiile plasmatice de naloxonă fiind sub limita de detecție la șobolani) nu a prezentat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor.

A fost efectuat un studiu de carcinogenitate la șobolani cu buprenorfină/naloxonă în doze de 7, 30 și 120 mg/kg și zi, cu expunere estimată ca fiind multiplu de 3 până la 75 de ori față de o doză umană sublinguală zilnică echivalentă cu Zubsolv de 11,4 mg de buprenorfină, calculată în mg/m². În toate grupurile de doze au fost observate creșteri semnificative statistic ale incidenței adenoamelor benigne ale celulelor interstițiale testiculare (celule Leydig).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Acid citric (E 330)
Citrat de sodiu (E 331)
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Sucraloză
Levomentol
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearilfumarat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

0,7 mg/0,18 mg

2 ani

1,4 mg/0,36 mg

4 ani

2,9 mg/0,71 mg

3 ani

5,7 mg/1,4 mg

4 ani

8,6 mg/2,1 mg

4 ani

11,4 mg/2,9 mg

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-OPA- Al- PVC/Al-PET-hartie cu închidere securizată pentru copii.
Dimensiuni de ambalaj cu 7, 28 sau 30 de comprimate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017
Data ultimei reînnoiri: 27 iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 0,7 mg / 0,18 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 0,7 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,18 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat sublingual

7 comprimate sublinguale
28 de comprimate sublinguale
30 de comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A nu se înghiți.
A se ține comprimatul sub limbă până la dizolvarea acestuia.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1233/001 - 30 de comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/007 - 7 comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/008 - 28 de comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 0,7 mg / 0,18 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pliați aici
Rupeți aici

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 1,4 mg / 0,36 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 1,4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,36 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat sublingual

7 comprimate sublinguale
28 de comprimate sublinguale
30 de comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A nu se înghiți.
A se ține comprimatul sub limbă până la dizolvarea acestuia.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1233/002 - 30 de comprimate sublinguale
EU/1/17/1233/009 - 7 comprimate sublinguale
EU/1/17/1233/010 - 28 de comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 1,4 mg / 0,36 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pliați aici
Rupeți aici

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 2,9 mg / 0,71 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 2,9 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,71 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat sublingual

7 comprimate sublinguale
28 de comprimate sublinguale
30 de comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A nu se înghiți.
A se ține comprimatul sub limbă până la dizolvarea acestuia.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1233/003 - 30 de comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/011 - 7 comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/012 - 28 de comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 2,9 mg / 0,71 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pliați aici
Rupeți aici

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 5,7 mg / 1,4 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 5,7 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 1,4 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat sublingual

7 comprimate sublinguale
28 de comprimate sublinguale
30 de comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A nu se înghiți.
A se ține comprimatul sub limbă până la dizolvarea acestuia.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1233/004 - 30 de comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/013 - 7 comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/014 - 28 de comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 5,7 mg / 1,4 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pliați aici
Rupeți aici

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 8,6 mg / 2,1 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 8,6 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2,1 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat sublingual

7 comprimate sublinguale
28 de comprimate sublinguale
30 de comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A nu se înghiți.
A se ține comprimatul sub limbă până la dizolvarea acestuia.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1233/005 - 30 de comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/015 - 7 comprimate sublinguale

EU/1/17/1233/016 - 28 de comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 8,6 mg / 2,1 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pliați aici
Rupeți aici

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 11,4 mg / 2,9 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține buprenorfină 11,4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2,9 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat sublingual

7 comprimate sublinguale
28 de comprimate sublinguale
30 de comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
A nu se înghiți.
A se ține comprimatul sub limbă până la dizolvarea acestuia.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Zubsolv nu poate fi schimbat cu alte medicamente pe bază de buprenorfină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1233/006 - 30 de comprimate sublinguale
EU/1/17/1233/017 - 7 comprimate sublinguale
EU/1/17/1233/018 - 28 de comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

AMBALAJ CU 7, 28 și 30 COMPRIMATE CU O CONCENTRAȚIE DE 11,4 mg / 2,9 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pliați aici
Rupeți aici

