

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna sublingvální tableta 0,7 mg/0,18 mg obsahuje buprenorphinum 0,7 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,18 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

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

Jedna sublingvální tableta 1,4 mg/0,36 mg obsahuje buprenorphinum 1,4 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,36 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

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

Jedna sublingvální tableta 2,9 mg/0,71 mg obsahuje buprenorphinum 2,9 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,71 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

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

Jedna sublingvální tableta 5,7 mg/1,4 mg obsahuje buprenorphinum 5,7 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 1,4 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

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

Jedna sublingvální tableta 8,6 mg/2,1 mg obsahuje buprenorphinum 8,6 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 2,1 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

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

Jedna sublingvální tableta 11,4 mg/2,9 mg obsahuje buprenorphinum 11,4 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 2,9 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

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

Bílé až bělavé oválné tablety o délce 6,8 mm a šířce 4,0 mm, s vyraženým označením „7“ na jedné straně.

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

Bílé až bělavé trojúhelníkové tablety o straně 7,2 mm a výšce 6,9 mm, s vyraženým označením „1.4“ na jedné straně.

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

Bílé až bělavé tablety ve tvaru D o výšce 7,3 mm a šířce 5,65 mm, s vyraženým označením „2.9“ na jedné straně.

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

Bílé až bělavé, kulaté tablety o průměru 7 mm s vyraženým označením „5.7“ na jedné straně.

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

Bílé až bělavé tablety ve tvaru kosočtverce o délce 9,5 mm a šířce 8,2 mm, s vyraženým označením „8.6“ na jedné straně.

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

Bílé až bělavé tablety ve tvaru tobolky o délce 10,3 mm a šířce 8,2 mm, s vyraženým označením „11.4“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Účelem složky naloxon je zabránit nesprávnému intravenóznímu použití. Přípravek Zubsolv je indikován pro dospělé a dospívající starší 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou závislosti na opioidech/ léčbou abúzu opioidů.

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný za jiné přípravky s buprenorfinem, jelikož jiné přípravky s buprenorfinem mají odlišnou biologickou dostupnost. Dávka v mg se proto může u různých přípravků lišit. Po stanovení vhodné dávky konkrétního přípravku s buprenorfinem pro pacienta se tento přípravek nemá zaměňovat za jiné přípravky.

Při převádění pacienta mezi různými přípravky obsahujícími buprenorfin nebo buprenorfin a naloxon mohou být nutné úpravy dávkování vzhledem k potenciálním rozdílům biologické dostupnosti (viz body 4.4 a 5.2).

Násobky tří nejnižších dávek přípravku Zubsolv jako substituce za složení libovolné ze tří vyšších dávek (například v případech, kdy je složení s vyššími dávkami dočasně nedostupné) se nedoporučují (viz bod 5.2).

Opatření před zahájením léčby

Před zahájením léčby má být stanoven typ závislosti na opioidech (tj. dlouhodobě nebo krátkodobě působící opioid), doba od posledního užití opioidu a stupeň závislosti na opioidu). Pro zabránění

vzniku abstinenciho syndromu má být provedena indukce kombinací buprenorfin/naloxon nebo buprenorfinu, pouze když jsou zřejmé objektivní a jasné známky abstinenciho syndromu (jak ukazuje např. skóre značící nízký až střední odvykací stav na validované stupnici odvykacích stavů Clinical Opioid Withdrawal Scale; COWS).

- U pacientů závislých na heroinu nebo krátkodobě působících opioidech musí být první dávka kombinace buprenorfin/naloxon užitá tehdy, když se objeví známky abstinenciho syndromu, ale ne méně než 6 hodin po posledním užití dávky opioidu.
- U pacientů užívajících methadon musí být dávka methadonu před zahájením léčby kombinací buprenorfin/naloxon snížena na maximálně 30 mg/den. Při zahájení léčby kombinací buprenorfin/naloxon má být zvážen dlouhý biologický poločas methadonu. První dávka kombinace buprenorfin/naloxon má být užitá pouze v případě, když se objeví známky abstinenciho syndromu, ale ne méně než 24 hodin po posledním užití methadonu. Buprenorfin může u pacientů závislých na methadonu vyvolat abstinenci příznaky.

Dávkování

Zahájení léčby (indukce)

Doporučená zahajovací dávka u dospělých a dospívajících nad 15 let je dávka přípravku Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nebo 2,9 mg/0,71 mg denně. Další dávka přípravku Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nebo 2,9 mg/0,71 mg může být podána první den v závislosti na individuálních potřebách pacienta. Během zahájení léčby se doporučuje každodenní dohled při podávání dávky pro zajištění správného sublingválního umístění tablety a pro sledování odpovědi pacienta na léčbu jako návod pro účinnou titraci dávky podle klinického účinku.

Stabilizace dávkování a udržovací léčba

Po zahájení léčby 1. den musí být pacient rychle stabilizovaný na adekvátní udržovací dávce titrací, aby se dosáhlo dávky, která udrží pacienta v léčbě a potlačí abstinenci účinky opioidů a která seřídí opakovaným hodnocením klinického a psychického stavu pacienta. Maximální jednotlivá denní dávka nemá překročit 17,2 mg buprenorfinu (např. podávaná jako 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg nebo 3 x 5,7 mg).

Během udržovací léčby může být nutné pravidelně stabilizovat pacienta na nové udržovací dávce v reakci na měnící se potřeby pacienta.

Přípravek o síle 0,7 mg/0,18 mg je určen k jemnému doladění dávky pro pacienty, zejména během postupného snižování dávky a v případě problémů se snášenlivostí během titrace.

Lékaři mají upřednostňovat při předepisování režim jedné tablety jednou denně, pokud to bude možné, aby se minimalizovalo riziko zneužití.

Nižší než denní dávkování

Po dosažení uspokojivé stabilizace může být frekvence podávání přípravku Zubsolv snížena na dvojnásobnou individuálně titrovanou denní dávku podávanou obden. U některých pacientů může být frekvence podávání po dosažení úspěšné stabilizace snížena na podávání 3krát týdně (například v pondělí, středu a pátek). Pondělní a středeční dávka má být dvojnásobná, než je jednotlivě titrovaná denní dávka, a páteční dávka má být trojnásobná, než je jednotlivě titrovaná denní dávka bez podání dávky v intervenčních dnech. Avšak dávka podaná v jednom dni nesmí překročit 17,2 mg buprenorfinu. Pro pacienty vyžadující titrovanou denní dávku > 5,7 mg buprenorfinu/den nemusí být tento režim vhodný.

Ukončení léčby

Po dosažení uspokojivé stabilizace, a pokud pacient souhlasí, může být dávka postupně redukována na nižší udržovací dávku; v některých příznivých případech může být léčba přerušena. Skutečnost, že sublingvální tablety jsou k dispozici v šesti různých silách tablety, umožňuje individuální dávkování a

titraci snižováním dávek. Po ukončení léčby mají být pacienti sledováni vzhledem k potenciálnímu riziku relapsu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost kombinace buprenorfin/naloxon u starších pacientů nad 65 let nebyla stanovena. Není možné doporučit žádné dávkování.

Porucha funkce jater

Protože farmakokinetika kombinace buprenorfin/naloxon může být změněna u pacientů s poruchou funkce jater, jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater doporučeny nižší zahajovací dávky a pečlivá titrace dávkování (viz bod 5.2). Kombinace buprenorfin/naloxon je kontraindikována u pacientů se těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování kombinace buprenorfin/naloxon není nutná u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace buprenorfin/naloxon u dětí do 15 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Lékaři musí varovat pacienty, že sublingvální podání je jedinou účinnou a bezpečnou cestou podání tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4). Tableta má být vložena pod jazyk, kde se nechá úplně rozpustit. Pacienti nemají polykat nebo konzumovat jídlo nebo nápoje, dokud se tableta úplně nerozpustí.

Přípravek Zubsolv se obvykle rozpadne do 40 sekund, ale může to trvat 5 až 10 minut, než pacient bude cítit úplné zmizení tablety z úst.

Pokud se vyžaduje více než jedna tableta, mohou být užity všechny najednou nebo ve dvou rozdělených dávkách; druhá dávka se užívá ihned po rozpuštění první dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná respirační insuficience.

Těžká porucha funkce jater.

Akutní alkoholismus nebo delirium tremens.

Současné podávání antagonistů opioidů (naltrexon, nalmefen) k léčbě závislosti na alkoholu nebo opioidech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nesprávné použití, zneužití a nevhodné použití

Buprenorfin může být nesprávně použit, zneužit podobným způsobem jako opioidy, legálně nebo nelegálně. Určitá rizika nesprávného použití a zneužití zahrnují předávkování, rozšíření virových nebo lokalizovaných a systémových infekcí přenášených krevní cestou, respirační depresi a poškození jater. Nesprávné použití buprenorfinu jinou osobou než pacientem, který jej potřebuje, představuje další riziko nových jedinců se závislostí na drogách užívajících buprenorfin jako primární zneužívanou drogu a může se vyskytnout, pokud je léčivý přípravek distribuován pro nelegální použití přímo nebo pacientem nebo pokud není léčivý přípravek zabezpečen proti krádeži.

