

## Zubsolv



### Accord Healthcare AB

Resoriblett, sublingual 5,7 mg/1,4 mg  
(vita, runda, 7 mm i diameter, märkta med "5,7" på ena sidan)



Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

### *Särskilt läkemedel*

Övriga läkemedel med verkan på nervsystemet, medel vid behandling av beroendetillstånd.

### Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Buprenorfin

Naloxon

### ATC-kod:

N07BC51

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Zubsolv** resoriblett, sublingual 0,7 mg/0,18 mg, 1,4 mg/0,36 mg,  
11,4 mg/2,9 mg, 2,9 mg/0,71 mg, 5,7 mg/1,4 mg och 8,6 mg/2,1  
mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 09/2023*

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **Indikationer**

Substitutionsbehandling vid opioiddrogberoende inom ramen för medicinsk, social och psykologisk behandling. Syftet med naloxon som ingrediens är att förhindra intravenöst missbruk. Zubsolv är avsett för användning hos vuxna och ungdomar över 15 år, som har samtyckt till behandling mot sitt missbruk.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverinsufficiens.

Akut alkoholism eller delirium tremens.

Samtidig administrering av opioidantagonister (naltrexon, nalmeften) för behandling av alkohol- eller opioidberoende.

## **Dosering**

Behandlingen måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av opioidberoende/missbruk.

Zubsolv är inte utbytbart mot andra buprenorfinläkemedel eftersom olika buprenorfinläkemedel har olika biotillgänglighet. Dosen i milligram kan därför skilja sig mellan olika läkemedel. När den lämpliga dosen för ett särskilt buprenorfinläkemedel har fastställts bör detta läkemedel inte bytas ut mot ett annat.

Om en patient byter mellan läkemedel innehållande buprenorfin och läkemedel innehållande buprenorfin och naloxon kan en dosjustering vara nödvändig på grund av de potentiella skillnaderna i biotillgänglighet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Det rekommenderas inte att använda multipler av de tre lägre styrkorna Zubsolv som ersättning för någon av de tre högre styrkorna (t.ex. i fall där högre styrkor tillfälligt inte finns tillgängliga) (se avsnitt Farmakokinetik).

### *Försiktighetsåtgärder innan behandling*

Innan behandlingen startar ska hänsyn tas till typ av opioidberoende (dvs. lång- eller kortverkande opioid), tid som gått sedan senaste opioidanvändning samt grad av opioidberoende. För att undvika påskyndande av abstinens ska induktionsbehandling med buprenorfin/naloxon eller enbart buprenorfin inledas först när objektiva och tydliga tecken på abstinens uppvisas (påvisat exempelvis med poäng som indikerar mild eller måttlig abstinens på den validerade skalan Clinical Opioid Withdrawal Scale, COWS).

- För patienter som är beroende av heroin eller kortverkande opioider måste första dosen med buprenorfin/naloxon tas först när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 6 timmar efter att patienten senast använde opioider.
- För patienter som får metadon: Innan behandlingen med buprenorfin/naloxon inleds måste metadondosen minskas till maximalt 30 mg/dag. Den långa halveringstiden hos metadon bör tas i beaktande när behandlingen med buprenorfin/naloxon påbörjas. Första dosen med buprenorfin/naloxon bör tas först

när tecken på abstinens uppträder, men inte tidigare än 24 timmar efter att patienten senast använde metadon. Buprenorfin kan påskynda abstinenssymptom hos patienter som är beroende av metadon.

### *Inledande behandling (induktion)*

Den rekommenderade startdosen för vuxna och ungdomar över 15 år är 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg per dag. Ytterligare en Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg kan ges dag 1, beroende på den enskilda patientens behov.

Under behandlingens början rekommenderas daglig övervakning av doseringen för att säkerställa att dosen tas sublingualt på rätt sätt och för att observera patientens reaktion på behandlingen, som vägledning för effektiv dositering baserat på klinisk effekt.

### *Dosstabilisering och underhållsbehandling*

Efter inledande behandling dag 1 måste patienten snabbt stabiliseras på en adekvat underhållsdos genom titrering till en dos som gör att patienten fortsätter med behandlingen och som förhindrar opioidabstinens och . baseras på upprepad bedömning av patientens kliniska och psykologiska status. Den maximala dagliga engångsdosen ska inte överstiga 17,2 mg buprenorfin (t.ex. som ges som 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg eller 3 x 5,7 mg).