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimate sublinguale
Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimate sublinguale
Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimate sublinguale
Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimate sublinguale
Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimate sublinguale
Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimate sublinguale
buprenorfină/naloxonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zubsolv și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zubsolv
3. Cum să luați Zubsolv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zubsolv
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zubsolv și pentru ce se utilizează

Zubsolv conține substanțele active buprenorfină și naloxonă. Zubsolv se utilizează pentru tratarea dependenței de substanțe opioide (narcotice), cum sunt heroina sau morfina, la dependenții de substanțe care sunt de acord să fie tratați pentru dependența lor. Zubsolv este utilizat la adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani, care primesc și asistență medicală, socială și psihologică.

Cum funcționează Zubsolv

Comprimatul conține buprenorfină, care este responsabilă pentru tratamentul dependenței de opioide (narcotice). Aceasta conține și naloxonă, utilizată pentru descurajarea abuzului de medicament pe cale intravenoasă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zubsolv

Nu luați Zubsolv:

- dacă sunteți alergic la buprenorfină, naloxonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți **probleme grave cu respirația**
- dacă aveți **probleme grave cu ficatul**
- dacă aveți intoxicație alcoolică sau dacă aveți tremur, transpirații, anxietate, stare de confuzie sau halucinații cauzate de alcool
- dacă luați naltrexonă sau nalmefenă pentru tratamentul dependenței de alcool sau opioide

Atenționări și precauții

- **Utilizarea necorespunzătoare, abuzul și deturnarea**

Pot apărea cazuri grave de infecții cu rezultat potențial letal în cazul în care Zubsolv este utilizat în mod necorespunzător, prin administrare intravenoasă.

Acest medicament poate fi o țintă pentru persoanele care fac abuz de medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală și trebuie păstrat într-un loc sigur pentru a-l proteja de furt (vezi pct. 5). Nu dați acest medicament niciunei alte persoane. Acesta poate duce la deces sau le poate dăuna în alt fel.

- **Probleme respiratorii** (vezi și punctul „Nu luați Zubsolv” de mai sus)

Unele persoane au decedat din cauza insuficienței respiratorii (incapacitatea de a respira), deoarece au utilizat în mod necorespunzător acest medicament sau l-au luat în asociere cu alte substanțe depresante ale sistemului nervos central, cum sunt alcoolul, benzodiazepinele (tranchilizantele) sau alte opioide.

Acest medicament trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu probleme respiratorii preexistente

Acest medicament poate provoca detresă respiratorie severă (capacitate redusă de a respira), posibil letală, la copii și la persoane fără dependență de opioide care îl iau accidental sau deliberat.

- **Somnolență**

Acest medicament poate provoca somnolență, în special dacă este luat împreună cu alcool sau alte substanțe depresante ale sistemului nervos central (cum ar fi tranchilizante, sedative sau hipnotice).

- **Dependență**

Acest medicament poate crea dependență.

- **Afectarea ficatului**

A fost raportată afectarea ficatului după administrarea de buprenorfină/naloxonă, în special dacă medicamentul este utilizat necorespunzător. Aceasta ar putea fi de asemenea datorată infecțiilor virale (hepatită cronică C), abuzului de alcool, anorexiei sau utilizării altor medicamente cu capacitatea de a vă afecta ficatul (vezi pct. 4). Pot fi efectuate de către medicul dumneavoastră teste de sânge regulate pentru a vă monitoriza starea ficatului. **Înainte de a începe tratamentul cu Zubsolv, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme hepatice.**

- **Simptome de sevraj**

Acest medicament poate determina apariția simptomelor de sevraj dacă îl luați la mai puțin de șase ore după utilizarea unui opioid cu durată scurtă de acțiune (de exemplu morfină, heroină) sau la mai puțin de 24 de ore după utilizarea unui opioid cu durată lungă de acțiune, cum este metadona.

Zubsolv poate, de asemenea, cauza simptome de sevraj dacă încetați brusc să îl luați.