Suboptimální léčba kombinací buprenorfin/naloxon může podpořit nesprávné používání léčivého přípravku pacientem, což může vést k předávkování nebo vysazení léčby. Pacient, který je poddávkován kombinací buprenorfin/naloxon, může v reakci na nekontrolované abstinenci příznaky pokračovat v jejich samoléčbě pomocí opioidů, alkoholu nebo dalších sedativ-hypnotik, jako jsou benzodiazepiny.

Pro minimalizaci rizika nesprávného a nevhodného použití a zneužití by měla být přijata příslušná opatření při předepisování a výdeji buprenorfinu, jako je nepředepisování více balení v časně fázi léčby a návštěvy pro sledování pacienta s klinickým monitorováním, které je vhodné pro potřeby pacienta.

Kombinace buprenorfinu a naloxonu v přípravku Zubsolv je určena k zabránění nesprávného použití a zneužití buprenorfinu. Očekává se, že intravenózní nebo intranazální nesprávné použití přípravku Zubsolv bude méně pravděpodobné než u samotného buprenorfinu, protože naloxon v přípravku Zubsolv může vyvolat abstinenci příznaky u jedinců závislých na heroinu, methadonu nebo jiných opioidních agonistech.

Poruchy dýchání spojené se spánkem

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání spojené se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie spojené se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. Je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů u pacientů, u nichž se projevuje CSA.

Respirační deprese

Bylo hlášeno několik případů úmrtí v důsledku respirační deprese, zejména při podání buprenorfinu v kombinaci s benzodiazepiny (viz bod 4.5) nebo pokud nebyl buprenorfin užíván tak, jak je předepsáno. Úmrtí byla také hlášena v souvislosti se současným podáváním buprenorfinu a dalších tlumivých látek, jako jsou alkohol nebo jiné opioidy.

Pokud je buprenorfin podáván osobám bez závislosti na opioidech, které nemají vytvořenou toleranci na účinky opioidů, může dojít k potenciálně fatální respirační depresi.

Tento přípravek má být používán s opatrností u astmatu nebo respirační insuficience (např. chronické obstrukční plicní nemoci, cor pulmonale, snížené respirační rezervy, hypoxie, hyperkapnie, již existujícího útlu dýchání nebo kyfoslózy (zakřivení páteře vedoucího k potenciální dušnosti).

Kombinace buprenorfin/naloxon může v případě náhodného nebo úmyslného požití způsobit vážnou, možná fatální, respirační depresi u dětí a osob bez závislosti. Pacienti musí být upozorněni, aby blistr ukládali na bezpečné místo, nikdy jej neotvírali v předstihu a uchovávali mimo dosah dětí a dalších členů domácnosti, a také na to, aby tento přípravek neužívali před dětmi. V případě náhodného požití nebo při podezření na požití je třeba ihned kontaktovat pohotovost.

Deprese centrálního nervového systému (CNS)

Kombinace buprenorfin/naloxon může vyvolat ospalost, zvláště pokud je užívána v kombinaci s alkoholem nebo látkami tlumícími centrální nervový systém (jako jsou benzodiazepiny, trankvilizéry, sedativa nebo hypnotika) (viz bod 4.5 a 4.7).

Riziko souběžného používání sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky

Souběžné používání kombinace buprenorfin/naloxon a sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo obdobné léčivé přípravky může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je souběžné předepisování s těmito sedativy vyhrazeno pro pacienty, u nichž není možná alternativní léčba. Pokud dojde k rozhodnutí předepsat kombinaci buprenorfin/naloxon souběžně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku sedativ a délka léčby má být co nejkratší. Pacienty je nutné pečlivě sledovat ohledně známek a příznaků respirační deprese a sedace. V tomto ohledu se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto příznacích věděli (viz bod 4.5).

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání přípravku Zubsolv a dalších serotonergních látek, např. inhibitorů MAO, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklických antidepresiv, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky.

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Závislost

Buprenorfin je částečný agonista μ (mí)-opiátového receptoru a chronické podávání vyvolává závislost opioidního typu. Studie u zvířat a rovněž klinické zkušenosti prokázaly, že buprenorfin může vyvolat závislost, ale na nižší úrovni než plný agonista, např. morfin.

Náhlé vysazení léčby se nedoporučuje, protože může vést k abstinenčnímu syndromu, který může mít opožděný nástup.

Hepatitida a poruchy jaterních funkcí

Byly hlášeny případy akutního poškození jater u osob závislých na opioidech v klinických studiích a v postmarketingových hlášeních o nežádoucích účincích. Spektrum abnormalit se pohybovalo od přechodných asymptomatických zvýšení jaterních aminotransferáz až k případům hlášení selhání jater, nekrózy jater, hepatorenálního syndromu, hepatální encefalopatie a úmrtí. V mnoha případech může mít přítomné již existující mitochondriální poškození (genetické onemocnění, abnormality jaterních enzymů, infekce virem hepatitidy B nebo C, zneužívání alkoholu, anorexie, současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických léků) a pokračování v injekční aplikaci léčivého přípravku může mít kauzální nebo nápomocnou roli. Tyto výchozí faktory musí být zváženy před předepsáním a v průběhu léčby kombinací buprenorfin/naloxon. V případě podezření na případ jaterního poškození se vyžadují další biologická a etiologická vyšetření. Podle výsledků může být přípravek opatrně

vysazen tak, aby se předešlo abstinčním příznakům a opětovné drogové závislosti. Pokud se v léčbě pokračuje, je nutno pečlivě sledovat jaterní funkce.

Vznik abstinčního syndromu

Při zahájení léčby kombinací buprenorfin/naloxon si musí být lékař vědom částečného agonistického profilu buprenorfinu, který může urychlit vznik abstinčního syndromu u nemocných závislých na opioidech, zvláště je-li podáván za méně než 6 hodin po poslední dávce heroinu nebo jiného krátkodobě působícího opioidu nebo je-li podáván za méně než 24 hodin po poslední dávce methadonu. Pacienti mají být během převádění z buprenorfinu nebo methadonu na kombinaci buprenorfin/naloxon pečlivě sledováni, protože byly hlášeny příznaky abstinčního syndromu. Pro zabránění vzniku abstinčního syndromu má být provedena indukce pouze kombinací buprenorfin/naloxon, když jsou zřejmé objektivní a jasné známky abstinčního syndromu (viz bod 4.2).

Abstinční příznaky mohou také souviset se suboptimálním dávkováním.

Porucha funkce jater

Účinky poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxonu byl hodnocen v postmarketingové studii. Vzhledem k tomu, že buprenorfin a naloxon jsou rozsáhle metabolizovány v játrech, byly zjištěny vyšší plazmatické hladiny buprenorfinu a naloxonu u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů musí být sledovány známky a příznaky vyvolané náhlým vysazením opioidů, toxicitou nebo předávkováním způsobeným zvýšenými hladinami naloxonu anebo buprenorfinu.

Před zahájením léčby se doporučuje provést jaterní testy a zdokumentovat stav s ohledem na virovou hepatitidu. U pacientů, kteří mají pozitivní výsledky vyšetření na virovou hepatitidu, souběžně užívají jiné léčivé přípravky (viz bod 4.5) nebo již mají poruchu funkce jater, existuje zvýšené riziko poškození jater. Doporučuje se pravidelné sledování funkce jater (viz bod 4.4).

Sublingvální tablety Zubsolv musí být používány s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2). Užívání buprenorfinu/naloxonu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Renální eliminace může být prodloužena, protože 30 % podané dávky se vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke kumulaci metabolitů buprenorfinu. Při dávkování u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je doporučena opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory CYP3A4

Léčivé přípravky, které inhibují enzym CYP3A4, mohou vést ke zvýšení koncentrací buprenorfinu. Může být nutné snížení dávky kombinace buprenorfin/naloxon. U pacientů, kteří jsou již léčeni inhibitory CYP3A4, má být dávka kombinace buprenorfin/naloxon pečlivě titrována, protože snížená dávka může být u těchto pacientů dostačující (viz bod 4.5).

Třídní efekty

Opioidy mohou vyvolat ortostatickou hypotenzi u ambulantně léčených pacientů.

Opioidy mohou zvýšit tlak mozkomíšního moku, což může způsobit záchvaty křečí, proto mají být opioidy používány s opatrností u pacientů s úrazem hlavy, intrakraniálními lézemi, či za jiných

okolností, kdy může dojít ke zvýšení tlaku mozkomíšního moku, nebo u pacientů se záchvaty křečí v anamnéze.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s hypotenzí, hypertrofií prostaty nebo stenózou uretry.