Under underhållsbehandling kan man med jämna mellanrum behöva stabilisera patienten på nytt på en ny underhållsdos på grund av förändrade behov hos patienten.

Styrkan 0,7 mg/0,18 mg är avsedd för att finjustera dosen till patienter, särskilt under nedtrappning av behandlingen eller vid problem med tolerabilitet under titrering.

Läkare uppmanas att ordinera en doseringsregim som avser en resoriblett dagligen där detta är möjligt, för att minimera risken för felanvändning.

### *Icke-daglig dosering*

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts kan doseringsfrekvensen av Zubsolv minskas till varannan dag och två gånger den individuellt titrerade dagliga doseringen. Hos vissa patienter kan doseringen minskas till 3 gånger i veckan (t.ex. måndag, onsdag och fredag) efter att en tillfredställande stabilisering har uppnåtts. Dosen på måndagen och onsdagen ska vara dubbelt så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen och dosen på fredagen ska vara tre gånger så hög som den individuellt titrerade dagliga dosen. De övriga dagarna ges ingen dos. Dosen som ges under en dag får dock aldrig överskrida 17,2 mg buprenorfin. Denna doseringsregim kan vara otillräcklig för patienter som är i behov av titrerade dagliga doser > 5,7 mg buprenorfin/dag.

### *Utsättning av läkemedel*

Efter att en tillfredställande stabilisering uppnåtts och om patienten samtycker, kan dosen minskas gradvis till en lägre underhållsdos. I vissa gynnsamma fall kan behandlingen avslutas. Tillgängligheten av sex olika resoriblettstyrkor tillåter individuell dositrering och nedtrappning av dosen. På grund av återfallsrisken bör patienter övervakas efter avslutad behandling.

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon hos äldre patienter över 65 år har inte fastställts. Ingen doseringsrekommendation kan ges.

### *Nedsatt leverfunktion*

Då farmakokinetiken av buprenorfin/naloxon kan vara förändrad hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas en lägre inledande dos och noggrann dositering hos patienter med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Farmakokinetik). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

### *Nedsatt njurfunktion*

Dosen buprenorfin/naloxon behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för buprenorfin/naloxon för barn under 15 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringssätt

Behandlande läkare måste upplysa patienterna om att den sublinguala vägen är den enda effektiva och säkra administreringsvägen för detta läkemedel (se avsnitt Varningar och

försiktighet). Resoriblettens ska ligga kvar under tungan tills den har lösts upp fullständigt. Patienterna bör inte svälja eller konsumera mat eller dryck tills resoriblettens har lösts upp fullständigt.

Zubsolv upplöses vanligen inom 40 sekunder men det kan ta 5 till 10 minuter innan patienten känner att resoriblettens helt försvunnit ur munnen.

Om fler än en resoriblett behövs kan de tas i en eller två omgångar. Den andra omgången ska tas omedelbart efter att den första har lösts upp.

## **Varningar och försiktighet**

### Felanvändning, missbruk och diversion

Buprenorfin kan felanvändas eller missbrukas likt andra lagliga eller illegala opioider. Möjliga risker vid felanvändning eller missbruk är överdosering, spridning av blodburna virusinfektioner, lokala och systemiska infektioner, samt andningsdepression och leverskada. Användning av buprenorfin av någon annan än den behandlade patienten kan leda till att nya missbrukare använder buprenorfin som den primära missbrukardrogen vilket kan ske om läkemedlet distribueras illegalt, antingen av den behandlade patienten eller om läkemedlet inte skyddas mot stöld.

Suboptimal behandling med buprenorfin/naloxon kan föranleda läkemedelsmissbruk hos patienten, vilket kan leda till överdos eller avhopp från behandlingen. En patient som är underdoserad med buprenorfin/naloxon kan fortsätta att självmedicinera sina okontrollerade abstinenssymptom med opioider, alkohol eller andra sedativa hypnotika som bensodiazepiner.

För att minimera risken för felanvändning, missbruk eller diversion bör lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas när buprenorfin ordineras och dispenseras. T.ex. ska förskrivning av flera påfyllningar tidigt i behandlingen undvikas och patienten ska komma på kontrollbesök med klinisk övervakning anpassad efter patientens behov.