- **Tensiunea arterială**

Acest medicament poate determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale, făcându-vă să vă simțiți amețit dacă vă ridicați prea brusc în picioare după ce ați stat așezat sau întins.

- **Tulburări de respirație în somn**

Zubsolv poate provoca tulburări de respirație în somn, precum apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie în somn (un nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din pricina respirației dificile, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta poate lua în considerare reducerea dozei.

- **Copii și adolescenți**

Este posibil să fiți monitorizat mai atent de către medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta sub 18

ani. Acest medicament nu trebuie luat de persoane cu vârsta sub 15 ani.

- **Diagnosticarea altor afecțiuni medicale neasociate**

Acest medicament poate masca simptomele de durere ce pot ajuta la diagnosticarea unor boli. Nu uitați să-i comunicați medicului dumneavoastră că luați acest medicament.

Înainte să luați Zubsolv, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți depresie sau alte afecțiuni care sunt tratate cu antidepresive. Utilizarea acestor medicamente împreună cu Zubsolv poate duce la sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi „Zubsolv împreună cu alte medicamente”)
- aveți probleme cu rinichii
- ați avut recent un traumatism la cap sau o boală cerebrală
- aveți tensiune arterială scăzută, prostata mărită sau dificultăți de eliminare a urinei, din cauza îngustării uretrei
- aveți glandă tiroidă mai puțin activă, ceea ce poate determina oboseală sau creștere în greutate
- glanda suprarenală nu funcționează bine (de exemplu, boală Addison)
- aveți probleme la nivelul tractului biliar (de exemplu, la nivelul vezicii biliare, al tractului biliar)
- sunteți vârstnic
- sunteți debilitat

Zubsolv împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot intensifica reacțiile adverse medicamente de Zubsolv și uneori pot produce reacții foarte grave. În timpul administrării Zubsolv nu luați alte medicamente fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, în special:

- antidepresive, de exemplu **moclobemidă, tranilcipromină, citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, doxepină sau trimipramină**. Aceste medicamente pot interacționa cu Zubsolv și puteți avea simptome cum sunt contracții musculare involuntare, ritmice, inclusiv ale mușchilor care controlează mișcările ochilor, agitație, halucinații, comă, transpirație excesivă, tremurături, exagerare a reflexelor, creștere a tensiunii musculare, temperatură corporală peste 38 °C. Adresați-vă medicului dumneavoastră când aveți astfel de simptome.
- **Naltrexonă și nalmefenă** (medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor de dependență), deoarece acestea pot împiedica apariția efectelor terapeutice ale Zubsolv. Acestea nu trebuie luate în același timp cu tratamentul cu Zubsolv deoarece puteți prezenta un debut brusc al unor simptome de sevraj prelungite și intense.
- **Benzodiazepine** (utilizate pentru tratarea anxietății sau a tulburărilor de somn) cum ar fi diazepam, temazepam, alprazolam. Utilizarea Zubsolv concomitent cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, determină creșterea riscului de somnolență, dificultăți de respirație (deprimare respiratorie), comă și poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie luată în considerare numai atunci când nu sunt posibile alte opțiuni de tratament. Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Zubsolv împreună cu medicamente sedative, doza și durata tratamentului concomitent trebuie limitate de către medicul dumneavoastră. Vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să urmați cu strictețe recomandarea medicului privind doza. Poate fi util să informați prietenii sau rudele pentru ca aceștia să cunoască semnele și simptomele de mai sus. Contactați-l pe medicul dumneavoastră atunci când manifestați astfel de simptome.
- Gabapentină sau pregabalină pentru tratarea epilepsiei sau a durerii datorate afectării fibrelor nervoase (durere neuropatică).
- **Alte medicamente care vă pot provoca somnolență**, utilizate pentru tratarea unor boli precum anxietatea, insomnia, convulsiile/crizele epileptice, durerea și alte tulburări mintale. Aceste tipuri de medicamente vă vor reduce gradul de vigilență, făcând dificilă conducerea

de vehicule și folosirea de utilaje. Acestea pot produce, de asemenea, depresia sistemului nervos central, fapt foarte grav. În continuare prezentăm o listă de exemple ale acestor tipuri de medicamente:

- alte medicamente care conțin opioide cum ar fi metadona, anumite analgezice și medicamente de suprimare a tusei
- unele antidepresante (utilizate pentru tratamentul depresiei), cum ar fi izocarboxazida, fenelzina, selegelina, tranilcipromina, valproatul și inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO) pot amplifica efectele acestui medicament
- antagoniștii sedativi ai receptorilor H₁ (utilizați pentru tratarea reacțiilor alergice), cum sunt difenhidramina și clorfenamina
- barbituricele (utilizate pentru a produce somn sau sedare), cum sunt fenobarbitalul, secobarbitalul
- tranchilizantele (utilizate pentru a produce somn sau sedare), cum este cloralhidratul
- clonidina (utilizată în tratarea tensiunii arteriale ridicate) și medicamentele asociate pot accentua efectele acestui medicament
- antiretroviralele (utilizate pentru a trata HIV), cum sunt ritonavirul, nelfinavirul, indinavirul, pot amplifica efectele acestui medicament
- unii agenți antifungici (utilizați pentru a trata infecțiile fungice) cum sunt ketoconazolul, itraconazolul și anumite antibiotice, pot prelungi efectele acestui medicament
- unele medicamente pot reduce efectul Zubsolv. Acestea includ medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei (cum sunt carbamazepina și fenitoina) și medicamente utilizate pentru tratamentul tuberculozei (rifampicina)

Zubsolv împreună cu alimente, băuturi și alcool

Alcoolul poate amplifica somnolența și poate crește riscul de insuficiență respiratorie dacă este luat împreună cu Zubsolv. **Nu luați Zubsolv împreună cu alcool.** Nu înghițiți și nu consumați niciun fel de alimente sau băuturi până când comprimatul nu este complet dizolvat.

Sarcina și alăptarea

Nu se cunosc riscurile utilizării Zubsolv la femeile gravide. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul dumneavoastră trebuie continuat cu un medicament alternativ.

Atunci când sunt administrate în timpul sarcinii, în special în sarcinile avansate, medicamentele de tipul Zubsolv pot produce simptome de sevraj, inclusiv probleme de respirație ale copilului nou-născut. Acestea pot apărea la câteva zile după naștere.

Nu alăptați în timp ce luați acest medicament, deoarece Zubsolv trece în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zubsolv poate provoca somnolență, amețeli sau vă poate afecta gândirea. Aceasta poate apărea mai frecvent în primele săptămâni de tratament, când doza este modificată, însă se poate întâmpla și în cazul în care consumați alcool sau luați alte medicamente sedative în timp ce luați Zubsolv. Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și unelte și nu efectuați activități periculoase până când nu constatați în ce mod vă afectează acest medicament.

Zubsolv conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Zubsolv

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu

medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul dumneavoastră este prescris și monitorizat de medici care au experiență în tratarea dependenței de medicamente.

Medicul dumneavoastră va stabili care este cea mai potrivită doză pentru dumneavoastră. Pe parcursul tratamentului medicul vă poate ajusta doza, în funcție de răspunsul dumneavoastră.

Începerea tratamentului

Doza inițială recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta peste 15 ani este de:

- un comprimat de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg în fiecare zi sau
- un comprimat de Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg în fiecare zi

Poate fi administrat suplimentar un comprimat de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sau 2,9 mg/0,71 mg în Ziua 1, în funcție de necesitățile dumneavoastră.

Sunt disponibile și alte concentrații pentru utilizarea de către medicul dumneavoastră, care va decide care este cel mai bun tratament pentru dumneavoastră. Acest lucru poate implica administrarea unei asocieri de diferite concentrații, însă doza dumneavoastră zilnică trebuie să nu depășească 17,2 mg de buprenorfină.

Înainte de a lua prima doză de Zubsolv trebuie să manifestați semne evidente de sevraj. O evaluare efectuată de către medic a gradului în care sunteți pregătit pentru tratament va ajuta la stabilirea momentului administrării primei doze de Zubsolv.