Opioidy indukovaná mióza, změny úrovně vědomí nebo změny ve vnímání bolesti jako příznaku onemocnění mohou interferovat hodnocením stavu pacienta nebo ztížit diagnózu či zastřít klinický průběh souběžného onemocnění.

Opioidy mají být používány s opatrností u pacientů s myxedémem, hypotyreózou nebo adrenokortikální insuficiencí (např. Addisonova nemoc).

U opioidů bylo prokázáno, že zvyšují tlak ve žlučovodu, a mají být používány s opatrností u pacientů s dysfunkcí žlučových cest.

Opioidy mají být podávány s opatrností starším nebo oslabeným pacientům.

Souběžné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) může vyvolat zvýšení účinků opioidů, a to na základě zkušeností s morfinem (viz bod 4.5).

Převedení z jiných přípravků obsahujících buprenorfin

Dávka v mg se u různých přípravků obsahujících buprenorfin může lišit a přípravky nejsou přímo zaměnitelné. Při převádění pacientů mezi různými přípravky obsahujícími buprenorfin mají být proto pacienti sledováni, protože v některých individuálních případech mohou být zřejmé rozdíly v biologické dostupnosti (viz bod 5.2). Proto mohou být nutné úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Použití u dospívajících (ve věku 15 až < 18 let)

Vzhledem k nedostatku údajů u dospívajících (ve věku 15 až < 18 let) mají být pacienti v této věkové skupině během léčby pečlivěji sledováni.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Zubsolv nemá být užíván společně s:

- Alkoholickými nápoji nebo léky obsahujícími alkohol, protože alkohol zvyšuje sedativní účinek buprenorfinu (viz bod 4.7).

Přípravek Zubsolv má být užíván s opatrností, je-li podáván společně s:

- Se sedativy jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky: Souběžné používání opioidů a sedativ jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léčivé přípravky zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a trvání souběžného používání sedativ má být omezená (viz bod 4.4). Pacienti mají být upozorněni na mimořádné nebezpečí samovolného užití benzodiazepinů bez lékařského předpisu v průběhu užívání tohoto přípravku a na to, že v případě souběžného používání benzodiazepinů s tímto přípravkem musí léčba probíhat pouze podle pokynů ošetřujícího lékaře (viz bod 4.4).

- Souběžné používání přípravku Zubsolv s gabapentinoidey (gabapentinem a pregabalinem) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).
- Ostatními léky s tlumícími účinky na centrální nervový systém, ostatní opioidní deriváty (např. methadon, analgetika a antitusika), některá antidepresiva, sedativní antagonisté H1-receptorů, barbituráty, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, neuroleptika, klonidin a příbuzné látky: tyto kombinace zvyšují depresi centrálního nervového systému. Snížená pozornost může zvýšit riziko při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.
- Navíc, dosažení adekvátní analgezie může být obtížné při podávání úplných opioidních agonistů pacientům užívajícím kombinaci buprenorfinu/naloxonu. Z tohoto důvodu existuje riziko potenciálního předávkování úplným agonistou, a to zejména při pokusu o překonání parciálního agonistického účinku buprenorfinu, nebo pokud klesá hladina buprenorfinu v plazmě.
- Serotonergními léčivými přípravky, např. inhibitory MAO, selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklickými antidepresivy, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.4).
- Naltrexonem a nalmefenem, což jsou antagonisté opioidů, které mohou blokovat farmakologické účinky buprenorfinu. Současné podávání během léčby buprenorfinem/naloxonem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně nebezpečné interakci, která může urychlit náhlý nástup dlouhých a intenzivních opioidních abstinčních příznaků (viz bod 4.3).
- Inhibitory CYP3A4: studie interakce buprenorfinu s ketokonazolem (účinným inhibitorem CYP3A4) ukázaly zvýšené C_{max} a AUC (plocha pod křivkou) buprenorfinu (přibližně o 50 %, respektive 70 %) a v menší míře norbuprenorfinu. Pacienti užívající přípravek Zubsolv mají být pečlivě monitorováni a v případě, že užívají silné inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako ritonavir, nelfinavir nebo indinavir, nebo azolová antimykotika jako ketokonazol, nebo itraconazol nebo makrolidová antibiotika), může být žádoucí snížení dávky.
- Induktory CYP3A4: Současné užívání induktorů CYP3A4 s buprenorfinem může snižovat plazmatické koncentrace buprenorfinu, což může vést k suboptimální léčbě závislosti na opioidech buprenorfinem. Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty užívající buprenorfin/naloxon, pokud je společně podáván s induktory (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin). Dávka buprenorfinu nebo induktoru CYP3A4 může vyžadovat odpovídající úpravu.
- Současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) může vyvolat zvýšení účinků opioidů, a to na základě zkušeností s morfinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné nebo pouze omezené údaje o použití přípravku buprenorfinu/naloxonu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Ke konci těhotenství může buprenorfin indukovat útlum dýchání u novorozence i po krátké době podávání. Dlouhodobé podávání buprenorfinu během posledních tří měsíců těhotenství může vyvolat abstinční syndrom u novorozence (např. hypertoni, třes novorozence, neklid novorozence, myoklonus nebo křeče). Syndrom se objevuje obvykle se zpožděním několika hodin až několika dnů po porodu.

Vzhledem k dlouhému poločasu buprenorfinu má být na konci těhotenství zváženo monitorování novorozence po dobu několika dnů, aby se zabránilo riziku respirační deprese nebo abstinčního syndromu u novorozenců.

Kromě toho má užívání buprenorfinu/naloxonu během těhotenství posoudit lékař. Buprenorfin/naloxon má být používán během těhotenství pouze, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda naloxon/jeho metabolity přechází do mateřského mléka. Buprenorfin a jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka u člověka. Bylo zjištěno, že buprenorfin inhibuje kojení u potkanů. Proto má být kojení v průběhu léčby přípravkem Zubsolv přerušeno.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly snížení fertility u samic při vysokých dávkách (systémová expozice > 2,4násobek expozice u člověka při maximální doporučené dávce 17,2 mg buprenorfinu, podle AUC) (viz bod 5.3.).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kombinace buprenorfin/naloxon má malý až střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, pokud je podávána pacientům závislým na opioidech. Tento léčivý přípravek může vyvolat ospalost, závrať nebo poruchu myšlení, zvláště při zahájení a úpravě léčby. Pokud je užíván spolu s alkoholem nebo léky tlumícími centrální nervový systém, může dojít k zesílení účinku (viz body 4.4 a 4.5).

Pacienti mají být upozorněni ohledně řízení nebo obsluhy nebezpečných strojů v případě, že kombinace buprenorfin/naloxon může nepříznivě ovlivnit jejich schopnost provádět takovéto aktivity.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky související s léčbou, které byly hlášeny během pivotních klinických hodnocení, patřily zácpa a symptomy, které často souvisely s abstinencí (např. insomnie, bolest hlavy, nauzea, hyperhidróza a bolest). Některá hlášení záchvatů křečí, zvracení, průjmu a zvýšených jaterních testů byla považována za závažná.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky hlášené v pivotních klinických hodnoceních, ve kterých byly nežádoucí účinky hlášeny u 342 ze 472 pacientů (72,5 %) a nežádoucí účinky hlášené během postmarketingového sledování.

Frekvence možných nežádoucích účinků uvedených níže jsou definované podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky související s léčbou zaznamenané v klinických hodnoceních a postmarketingových sledováních pacientů s kombinací buprenorfin/naloxon

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>		Chřipka Infekce Faryngitida Rinitida	Infekce močových cest Vaginální infekce	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			Anemie Leukocytóza Leukopenie Lymfadenopatie Trombocytopenie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivita	Anafylaktický šok
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>			Snížení chuti k jídlu Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypoglykemie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Insomnie	Úzkost Deprese Snížení libida Nervozita Abnormální myšlení	Abnormální sny Agitovanost Apatie Depersonalizace Drogová závislost Euforie Hostilita	Halucinace
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Migréna Závrať Hypertonie Paresetezie Somnolence	Amnézie Hyperkineze Záchvaty křečí Porucha řeči Tremor	Jaterní encefalopatie Synkopa
<i>Poruchy oka</i>		Amblyopie Porucha tvorby slz	Konjunktivitida Mióza	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				Vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>			Angina pectoris Bradykardie Infarkt myokardu Palpitace Tachykardie	
<i>Cévní poruchy</i>		Hypertenze Vazodilatace	Hypotenze	Ortostatická hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Kašel	Astma Dyspnoe Zívání	Bronchospasmus Respirační deprese
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa Nauzea	Bolest břicha Průjem Dyspepsie Flatulence Zvracení	Vředy v ústech Změna zbarvení jazyka	Kazivost zubů