Kombinationen av buprenorfin och naloxon i Zubsolv är avsedd att avskräcka från felanvändning och missbruk av buprenorfin. Då naloxonet i Zubsolv påskyndar abstinens hos individer som är beroende av heroin, metadon eller av andra opioidagonister, är det mindre troligt att Zubsolv kommer att leda till intravenös eller intranasal felanvändning än med enbart buprenorfin.

### Sömnrelaterade andningsproblem

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsproblem inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioider ökar risken för CSA på ett dosrelaterat sätt. Överväg minskning av den totala opioddosen hos patienter med CSA.

### Andningsdepression

Ett antal dödsfall på grund av andningsdepression har rapporterats, i synnerhet när buprenorfin använts i kombination med bensodiazepiner (se avsnitt Interaktioner) eller när buprenorfin inte användes enligt ordinationen. Dödsfall har även rapporterats i samband med intag tillsammans med buprenorfin och andra centralt dämpande substanser som alkohol eller andra opioider. Om buprenorfin administreras till vissa icke-opioidberoende individer utan tolerans mot effekterna av opioider kan potentiellt dödlig andningsdepression förekomma.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med astma eller respiratorisk insufficiens (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom, cor pulmonale, minskad respiratorisk reserv, hypoxi, hyperkapni, befintlig andningsdepression eller kyfoskopios (krökning av ryggraden som kan leda till andfåddhet)).

Buprenorfin/naloxon kan orsaka allvarlig, eventuellt dödlig, andningsdepression hos barn och icke-beroende personer vid fall av oavsiktlig eller avsiktlig förtäring. Patienter måste uppmanas att förvara blisterförpackningen säkert, att aldrig öppna blisterförpackningen i förväg och att förvara dem utom räckhåll för barn och andra personer i hushållet, och att inte ta läkemedlet i närvaro av barn. Vid oavsiktlig förtäring eller misstanke om förtäring ska en akutmottagning kontaktas omedelbart.

### Depression av centrala nervsystemet (CNS)

Buprenorfin/naloxon kan orsaka dåsigheit, särskilt när det tas i kombination med alkohol eller centralt dämpande substanser (som bensodiazepiner, lugnande, sedativa eller hypnotiska läkemedel, se avsnitt Interaktioner och Trafik).

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel

Samtidig användning av buprenorfin/naloxon och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig ordination av dessa sederande läkemedel förbehållas patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ finns. Om ett beslut fattas att förskriva buprenorfin/naloxon

samtidigt med sederande läkemedel, ska lägsta effektiva dos av det sederande läkemedlet användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas upp noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I dessa fall rekommenderas starkt att patienten och dennes vårdare uppmanas att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt Interaktioner).

### Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Zubsolv och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt Interaktioner). Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symptomens svårighetsgrad.

### Beroende

Buprenorfin är en partiell agonist till  $\mu$ - (my-)opioidreceptorn och kronisk administrering ger opioidberoende. Djurstudier så väl som

klinisk erfarenhet har visat att buprenorfin kan leda till beroende, men i lägre grad än en fullständig agonist, t.ex. morfin.

Abrupt avbrytande av behandling rekommenderas ej då det kan resultera i abstinenssyndrom med fördröjd debut.

### Hepatit och leverpåverkan

Fall av akut leverskada har rapporterats hos opioidberoende missbrukare, både i kliniska prövningar och i biverkningsrapporter efter marknadsintroduktion. Spektrat av avvikelser sträcker sig från övergående asymptomatiska ökningar av levertransaminaser till fallrapporter av leverskada, levernekros, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati och dödsfall. I många fall har närvaron av redan befintliga mitokondriella sjukdomar (genetiska sjukdomar, avvikelser av leverenzymmer, virusinfektioner med hepatit B eller hepatit C, alkoholmissbruk, anorexi, samtidig användning av andra potentiella hepatotoxiska läkemedel) samt pågående injektionsmissbruk av droger en orsakande eller bidragande roll. Dessa underliggande faktorer måste beaktas innan buprenorfin/naloxon förskrivs samt under behandling. När leverpåverkan misstänks måste ytterligare biologisk och etiologisk utvärdering göras. Beroende på resultaten kan avbrytande av behandling ske med försiktighet för att förhindra abstinenssymptom och för att förhindra ett återvändande till illegalt drogmissbruk. Om behandlingen fortsätter ska leverfunktionen följas noggrant.