- Începerea tratamentului cu Zubsolv în timp ce sunteți dependent de heroină:
Dacă sunteți dependent de heroină sau opioide cu durată scurtă de acțiune, prima doză de Zubsolv trebuie luată atunci când apar semne de sevraj, însă nu mai devreme de 6 ore de la momentul la care ați utilizat ultima dată opioide.
- Începerea tratamentului cu Zubsolv în timp ce sunteți dependent de metadonă:
Dacă luați metadonă sau un opioid cu durată lungă de acțiune, doza de metadonă trebuie în mod ideal redusă la mai puțin de 30 mg/zi înainte de a începe terapia cu Zubsolv. Prima doză de Zubsolv trebuie luată atunci când apar semne de sevraj, însă nu mai devreme de 24 ore de la momentul la care ați utilizat ultima dată metadonă.

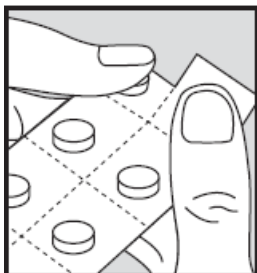
Administrarea Zubsolv

- Luați doza o dată pe zi sau după cum v-a indicat medicul dumneavoastră, așezând comprimatele sub limbă.
- Scoateți comprimatul după cum se descrie mai jos. Deschideți blisterul numai imediat înainte de a lua doza. Nu-l deschideți niciodată în avans, deoarece comprimatul este sensibil la umezeală
- Puneți comprimatele sub limbă
- Țineți comprimatele sub limbă până când se dizolvă complet
- Nu mestecați și nu înghițiți comprimatele, deoarece medicamentul nu își va face efectul și pot apărea simptome de sevraj
- Nu consumați niciun fel de alimente sau băuturi până când comprimatele nu se dizolvă complet. Cu toate că puteți observa că comprimatul se dezintegrează în cea mai mare parte în 40 secunde, poate dura până la 5-10 minute ca întregul comprimat să dispară din gură

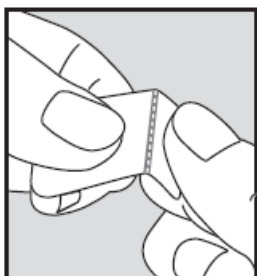
Cum să scoateți comprimatul din blister



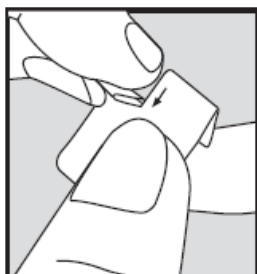
1. Nu împingeți comprimatul prin folie.



2. Scoateți doar o secțiune din ambalajul blister, rupând-o de-a lungul liniei perforate.



3. Pliăți pachetul pe linia punctată.



4. Rupeți urmând direcția săgeții. Dacă blisterul este deteriorat, aruncați comprimatul.

Ajustarea dozei și terapia de întreținere

Medicul dumneavoastră vă poate crește doza de Zubsolv, în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul Zubsolv este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Doza zilnică maximă este de 17,2 mg

După o perioadă de tratament efectuat cu succes, puteți conveni cu medicul dumneavoastră să reduceți doza în mod treptat la o doză de întreținere mai mică.

Încetarea tratamentului

Nu modificați tratamentul în niciun fel și nu încetați tratamentul fără permisiunea medicului care vă tratează.

În funcție de starea dumneavoastră, doza de Zubsolv poate fi redusă în continuare, sub supraveghere medicală atentă, în cele din urmă putând fi oprită definitiv.

Dacă luați mai mult Zubsolv decât trebuie

Dacă dumneavoastră luați sau altcineva ia prea mult din acest medicament, trebuie să mergeți sau să

fiți dus imediat la un centru sau spital de urgență pentru a primi tratament, deoarece **supradoza** de Zubsolv poate produce probleme respiratorii grave și care pun viața în pericol.