<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Hepatitida Akutní hepatitida Žloutenka Jaterní nekróza Hepatorenální syndrom
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hyperhidróza	Svědění Vyrážka Kopřivka	Akné Alopecie Exfoliativní dermatitida Suchá kůže Kožní uzlík	Angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Bolest zad Artralgie Svalové spasmy Myalgie	Artritida	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Abnormality moči	Albuminurie Dysurie Hematurie Nefrolitiáza Retence moči	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		Erektální dysfunkce	Amenorea Porucha ejakulace Menoragie Metroragie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Abstinenční syndrom	Astenie Bolest na hrudi Zimnice Pyrexie Malátnost Bolest Periferní edém	Hypotermie	Neonatální abstinenční syndrom
<i>Vyšetření</i>		Abnormální testy funkce jater Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Zvýšená hladina aminotransferáz
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		Poranění	Úpal	

Popis vybraných nežádoucích účinků

V případech intravenózního zneužití léku byly některé nežádoucí účinky připisovány spíše zneužití než léčivému přípravku a zahrnují lokální reakce, někdy se jedná o septické reakce (absces, celulitida), a potenciálně závažnou akutní hepatitidu a byly hlášeny jiné infekce, jako jsou pneumonie, endokarditida (viz bod 4.4).

U pacientů s výraznou drogovou závislostí může úvodní podání buprenorfinu vyvolávat obdobné abstinenční příznaky, jaké jsou spojeny s podáváním naloxonu (viz body 4.2 a 4.4.).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Symptomy

Hlavním symptomem vyžadujícím intervenci je respirační deprese, která je důsledkem útlumu centrálního nervového systému a která může vést k respirační zástavě a úmrtí. Mezi známky předávkování mohou rovněž patřit somnolence, amblyopie, mióza, hypotenze, nauzea, zvracení anebo poruchy řeči.

Léčba

Je třeba zavést obecná podpůrná opatření, včetně pečlivého sledování respiračních a srdečních funkcí pacienta. Je třeba zahájit symptomatickou terapii respirační deprese s standardní intenzivní péčí. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta a asistovaná nebo řízená ventilace. Pacient má být přemístěn tam, kde je k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci.

Jestliže pacient zvrací, je nutné zabránit, aby neaspiroval zvratky.

Doporučuje se použít antagonistu opioidů (např. naloxon), i když může mít mírný vliv na zvracení respiračních symptomů buprenorfinu ve srovnání s jeho účinky na plné agonisty opioidů.

Pokud se stanovuje délka léčby a pokud je nutný lékařský dohled při léčbě předávkování, je třeba vzít v úvahu dlouhé trvání účinku buprenorfinu v případě, že je používán naloxon. Naloxon lze odstranit rychleji než buprenorfin, čímž je umožněn návrat předchozích kontrolovaných příznaků předávkování buprenorfinem, takže pokračující infuze mohou být nezbytné.

Pokud není infuze možná, může být nutné opakované dávkování naloxonu. Rychlost probíhající intravenózní infuze má být titrována podle reakce pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, léčiva k terapii závislosti na opioidech, ATC kód: N07BC51.

Mechanismus účinku

Buprenorfin je opioidní parciální agonista/antagonista, který se váže na μ a κ (kappa) opioidní receptory mozku. Jeho aktivita v opioidní odvykací léčbě je dána pomalým reverzibilním uvolňováním jeho vazby na μ -opioidní receptory, která u závislého pacienta po relativně dlouhou dobu může minimalizovat potřebu další dávky drogy.

Efekt stropu opioidních agonistů byl pozorován v průběhu klinických farmakologických studií u osob závislých na opioidech.

Naloxon je antagonist μ -opioidních receptorů. Při perorálním nebo sublingválním podání v obvyklých dávkách u pacientů s opioidním abstinencním syndromem projevuje naloxon farmakologický účinek málo či vůbec, protože podléhá téměř úplně efektu prvního průchodu. Ovšem při intravenózním podání pacientům se závislostí na opioidech přítomnost naloxonu v přípravku Zubsoolv vyvolává výrazný opioidní antagonistický účinek a účinek z vysazení opioidů, čímž odrazuje od intravenózního zneužívání.

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje o účinnosti a bezpečnosti buprenorfinu/naloxonu jsou primárně získány z jednoleté klinické studie, která zahrnovala 4týdenní randomizované dvojité zaslepené srovnání kombinace buprenorfin/naloxon, buprenorfinu a placebo, s následnou 48týdenní bezpečnostní studií s kombinací buprenorfin/naloxon. V této studii bylo 326 subjektů závislých na heroinu náhodně přiřazeno do skupiny užívající buď kombinaci buprenorfin/naloxon v dávce 16 mg denně, buprenorfin v dávce 16 mg denně, nebo placebo. Dávkování u subjektů randomizovaných do jedné ze skupin, ve které užívaly aktivní léčbu, bylo zahájeno v den 1 tabletami obsahujícími 8 mg buprenorfinu s následným podáváním 16 mg (dvě tablety 8 mg) buprenorfinu v den 2. V den 3 byly subjekty randomizované do skupiny, ve které dostávaly kombinaci buprenorfin/naloxon, převedeny na kombinovanou tabletu. Subjekty navštěvovaly kliniku denně (pondělí až pátek) pro hodnocení dávkování a účinnosti. Dávky, které subjekty užívaly doma, byly poskytovány na víkendy. Primární srovnání studie mělo hodnotit účinnost buprenorfinu a kombinace buprenorfin/naloxon jednotlivě oproti placebo. Procento vzorků moči odebíraných třikrát týdně, které byly negativní na opioidy požitě mimo studii, bylo statisticky vyšší u srovnání buprenorfin/naloxon versus placebo ($p < 0,0001$) i buprenorfin versus placebo ($p < 0,0001$).

Ve dvojité zaslepené, dvojité maskované (double-dummy) studii u paralelních skupin srovnávající alkoholový roztok buprenorfinu proti plně agonistické aktivní kontrole bylo 162 subjektů randomizováno do skupiny alkoholového sublingválního roztoku buprenorfinu v dávce 8 mg/den (dávka, která je zhruba srovnatelná s dávkou 12 mg/den kombinace buprenorfin/naloxon) nebo do skupiny, kde dostávaly dvě relativně nízké dávky aktivní kontroly, z nichž jedna byla dostatečně nízká, aby sloužila jako alternativa placeba, v průběhu 3 až 10denní indukční fáze, 16týdenní udržovací fáze a 7týdenní detoxifikační fáze. Buprenorfin byl titrován na udržovací dávku do dne 3; dávky aktivní kontroly byly titrovány postupně. Na základě udržení v léčbě a procenta vzorků krve odebíraných třikrát týdně, které byly negativní na opioidy neužívané ve studii, byl buprenorfin účinnější než nízká dávka kontroly v udržení jedinců závislých na heroinu v léčbě a ve snížení jejich užívání opioidů v průběhu léčby. Účinnost buprenorfinu v dávce 8 mg denně byla podobná jako u středně silné aktivní kontrolní dávky, ale ekvivalence nebyla prokázána.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Zubsolv se obvykle rozpadne do 40 sekund, ale může to trvat 5 až 10 minut, než pacient bude cítit úplné zmizení tablety z úst.

Sublingvální tablety přípravku Zubsolv mají vyšší biologickou dostupnost než konvenční sublingvální tablety. Dávka v mg se proto může u různých přípravků lišit. Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky obsahujícími buprenorfin.

Ve srovnávacích studiích biologické dostupnosti přípravek Zubsolv 11,4/2,9 mg vykazoval ekvivalentní expozici buprenorfinu jako 16/4 mg (2x8/2 mg buprenorfin/naloxon podávaný jako konvenční sublingvální tablety, avšak přípravek Zubsolv 2x1,4/0,36 mg vykazoval o 20 % nižší expozici buprenorfinu než 2x2/0,5 mg buprenorfin/naloxon podávaný jako konvenční sublingvální tablety. Expozice naloxonu nebyla u přípravku Zubsolv vyšší při žádné z testovaných úrovní dávky.

Buprenorfin

Absorpce

Při perorálním podání podléhá buprenorfin metabolismu prvního průchodu, N-dealkylaci a glukurokonjugaci v tenkém střevu a játrech. Perorální podávání tohoto léku proto není vhodné.

Existují malé odchylky dávky buprenorfinu úměrné parametrům expozice a rovněž odchylky od přísné kompoziční proporcionality pro tři nižší síly (2,9/0,71, 1,4/0,36 a 0,7/0,18 mg) v porovnání

s třemi vyššími dávkami. Proto násobky tří nižších dávek přípravku Zubsolv se nemají používat jako náhrada za jakékoli ze tří vyšších dávek přípravku Zubsolv.

Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy během 90 minut po sublingválním podání. Plasmatické hladiny buprenorfinu se zvyšují se sublingvální dávkou kombinace buprenorfin/naloxon. C_{max} i AUC buprenorfinu se zvyšovaly se zvýšením dávky, ačkoli zvýšení bylo nižší než úměrné dávce.

Distribuce

Po absorpci prochází buprenorfin rychlou distribuční fází (jeho distribuční poločas činí 2–5 hodin).

Buprenorfin je vysoce lipofilní, což vede k rychlému pronikání hematoencefalickou bariérou. Buprenorfin je přibližně z 96 % vázán na proteiny, primárně na alfa a beta globulin.

Biotransformace

Buprenorfin je primárně metabolizován prostřednictvím N-dealkylace jaterním mikrozomálním CYP3A4. Původní molekula a primární dealkylovaný metabolit, norbuprenorfin podléhají následné glukuronidaci. Norbuprenorfin se váže na opioidní receptory in vitro; není však známo, zda norbuprenorfin přispívá k celkovému účinku buprenorfinu/naloxonu.

Eliminace

Eliminace buprenorfinu má bi- nebo triexponenciální charakter, s průměrným terminálním eliminačním poločasem v trvání 32 hodin.

Buprenorfin se vylučuje převážně ve stolici (~70 %) prostřednictvím žlučové exkrece metabolitů konjugovaných s kyselinou glukuronovou; zbytek (~30 %) se vylučuje močí.

Naloxon

Absorpce

Po podání kombinace buprenorfin/naloxon sublingválně jsou plasmatické koncentrace naloxonu nízké a rychle klesají. Průměrné maximální plazmatické koncentrace naloxonu byly příliš nízké na to, aby bylo možné posoudit proporcionalitu dávky. Nebylo zjištěno, že by naloxon ovlivňoval farmakokinetiku buprenorfinu.

Distribuce

Naloxon je přibližně ze 45 % vázán na bílkoviny, primárně na albumin.

Biotransformace

Naloxon je metabolizován v játrech, primárně v procesu konjugace s kyselinou glukuronovou a je vylučován v moči. Naloxon podléhá přímé glukuronidaci na naloxon-3-glukuronid, stejně jako N-dealkylaci a redukci 6-oxo skupiny.

Eliminace

Naloxon je vylučován močí, s průměrným poločasem eliminace z plazmy v rozmezí od 0,9 do 9 hodin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami hraje relativně malou roli (asi 30 %) v celkové clearance kombinace buprenorfin/naloxon. Není vyžadována žádná úprava dávkování na základě funkce ledvin, ale při dávkování u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin je doporučována opatrnost (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku buprenorfinu a naloxonu byl hodnocen v postmarketingové studii.

Tabulka 2 shrnuje výsledky klinického hodnocení, ve kterém byla stanovena expozice po podání jednorázové dávky sublingvální tablety s buprenorfinem/naloxonem u zdravých pacientů a u pacientů s poruchou funkce jater.

Tabulka 2: Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetické parametry buprenorfinu a naloxonu po podání buprenorfinu a naloxonu (změna oproti zdravým jedincům)

Farmakokinetický parametr	Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh třída A) (n = 9)	Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída B) (n = 8)	Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třída C) (n = 8)
Buprenorfin			
C _{max}	1,2krát vyšší	1,1krát vyšší	1,7krát vyšší
AUC _{last}	Podobné jako kontrolní	1,6krát vyšší	2,8krát vyšší
Naloxon			
C _{max}	Podobné jako kontrolní	2,7krát vyšší	11,3krát vyšší
AUC _{last}	0,2krát nižší	3,2krát vyšší	14,0krát vyšší

Celkově lze říci, že expozice buprenorfinu v plazmě se zvýšila přibližně 3krát u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zatímco expozice naloxonu v plazmě se zvýšila 14krát u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kombinace buprenorfinu a naloxonu byla hodnocena ve studiích toxicity akutní a opakované dávky (až 90 dnů u potkanů) na zvířatech. Nebylo pozorováno žádné synergické zesílení toxicity. Nežádoucí účinky vycházely ze známé farmakologické aktivity opioidních agonistů anebo antagonistů.

Kombinace (4:1) buprenorfin-hydrochloridu a naloxon-hydrochloridu neměla mutagenní účinky testu bakteriální mutagenity (Amesův test) a nebyla klastogenní v *in vitro* cytogenetickém testu na lidských lymfocytech nebo v intravenózním mikronukleárním testu u potkanů.

Reprodukční studie u perorálního podávání buprenorfinu:naloxonu (v poměru 1:1) ukázaly, že embryonální letalita se objevila u potkanů v přítomnosti maternální toxicity při všech dávkách. Nejnížší hodnocená dávka představovala jednonásobnou expozici pro buprenorfin a pětinasobnou pro naloxon při maximální terapeutické dávce u člověka vypočtené v mg/m². U králíků nebyla při maternálních toxických dávkách pozorována žádná vývojová toxicita. Dále nebyla u potkanů nebo králíků pozorována žádná teratogenita. S kombinací buprenorfin/naloxon nebyla provedena perinatální/postnatální studie; maternální perorální podávání buprenorfinu ve vysokých dávkách během gestace a laktace však mělo za následek obtížný porod (možné v důsledku sedativního účinku buprenorfinu), vysokou neonatální mortalitu a mírné zpoždění vývoje některých neurologických funkcí (povrchová lateralizace doprava a úleková reakce) u novorozeneckých potkanů.

Podávání buprenorfinu/naloxonu v potravě potkanům v dávkách 500 ppm nebo vyšších vyvolalo snížení fertility prokázané snížením výskytu březosti. Dávka 100 ppm v potravě (odhadované vystavení přibližně 2,4násobku buprenorfinu při dávce 17,2 mg kombinace buprenorfin/naloxon u

člověka podle AUC, plasmatické hladiny naloxonu byly pod limitem detekce u potkanů), nevyvolala žádné nežádoucí účinky na fertilitu u samic.

Studie karcinogenity kombinace buprenorfin/naloxon byla provedena u potkanů v dávce 7,30 a 120 mg/kg/den s odhadovaným vícečetným vystavením 3 až 75krát podle denní dávky ekvivalentu přípravku Zubsolv sublingválně u člověka 11,4 mg přepočtené na mg/m². U všech dávkovacích skupin bylo pozorováno statisticky významné zvýšení incidence benigního testikulárního intersticiálního adenomu (z Leydigových buněk).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kyselina citronová (E 330)
Natrium-citrát (E 331)
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Sukralóza
Levomenthol
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

0,7 mg/0,18 mg

2 roky

1,4 mg/0,36 mg

4 roky

2,9 mg/0,71 mg

3 roky

5,7 mg/1,4 mg

4 roky

8,6 mg/2,1 mg

4 roky

11,4 mg/2,9 mg

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z PVC/OPA/Alu/PVC//Alu/PET/papíru, které nedovolují otevření dětmi.

Velikost balení 7, 28 nebo 30 sublingválních tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n

Edifici Est, 6a planta

8039 Barcelona

Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1233/001

EU/1/17/1233/002

EU/1/17/1233/003

EU/1/17/1233/004

EU/1/17/1233/005

EU/1/17/1233/006

EU/1/17/1233/007

EU/1/17/1233/008

EU/1/17/1233/009

EU/1/17/1233/010

EU/1/17/1233/011

EU/1/17/1233/012

EU/1/17/1233/013

EU/1/17/1233/014

EU/1/17/1233/015

EU/1/17/1233/016

EU/1/17/1233/017

EU/1/17/1233/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. listopadu 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 27.července 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 751 05
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 0,7 mg/0,18 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 0,7 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,18 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sublingvální tableta

7 sublingválních tablet
28 sublingválních tablet
30 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Nepolykejte.
Držte tabletu pod jazykem, dokud se nerozpustí.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky s buprenorfinem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1233/001 - 30 sublingválních tablet
EU/1/17/1233/007 - 7 sublingválních tablet
EU/1/17/1233/008 - 28 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 0,7 mg/0,18 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Zde přeložte
Zde odtrhněte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 1,4 mg/0,36 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 1,4 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonum 0,36 mg (jako hydrochloridum dihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Sublingvální tableta

7 sublingválních tablet
28 sublingválních tablet
30 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Nepolykejte.
Držte tabletu pod jazykem, dokud se nerozpustí.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky s buprenorfinem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1233/002 - 30 sublingválních tablet
EU/1/17/1233/009 - 7 sublingválních tablet
EU/1/17/1233/010 - 28 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 1,4 mg/0,36 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Zde přeložte
Zde odtrhněte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 2,9 mg/0,71 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 2,9 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,71 mg (jako hydrochloridum dihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sublingvální tableta