### Påskyndande av opioidabstinenssyndrom

När behandling med buprenorfin/naloxon inleds måste läkaren vara medveten om den partiella agonistiska profilen för buprenorfin och att den kan utlösa abstinens hos opioidberoende patienter, särskilt om den ges tidigare än 6 timmar efter senaste användningen av heroin eller andra kortverkande opioider, eller om den ges kortare tid än 24 timmar efter senaste dosen av metadon. Patienterna bör noga övervakas under övergångsperioden från buprenorfin eller metadon till buprenorfin/naloxon då abstinenssymptom har rapporterats.

För att undvika påskyndande av abstinens bör insättande av buprenorfin/naloxon göras när objektiva tecken på abstinens är uppenbara (se avsnitt Dosering).

Abstinenssymptom kan även ha samband med suboptimal dosering.

### Nedsatt leverfunktion

Effekterna av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon utvärderades i en studie efter marknadsintroduktion. Eftersom både buprenorfin och naloxon i stor utsträckning metaboliseras i levern observerades förhöjda plasmanivåer för både buprenorfin och naloxon hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning jämfört med hos friska försökspersoner. Patienterna ska övervakas för tecken och symptom på framkallad opioidabstinens, toxicitet eller överdosering orsakad av ökade nivåer av naloxon och/eller buprenorfin.

Leverfunktionstester vid baslinjen samt hepatitserologi rekommenderas innan behandlingen inleds. Patienter med positiv

hepatitserologi som samtidigt behandlas med andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner) och/eller har nedsatt leverfunktion, löper större risk att utveckla leverskada. Regelbunden övervakning av leverfunktionen rekommenderas.

Zubsolv sublinguala resoribletter ska användas med försiktighet till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik). Buprenorfin/naloxon är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt Kontraindikationer).

### Nedsatt njurfunktion

Den renala eliminationen kan vara förlängd eftersom 30 % av den administrerade dosen utsöndras genom njurarna. Metaboliter av buprenorfin ackumuleras hos patienter med njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid dosering av patienter med svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

### CYP 3A4-hämmare

Läkemedel som hämmar enzymet CYP3A4 kan leda till förhöjda koncentrationer av buprenorfin. En sänkning av buprenorfin-/naloxondosen kan behövas. Dosen av buprenorfin/naloxon ska titreras med försiktighet hos patienter som redan behandlas med CYP3A4-hämmare, då en lägre dos kan vara lämplig hos dessa patienter (se avsnitt Interaktioner).

### Klasseffekter

Opioider kan orsaka ortostatisk hypotension hos ej sängbundna patienter.

Opioider kan öka trycket i cerebrospinalvätskan, vilket kan orsaka krampanfall. Opioider bör därför användas med försiktighet hos patienter med huvudskador, intrakraniella skador, eller under andra omständigheter där det cerebrospinala trycket kan öka, eller om patienten tidigare drabbats av krampanfall.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med hypotension, prostatahypertrofi eller stenosis i urinröret.

Opioidinducerad mios, förändringar av medvetandenivån eller förändringar av smärtförmågan som symptom på sjukdom kan försvåra utvärderingen av patienten, eller komplicera diagnosticeringen eller det kliniska förloppet av samtidiga sjukdomar.

Opioider bör användas med försiktighet hos patienter med myxödem, hypotyreoos eller adrenokortikal insufficiens (t.ex. Addisons sjukdom).

Opioider har visat sig öka trycket i koledokus och bör användas med försiktighet hos patienter med funktionsstörningar i gallgångarna.

Opioider bör administreras med försiktighet till äldre eller försvagade patienter.

Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla en förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin (se avsnitt Interaktioner).

### Byte mellan läkemedel innehållande buprenorfin

Dosen i milligram kan skilja sig mellan buprenorfinläkemedel och läkemedel är inte direkt utbytbara. Patienter ska därför övervakas vid byte mellan olika läkemedel innehållande buprenorfin eftersom skillnader i biotillgänglighet (se avsnitt Farmakokinetik) kan vara uttalad i vissa enskilda fall. Dosjusteringar kan därför vara nödvändiga.