Simptomele supradozajului pot include respirație mai lentă și mai slabă față de normal, somnolență mai mare față de normal, reducerea dimensiunii pupilelor, scăderea tensiunii arteriale, stare de rău, vărsături și/sau vorbire neclară.

Dacă uitați să luați Zubsolv

Dacă uitați să luați o doză, spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă încetați să luați Zubsolv

Nu modificați tratamentul în niciun fel și nu încetați tratamentul fără permisiunea medicului care vă tratează. **Oprirea bruscă a tratamentului poate provoca simptome de sevraj.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau solicitați asistență medicală de urgență dacă prezentați reacții adverse grave, cum ar fi:

- umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului, care poate provoca dificultăți de înghițire sau respirație, urticarie severă/erupție similară urticării. Acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice care poate pune viața în pericol
- senzație de somnolență și lipsă de coordonare, vedere încețoșată, vorbire neclară, incapacitatea de a gândi eficient sau clar, sau respirația devine mult mai lentă decât în mod normal pentru dumneavoastră
- oboseală severă, mâncărimi însoțite de îngălbenirea pielii sau a ochilor. Acestea ar putea fi simptome ale unei afectări a ficatului
- vedeți sau auziți lucruri ireale (halucinații)

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- insomnie (incapacitatea de a dormi)
- durere de cap
- constipație, greață
- transpirații excesive
- sindrom de sevraj la substanță

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- simptome similare gripei, infecție, dureri în gât și durere la înghițire, secreții nazale
- anxietate, depresie, scădere a dorinței sexuale, nervozitate, gânduri anormale
- migrene, amețeală, leșin, creștere a tensiunii musculare, furnicături, somnolență
- creștere a lăcrimării (plâns) sau tulburări lacrimare, vedere încețoșată
- creștere a tensiunii arteriale, înroșire a feței
- agravare a tusei
- durere abdominală, probleme la stomac sau alte senzații de disconfort la nivelul stomacului, diaree, gaze la nivelul abdomenului, vărsături
- erupție pe piele, mâncărimi, urticarie
- durere la nivelul spatelui, durere articulară, durere musculară, crampe la nivelul picioarelor (spasm muscular)
- anomalii ale urinei
- dificultăți de obținere sau menținere a unei erecții
- slăbiciune, durere în piept, frisoane, febră, stare generală de disconfort, durere, umflare (la

- nivelul mâinilor și picioarelor)
- rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice, scădere în greutate
- vătămare accidentală provocată de pierderea vigilenței sau coordonării

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- rezultate anormale ale analizelor de sânge, umflarea unor glande (ganglioni)
- vise anormale, agitație, pierderea interesului, depersonalizare (nu vă simțiți dumneavoastră înșivă), dependență de medicament, stare de bine exagerată, sentimente de ostilitate
- amnezie (tulburări de memorie), convulsii (crize convulsive), tulburări de vorbire, tremur
- inflamație sau infecție oculară, reducerea dimensiunii pupilelor
- bătăi rapide sau lente ale inimii, infarct miocardic (atac de cord), palpitații, constricție toracică
- tensiune arterială scăzută
- astm bronșic, lipsă de aer, căscat
- durere și iritații la nivelul gurii, modificări de culoare ale limbii
- acnee, cădere a părului, uscăciune sau exfoliere a pielii, noduli la nivelul pielii
- inflamație a articulațiilor
- proteine în urină, infecție de tract urinar, dificultăți de urinare, urinare dureroasă sau dificilă, sânge în urină, pietre la rinichi
- probleme menstruale sau vaginale, ejaculare anormală
- sensibilitate la căldură sau frig
- insolație
- activitate musculară excesivă

pierderea poftei de mâncare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- respirație lentă sau dificilă
- carii dentare
- leziuni hepatice cu sau fără icter
- halucinații
- umflarea feței și a gâtului sau reacții alergice care pun viața în pericol scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare din poziție așezat sau întins
- sindrom brusc de sevraj provocat de luarea medicamentului prea curând după utilizarea de opioide ilegale,
- sindrom de sevraj al nou-născutului la substanță

Utilizarea neadecvată a acestui medicament prin injectare poate provoca simptome de sevraj, infecții,

alte reacții pe piele și probleme potențial grave la ficat (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V***. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zubsolv

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor și a altor **persoane din casă. Poate provoca vătămări grave, și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament accidental sau intenționat fără să le fi fost prescris.**

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Zubsolv poate fi o țintă pentru persoanele care fac abuz de medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală. Păstrați acest medicament într-un loc sigur pentru a-l proteja împotriva furtului.