7 sublingválních tablet
28 sublingválních tablet
30 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Nepolykejte.
Držte tabletu pod jazykem, dokud se nerozpustí.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky s buprenorfinem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1233/003 - 30 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/011 - 7 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/012 - 28 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 2,9 mg/0,71 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Zde přeložte
Zde odtrhněte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 5,7 mg/1,4 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 5,7 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 1,4 mg (jako hydrochloridum dihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sublingvální tableta

7 sublingválních tablet
28 sublingválních tablet
30 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Nepolykejte.
Držte tabletu pod jazykem, dokud se nerozpustí.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky s buprenorfinem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1233/004 - 30 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/013 - 7 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/014 - 28 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 5,7 mg/1,4 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Zde přeložte
Zde odtrhněte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 8,6 mg/2,1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 8,6 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 2,1 mg (jako hydrochloridum dihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sublingvální tableta

7 sublingválních tablet
28 sublingválních tablet
30 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Nepolykejte.
Držte tabletu pod jazykem, dokud se nerozpustí.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky s buprenorfinem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1233/005 - 30 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/015 - 7 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/016 - 28 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 8,6 mg/2,1 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Zde přeložte
Zde odtrhněte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 11,4 mg/2,9 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje buprenorphinum 11,4 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 2,9 mg (jako hydrochloridum dihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sublingvální tableta

7 sublingválních tablet
28 sublingválních tablet
30 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Nepolykejte.
Držte tabletu pod jazykem, dokud se nerozpustí.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Zubsolv není zaměnitelný s jinými přípravky s buprenorfinem.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1233/006 - 30 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/017 - 7 sublingválních tablet

EU/1/17/1233/018 - 28 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 7, 28 a 30 TABLET O SÍLE 11,4 mg/2,9mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublingvální tablety
buprenorphinum/naloxonium

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Zde přeložte
Zde odtrhněte

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

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

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

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

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

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

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

buprenorphinum/naloxonium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zubsolv a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zubsolv užívat
3. Jak se přípravek Zubsolv užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zubsolv uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zubsolv a k čemu se používá

Přípravek Zubsolv obsahuje léčivé látky buprenorfin a naloxon. Přípravek Zubsolv se používá k léčbě pacientů závislých na opioidech (narkotika), jako jsou heroin nebo morfin, kteří souhlasili s léčbou své závislosti. Přípravek Zubsolv se používá u dospělých a dospívajících od 15 let v rámci medicínského, sociálního a psychologického léčebného programu.

Jak přípravek Zubsolv působí

Tableta obsahuje buprenorfin, který je odpovědný za léčbu závislosti na opioidech (narkotikách). Rovněž obsahuje naloxon, který se používá k odrazení od intravenózního zneužívání přípravku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zubsolv užívat

Neužívejte přípravek Zubsolv:

- jestliže jste alergický(á) na buprenorfin, naloxon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte **závažné dýchací potíže**,
- jestliže máte **závažné jaterní problémy**,
- jestliže jste pod vlivem alkoholu nebo se u Vás vyskytly třes, pocení, úzkost, zmatenost či halucinace způsobené alkoholem,
- jestliže užíváte naltrexon nebo nalmefen k léčbě závislosti na alkoholu nebo opioidech.

Upozornění a opatření

- **Nesprávné použití, zneužití a nevhodné použití**

Může dojít k závažným případům infekcí s potenciálním následkem úmrtí, pokud bude přípravek Zubsolv zneužit a používán intravenózně.

Tento lék může být cílem pro osoby, které zneužívají léky na předpis, a má být uchováván na bezpečném místě a chráněn před krádeží (viz bod 5). Nikdy nedávejte tento lék nikomu jinému. Může způsobit úmrtí nebo této osobě jinak uškodit.

- **Dýchací potíže** (viz rovněž bod „Neužívejte přípravek Zubsolv“ výše)

Někteří lidé zemřeli na dechové selhání (neschopnost dýchat), protože špatně užívali tento lék nebo jej užívali v kombinaci s jinými látkami s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, jako jsou alkohol, benzodiazepiny (trankvilizéry) nebo jiné opioidy.

Přípravek má být používán opatrně u pacientů s existujícími problémy s dýcháním.

Tento lék může způsobit těžký, případně smrtelný útlum dýchání u dětí a lidí bez závislosti, kteří jej náhodně nebo úmyslně užijí.

- **Ospalost**

Tento přípravek může vyvolat ospalost, zvláště pokud je užíván v kombinaci s alkoholem nebo látkami tlumícími centrální nervový systém (jako jsou trankvilizéry, sedativa nebo hypnotika).

- **Závislost**

Tento přípravek může vyvolat závislost.

- **Poškození jater**

Po užívání buprenorfinu/naloxonu, zvláště při nesprávném užívání léku bylo hlášeno poškození jater. To může být rovněž způsobeno virovými infekcemi (chronický zánět jater typu C), závislostí na alkoholu, anorexií (nechutenstvím) nebo užíváním jiných léků, které mohou poškodit játra (viz bod 4). Lékař vám může provádět pravidelné krevní testy kvůli sledování stavu jater. **Informujte svého lékaře, máte-li jakékoli problémy s játry před zahájením užívání přípravku Zubsolv.**

- **Abstinenční příznaky**

Tento přípravek může vyvolat abstinenci příznaky, pokud jej užijete dříve než za šest hodin po užití krátkodobě působícího opioidu (např. morfinu, heroinu) nebo dříve než za 24 hodin po užití dlouhodobě působícího opioidu, jako je methadon.

Přípravek Zubsolv může také způsobit abstinenci příznaky, pokud jej náhle vysadíte.

- **Poruchy dýchání spojené se spánkem**

Přípravek Zubsolv může způsobovat poruchy dýchání spojené se spánkem, jako je spánková apnoe (dechové pauzy během spánku) a hypoxemie spojená se spánkem (nízká hladina kyslíku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat dechové pauzy během spánku, noční buzení způsobené dušností, potíže s udržení spánku nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud pozorujete vy nebo jiná osoba tyto příznaky, obraťte se na svého lékaře. Váš lékař zváží snížení dávky.

- **Krevní tlak**

Tento přípravek může vyvolat náhlý pokles krevního tlaku, což při rychlé změně polohy ze sedu či lehu do stoje může způsobit závrať.

- **Děti a dospívající**

Můžete být více kontrolován(a) svým lékařem, pokud jste mladší 18 let. Tento léčivý přípravek nemají užívat děti a dospívající mladší 15 let.

- **Diagnóza příznaků nesouvisejících s onemocněním**

Tento přípravek může zastřít pocit bolesti upozorňující na některá onemocnění. Nezapomeňte informovat svého lékaře, pokud užíváte tento lék.

Informujte svého lékaře dříve, než uijete přípravek Zubsolv, jestliže:

- máte depresi nebo jiné onemocnění, které se léčí antidepresivy. Používání těchto léčivých přípravků společně s přípravkem Zubsolv může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz „Další léčivé přípravky a přípravek Zubsolv“)
- trpíte onemocněním ledvin
- utrpěl(a) jste nedávno poranění hlavy nebo jste prodělal(a) onemocnění mozku
- máte nízký krevní tlak, zvětšenou prostatu nebo potíže s močením kvůli zúžení močové trubice
- máte sníženou funkci štítné žlázy, což může způsobit únavu nebo přírůstek tělesné hmotnosti
- trpíte poruchou funkce kůry nadledvin (např. Addisonova nemoc)
- máte problémy se žlučovými cestami (např. žlučník, žlučovody)
- máte vyšší věk
- jste zdravotně postižený(á)

Další léčivé přípravky a přípravek Zubsolv

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Užívání jiných léků může zvýšit nežádoucí účinky přípravku Zubsolv a někdy může způsobit velmi závažné reakce. Neužívejte jiné léky souběžně s přípravkem Zubsolv, aniž byste se dříve poradil(a) se svým lékařem, obzvláště:

- antidepresiva, jako je **moklobemid, tranylcypromin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, duloxetin, venlafaxin, amitriptylin, doxepin nebo trimipramin**. Tyto léčivé přípravky na sebe mohou s přípravkem Zubsolv navzájem působit a mohou se u Vás objevit příznaky, jako jsou mimovolní, rytmické stahy svalů, včetně svalů ovládajících pohyb očí, neklid s potřebou pohybu, halucinace, bezvědomí, nadměrné pocení, třes, zesílení reflexů, zvýšené napětí svalů, tělesná teplota nad 38 °C. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, je třeba obrátit se na lékaře.
- **Naltrexon a nalmefen** (léky používané k léčbě návykových nemocí) mohou blokovat terapeutické účinky přípravku Zubsolv. Nesmí se užívat ve stejnou dobu jako přípravek Zubsolv, protože může dojít k náhlému nástupu dlouhých a intenzivních opioidních abstinčních příznaků.
- **Benzodiazepiny** (používané k léčbě úzkosti nebo poruch spánku), jako např. diazepam, temazepam, alprazolam. Souběžné užívání přípravku Zubsolv a sedativ (přípravků na uklidnění) jako jsou benzodiazepiny nebo příbuzné léky zvyšuje riziko ospalosti, obtíží při dýchání (útlum dechu), kómatu (hluboké bezvědomí) a může být život ohrožující. Z tohoto důvodu je možné zvažovat souběžné použití pouze v případě, když nelze využít jiné možnosti léčby. Pokud Vám však lékař předepíše přípravek Zubsolv společně se sedativy, musí dávku a dobu souběžné léčby omezit. Informujte svého lékaře o všech lécích se sedativním účinkem, které užíváte, a pečlivě dodržujte doporučení svého lékaře ohledně dávky. Může být užitečné sdělit svým přátelům nebo příbuzným výše uvedené známky a příznaky, aby o nich věděli. Kontaktujte lékaře, pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou.
- **Gabapentin** nebo pregabalin používané k léčbě epilepsie nebo bolesti v důsledku nervového poškození (neuropatické bolesti).
- **Jiné léky způsobující ospalost**, které se používají k léčbě úzkosti, poruch spánku, záchvatů křečí, bolesti nebo jiných duševních poruch. Léky tohoto typu snižují pozornost a zhoršují schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Mohou také způsobovat útlum centrální nervové soustavy, což je velmi vážné. Níže je uveden seznam příkladů léků tohoto typu:

- jiné opioidy obsahující léčiva jako methadon, některé léky proti bolesti a proti kašli
- některá antidepresiva (užívaná k léčbě depresí), jako např. izokarboxazid, fenelzin, selegilin, tranilcypromin, valproát a inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) mohou zvýšit účinky tohoto léku
- sedativní antagonisté H₁ receptorů (léky užívané k léčbě alergických reakcí), jako difenhydramin a chlorfenamin
- barbituráty (užívané při nespavosti nebo ke zklidnění), jako fenobarbital, sekobarbital
- trankvilizéry (užívané při nespavosti nebo ke zklidnění), jako chloralhydrát
- klonidin (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku) a podobné léky mohou prodloužit účinky tohoto léku.
- Antiretrovirotika (používané k léčbě infekce HIV), jako ritonavir, nelfinavir, indinavir mohou zvýšit účinky tohoto léku.
- Některá antimykotika (používaná k léčbě plísňových infekcí), jako ketokonazol, itraconazol, určitá antibiotika mohou prodloužit účinky tohoto léku.
- Některé léky mohou snížit účinek přípravku Zubsolv. Patří sem léky k léčbě epilepsie (jako je karbamazepin nebo fenytoin) a léky k léčbě tuberkulózy (rifampicin).

Přípravek Zubsolv s jídlem, pitím a alkoholem

Alkohol může zvýšit ospalost a může zvýšit riziko selhání dýchání, je-li požíván společně s přípravkem Zubsolv. **Neužívejte přípravek Zubsolv společně s alkoholickými nápoji.** Nepolykejte nebo nekonzumujte jídlo nebo jakékoli nápoje, dokud se tableta úplně nerozpustí.

Těhotenství a kojení

Rizika při užívání přípravku Zubsolv těhotnými ženami nejsou známa. Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo plánujete těhotenství. Váš lékař se rozhodne, zda budete dále užívat jiný typ léčby.

Užívání léků jako Zubsolv během těhotenství, obzvláště v pokročilém stádiu, může způsobit abstinenční příznaky včetně dýchacích obtíží u novorozence. Mohou se projevit až několik dnů po porodu.

Nekojte při užívání tohoto léku, protože přípravek Zubsolv přechází do mateřského mléka.

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zubsolv může vyvolat ospalost, závratě nebo narušit vaše myšlení. K tomu může dojít častěji v prvních týdnech léčby, kdy se mění vaše dávka, ale také, pokud pijete alkohol nebo užíváte jiná sedativa během léčby přípravkem Zubsolv. Neříd'te dopravní prostředek, nepoužívejte nástroje nebo stroje nebo neprovádějte činnosti, dokud nebudete vědět, jak Vás tento lék ovlivňuje.

Přípravek Zubsolv obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Zubsolv užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaši léčbu předepisuje a sleduje lékař, který má zkušenosti s léčbou drogové závislosti.

Váš lékař vám určí optimální dávku. V průběhu léčby může lékař upravovat dávku v závislosti na vaší reakci na léčbu.

Zahájení léčby

Doporučená zahajovací dávka u dospělých a dospívajících starších 15 let je:

- jedna tableta přípravku Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg denně nebo
- jedna tableta přípravku Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg denně.

Další tableta přípravku Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg nebo 2,9 mg/0,71 mg může být podána 1. den v závislosti na vašich potřebách.

Váš lékař má k dispozici další síly přípravku a rozhodne, jaká léčba je pro vás nejlepší. Může to znamenat užívání kombinace různých sil přípravku, ale vaše denní dávka nemá překročit 17,2 mg buprenorfinu.

Jasně abstinenční příznaky mají být zřejmé před užitím první dávky přípravku Zubsolv. Lékařské posouzení vaší připravenosti na léčbu bude sloužit pro načasování vaší první dávky přípravku Zubsolv.

- Zahájení léčby přípravkem Zubsolv během závislosti na heroinu:
Pokud jste závislý(á) na heroinu nebo krátkodobě působícím opioidu, máte užít svou první dávku přípravku Zubsolv, když se objeví známky abstinenčního syndromu, ale ne méně než 6 hodin po poslední dávce opioidů.
- Zahájení léčby přípravkem Zubsolv během závislosti na methadonu:
Pokud užíváte methadon nebo opioid s dlouhodobým účinkem, má být dávka methadonu ideálně snížena pod 30 mg/den před zahájením léčby přípravkem Zubsolv. První dávka kombinace přípravku Zubsolv má být užita v případě, když se objeví známky abstinenčního syndromu, ale ne méně než 24 hodin po posledním užití methadonu.

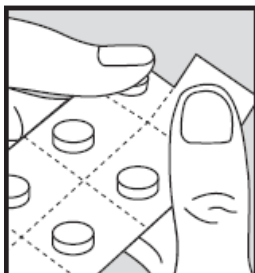
Způsob užívání přípravku Zubsolv

- Užívejte dávku jednou denně, nebo jak Vám to předepsal lékař.
- Tabletou vyjměte z obalu, jak je popsáno níže. Blistr otevřete až těsně před užitím dávky. Nikdy jej neotvírejte předem, protože tableta je citlivá na vlhkost.
- Tablety vložte pod jazyk.
- Tablety nechte pod jazykem, dokud se úplně nerozpustí.
- Tablety nežvýkejte ani nepolykejte, protože lék nebude účinkovat a mohou se dostavit abstinenční příznaky.
- Nepolykejte nebo nekonzumujte jídlo ani pití, dokud se tablety úplně nerozpustí. Přestože si možná všimnete, že se většina tablet rozpadne do 40 sekund, může trvat celkem 5 až 10 minut, než Vám celá tableta z úst zmizí.

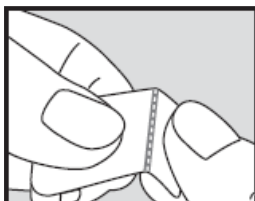
Jak vyjmout tabletu z blistru



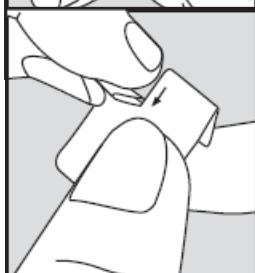
1. Nevytlačujte tabletu z blistru.



2. Odrhněte vždy pouze jedno políčko z blistru podél perforace.



3. Přeložte políčko podél vytečkované linie.



4. Odrhněte ve směru šipky. Pokud bude blistr poškozen, tabletu zlikvidujte.

Úprava dávkování a udržovací léčba

Váš lékař může zvýšit dávku přípravku Zubsolv podle vašich potřeb. Máte-li dojem, že účinek přípravku Zubsolv je příliš silný nebo příliš slabý, informujte svého lékaře nebo lékárníka. Maximální denní dávka je 17,2 mg.

Po určité době úspěšné léčby se můžete se svým lékařem domluvit na postupném snížení dávky na nižší udržovací dávku.

Ukončení léčby

V žádném případě neměňte nebo nepřerušujte léčbu bez schválení lékaře, který vás léčí.

V závislosti na vašem stavu může snižování dávky přípravku Zubsolv pod pečlivým lékařským dohledem pokračovat až do možného vysazení.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zubsolv, než jste měl(a)

Jestliže jste vy nebo někdo jiný užil(a) příliš mnoho tohoto léku, musíte neprodleně vyhledat lékařskou pohotovost nebo být převezzen do nemocnice, jelikož předávkování přípravkem Zubsolv může způsobit závažné život ohrožující dýchací potíže.

Príznaky předávkování mohou zahrnovat zpomalené a povrchní dýchání, pocit ospalosti, zúžené zorničky, nízký tlak krve, pocit na zvracení, zvracení a/nebo nezřetelnou řeč.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zubsolev

Kontaktujte ihned svého lékaře, pokud jste vynechal(a) dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zubsolev

V žádném případě neměňte nebo nepřerušujte léčbu bez schválení lékaře, který vás léčí. **Náhle ukončení léčby může vést k abstinenčním příznakům.**

Máte-li jakékoli další dotazy ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou péči, pokud se u vás objeví nežádoucí účinky, jako jsou:

- otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku, které mohou vést k obtížím při polykání nebo dýchání, závažná kopřivka/vyrážka. Mohou to být známky život ohrožující alergické reakce,
- pocit ospalosti a porucha koordinace, rozmazané vidění, nezřetelná řeč, nemůžete se soustředit nebo jasně myslet, nebo se vaše dýchání zpomaluje více, než je normální,
- závažná únava, svědění se zežloutnutím kůže nebo očního bělma. Mohou to být příznaky poškození jater,
- zrakové nebo sluchové vjemy, které nemají reálný podklad (halucinace).

Jiné nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než jednoho z 10 pacientů):

- nespavost,
- bolest hlavy,
- zácpa, pocit na zvracení,
- nadměrné pocení,
- abstinenční syndrom.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- příznaky podobné chřipce, infekce, bolest v krku a bolestivé polykání, rýma,
- úzkost, deprese, snížená chuť na sex, nervozita, abnormální myšlení,
- migrény, závratě, omdlávání, zvýšené svalové napětí, mravenčení, ospalost,
- zvýšené slzení (vlhké oči) nebo jiná porucha slzení, rozmazané vidění
- zvýšený krevní tlak, návaly horka,
- zvýšený kašel,
- bolest břicha, podrážděný žaludek nebo jiné nepříjemné pocity v žaludku, průjem, plynatost, zvracení,
- vyrážka, svědění, kopřivka,
- bolest v zádech, bolest kloubů, bolest svalů, svalové křeče (svalové spazmy),
- abnormality moči,
- obtíže při dosažení nebo udržení erekce,
- slabost, bolest na hrudi, zimnice, horečka, pocit celkové nepohody, bolest, otok (rukou a nohou),
- abnormální funkce jater, ztráta tělesné hmotnosti,
- náhodný úraz způsobený ztrátou pozornosti nebo koordinace.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- abnormální krevní testy, zduření lymfatických uzlin,
- abnormální sny, neklid, ztráta zájmu, depersonalizace (odosobnění), léková závislost, přehnaný pocit blahobytu, pocity nepřátelství,
- ztráta paměti, záchvaty křečí, porucha řeči, třes,
- zánět nebo infekce očí, malá velikost zornice,
- rychlý nebo pomalý srdeční tep, infarkt myokardu (srdeční záchvat), bušení srdce, pocit tísně na hrudi,
- nízký krevní tlak,
- astma, dušnost, zívání,
- bolest a vředy v ústech, změna zbarvení jazyka,
- akné, ztráta vlasů, suchá nebo odlupující se kůže, kožní uzlík,
- zánět kloubů,
- bílkovina v moči, infekce močového ústrojí, obtíže při močení, bolestivé či obtížné močení, krev v moči, ledvinové kameny,
- menstruační potíže nebo potíže v oblasti pochvy, abnormální ejakulace,
- citlivost na teplo nebo chlad,
- úpal
- nadměrná svalová aktivita
- ztráta chuti k jídlu.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost):

- pomalé nebo obtížné dýchání,
- poškození jater se žloutenkou nebo bez ní,
- halucinace,
- kazivost zubů,
- otok obličeje a hrdla nebo život ohrožující alergická reakce,
- pokles krevního tlaku při změně polohy ze sedu nebo lehu do stoje,
- náhlý abstinenční syndrom vyvolaný užitím přípravku příliš brzy po užití nelegálních opioidů,
- abstinenční syndrom u novorozenců.

Nesprávné injekční používání tohoto přípravku může vyvolat abstinenční příznaky, infekce, další kožní reakce a potenciálně závažné jaterní problémy (viz bod 2, Upozornění a opatření).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zubsolv uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí. **Tento přípravek u nich může způsobit závažné poškození zdraví a jeho užití může mít smrtelné následky u osob, které ho užijí omylem či záměrně, ačkoliv jim nebyl předepsán.**

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte tento přípravek při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte tento přípravek v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Přípravek Zubsolv může být cílem lidí, kteří zneužívají léky na předpis. Uchovávejte proto tento přípravek na bezpečném místě, aby nedošlo k jeho odcizení.

Uchovávejte blistr na bezpečném místě.

Nikdy blistr neotevírejte předem.

Neužívejte toto léčivo před dětmi.

V případě náhodného požití nebo při podezření na požití je třeba ihned kontaktovat pohotovost.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zubsolv obsahuje

Léčivými látkami jsou buprenorphinum a naloxonium.

Jedna sublingvální tableta o síle 0,7 mg/0,18 mg obsahuje buprenorphinum 0,7 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,18 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Jedna sublingvální tableta o síle 1,4 mg/0,36 mg obsahuje buprenorphinum 1,4 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,36 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Jedna sublingvální tableta o síle 2,9 mg/0,71 mg obsahuje buprenorphinum 2,9 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 0,71 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Jedna sublingvální tableta o síle 5,7 mg/1,4 mg obsahuje buprenorphinum 5,7 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 1,4 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Jedna sublingvální tableta o síle 8,6 mg/2,1 mg obsahuje buprenorphinum 8,6 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 2,1 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Jedna sublingvální tableta o síle 11,4 mg/2,9 mg obsahuje buprenorphinum 11,4 mg (jako buprenorphini hydrochloridum) a naloxonium 2,9 mg (jako naloxoni hydrochloridum dihydricum).

Pomocnými látkami jsou mannitol, kyselina citronová, natrium-citrát, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, sukralóza, levomenthol, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát (viz bod 2 „Přípravek Zubsolv obsahuje sodík“).

Jak přípravek Zubsolv vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zubsolv je k dostání v šesti různých silách, které se odlišují tvarem a vyraženými údaji:

Síla tablety přípravku Zubsolv (buprenorfin/naloxon)	Popis tablety přípravku Zubsolv	Vyražené údaje na tabletě přípravku Zubsolv	Vzhled

0,7 mg/0,18 mg	Bílá až bělavá, oválná tableta, délka 6,8 mm a šířka 4,0 mm	na jedné straně „7“	
1,4 mg/0,36 mg	Bílá až bělavá, trojúhelníková tableta, strana 7,2 mm a výška 6,9 mm	na jedné straně „1.4“	
2,9 mg/0,71 mg	Bílá až bělavá tableta ve tvaru D, výška 7,3 mm a šířka 5,65 mm	na jedné straně „2.9“	
5,7 mg/1,4 mg	Bílá až bělavá, kulatá tableta o průměru 7 mm	na jedné straně „5.7“	
8,6 mg/2,1 mg	Bílá až bělavá tableta ve tvaru kosočtverce, délka 9,5 mm a šířka 8,2 mm	na jedné straně „8.6“	
11,4 mg/2,9 mg	Bílá až bělavá tableta ve tvaru tobolky, délka 10,3 mm a šířka 8,2 mm	na jedné straně „11.4“	

Přípravek Zubsolv je dostupný v blistrech po 7, 28 nebo 30 sublingválních tabletách. Na trhu nemusí být všechny síly a velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a planta
8039 Barcelona
Španělsko

Výrobce

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 75450
Švédsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <MM/RRRR>.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) buprenorfinu/naloxonu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o interakci mezi opioidy a gabapentinoidy z literatury, s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku a s přihlédnutím k současným upozorněním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi buprenorfinem/naloxonem a interakcí s gabapentinoidy je přinejmenším opodstatněně možná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku léčivých přípravků obsahujících buprenorfin/naloxon mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Vzhledem k dostupným údajům o kazivosti zubů z literatury a ze spontánních hlášení, včetně v některých případech blízké časové souvislosti, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi buprenorfinem/naloxonem a kazivostí zubů je přinejmenším opodstatněně možná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku léčivých přípravků obsahujících buprenorfin/naloxon mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a ze spontánních hlášení o intoxikacích a fatálních následcích u pediatrické populace a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi buprenorfinem/naloxonem a intoxikacemi a fatálními následky u pediatrické populace je přinejmenším opodstatněně možná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že příbalová informace léčivých přípravků obsahujících buprenorfin/naloxon má být odpovídajícím způsobem upravena.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se buprenorfinu/naloxonu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících buprenorfin/naloxon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.