Păstrați blisterul în siguranță.

Nu deschideți niciodată blisterul în avans.

Nu luați acest medicament în prezența copiilor.

În cazul ingestiei accidentale sau al suspiciunii de ingestie trebuie contactată imediat o unitate de primiri urgențe.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zubsolv

Substanțele active sunt buprenorfină și naloxonă.

Fiecare comprimat sublingual de 0,7 mg/0,18 mg conține buprenorfină 0,7 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,18 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Fiecare comprimat sublingual de 1,4 mg/0,36 mg conține buprenorfină 1,4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,36 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Fiecare comprimat sublingual de 2,9 mg/0,71 mg conține buprenorfină 2,9 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 0,71 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Fiecare comprimat sublingual de 5,7 mg/1,4 mg conține buprenorfină 5,7 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 1,4 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Fiecare comprimat sublingual de 8,6 mg/2,1 mg conține buprenorfină 8,6 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2,1 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Fiecare comprimat sublingual de 11,4 mg/2,9 mg conține buprenorfină 11,4 mg (sub formă de clorhidrat) și naloxonă 2,9 mg (sub formă de clorhidrat dihidrat).

Celelalte componente sunt manitol, acid citric, citrat de sodiu, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, sucraloză, levomentol, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearilfumarat de sodiu (vezi pct. 2, „Zubsolv conține sodiu”).

Cum arată Zubsolv și conținutul ambalajului

Zubsolv este disponibil în șase concentrații diferite, diferențiate după formă și marcaj:

Concentrația comprimatului Zubsolv (buprenorfină/naloxonă)	Descrierea comprimatului Zubsolv	Marcajul comprimatului Zubsolv	Aspect
0,7 mg/0,18 mg	Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de formă ovală, cu lungimea de 6,8 mm și	„7” pe o față	

1,4 mg/0,36 mg	Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de formă triunghiulară, cu baza de 7,2 mm și înălțimea de	„1.4” pe o față	
2,9 mg/0,71 mg	Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de forma literei D, cu înălțimea de 7,3 mm și	„2.9” pe o față	
5,7 mg/1,4 mg	Comprimat de culoare albă până la aproape albă, de formă rotundă, cu	„5.7” pe o față	
8,6 mg/2,1 mg	Comprimat de culoare albă până la aproape albă, cu formă de romb, cu lungimea de 9,5 mm și	„8.6” pe o față	
11,4 mg/2,9 mg	Comprimat de culoare albă până la aproape albă, cu formă de capsulă, cu lungimea de 10,3 mm și lățimea de 8,2 mm	„11.4” pe o față	

Zubsolv este disponibil în blistere cu 7, 28 sau 30 comprimate sublinguale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Suedia

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru buprenorfină/naloxonă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la interacțiunea dintre opioide și gabapentinoizi, provenite din literatura de specialitate, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil și luând în considerare atenționările existente în informațiile referitoare la medicament ale altor medicamente care conțin opoide, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină/naloxonă și interacțiunea cu gabapentinoizii reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin buprenorfină/naloxonă trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile cu privire la cariile dentare, provenite din literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină/naloxonă și cariile dentare reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin buprenorfină/naloxonă trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile cu privire la intoxicația la copii și adolescenți și rezultatele letale, provenite din literatura de specialitate și raportările spontane, și având în vedere existența unui mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între buprenorfină/naloxonă și intoxicația la copii și adolescenți și rezultatele letale reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că prospectul medicamentelor care conțin buprenorfină/naloxonă trebuie modificat în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru buprenorfină/naloxonă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin buprenorfină/naloxonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.