### Pediatrisk population

#### Bruk hos ungdomar (15-< 18 år)

På grund av avsaknad av data för ungdomar (15-< 18 år) ska patienter i denna åldersgrupp övervakas extra noggrant under behandling.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **Interaktioner**

Zubsolv ska inte tas tillsammans med:

- Alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol, då alkohol ökar den sedativa effekten av buprenorfin (se avsnitt Trafik).

Zubsolv ska användas med försiktighet när det ges tillsammans med:

- Sedativa som bensodiazepiner och relaterade läkemedel. Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel som bensodiazepiner och relaterade läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av en additiv CNS-dämpande effekt. Dosering och behandlingstid för samtidigt använda sederande läkemedel ska begränsas (se avsnitt Varningar och försiktighet) Patienterna ska varnas för att självadministrera icke-receptbelagda bensodiazepiner samtidigt som de använder detta läkemedel eftersom det är extremt farligt, och även uppmanas att endast använda bensodiazepiner samtidigt med detta läkemedel enligt läkarens ordination (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Andra centralt dämpande substanser, andra opioidderivat (t.ex. metadon, analgetika och hostdämpande medel), vissa antidepressiva, sederande H1-receptorantagonister, barbiturater, anxiolytika utöver bensodiazepiner, neuroleptika, klonidin och relaterade substanser. Dessa kombinationer ökar den centrala dämpningen. Den reducerade vakenhetsgraden kan göra att framförande av fordon och användning av maskiner blir riskfylld.
- Det kan dessutom vara svårt att ge adekvat smärtlindring när en fullständig opioidagonist administreras till patienter som tar buprenorfin/naloxon. Det finns därför en risk att överdosera med en fullständig agonist, särskilt vid försök att hantera buprenorfinets delvis agonistiska effekter eller när plasmanivåerna av buprenorfin minskar.
- Serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och

noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller tricykliska antidepressiva läkemedel, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Naltrexon och nalmefen är opioidantagonister som kan blockera den farmakologiska effekten av buprenorfin. Samadministrering under buprenorfin-/naloxonbehandling är kontraindicerat på grund av den potentiellt farliga interaktionen som kan påskynda en plötslig debut av långvariga och intensiva opioidabstinenssymptom (se avsnitt Kontraindikationer).
- CYP3A4-hämmare: En interaktionsstudie med buprenorfin och ketokonazol (en potent hämmare av CYP3A4) resulterade i ökat  $C_{\max}$  och AUC (ytan under kurvan) av buprenorfin (ca 50 % respektive 70 %) och till en mindre grad av norbuprenorfin. Patienter som får Zubsolv ska övervakas noggrant och kan behöva dosreducering i kombination med potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. proteashämmare som ritonavir, nelfinavir eller indinavir eller antimykotikum av azoltyp som ketokonazol eller itrakonazol, makrolidantibiotika).
- CYP3A4-inducerare: Samtidig användning av CYP3A4-inducerare med buprenorfin kan minska plasmakoncentrationen av buprenorfin, vilket potentiellt kan resultera i en ineffektiv behandling av opioidberoende med buprenorfin. Det rekommenderas att patienter som tar buprenorfin/naloxon följs noggrant om inducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreras samtidigt. Buprenorfindosen eller CYP3A4-induceraren kan behöva justeras.

- Samtidig användning av monoaminoxidashämmare (MAOI) kan framkalla förstärkt effekt av opioider, baserat på erfarenhet av morfin.

## Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av buprenorfin/naloxon hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd.

I slutet av graviditeten kan buprenorfin framkalla andningsdepression hos det nyfödda barnet även efter en kort behandlingsperiod. Långtidsbehandling med buprenorfin under de tre sista månaderna av graviditeten kan orsaka abstinenssyndrom hos det nyfödda barnet (t.ex. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitation, myoklonus eller konvulsioner). Syndromet fördröjs i generellt från flera timmar till flera dagar efter födseln.

På grund av den långa halveringstiden för buprenorfin bör övervakning av det ofödda barnet under flera dagar i slutet av graviditeten övervägas för att förebygga risken för andningsdepression eller abstinenssyndrom hos nyfödda.

Dessutom bör användningen av buprenorfin/naloxon under graviditet utvärderas av läkaren. Buprenorfin/naloxon bör tas under graviditeten endast om den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken för fostret.

## Amning

Det är okänt om naloxon utsöndras i bröstmjolk. Buprenorfin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råttor har buprenorfin

setts hämma mjölkproduktionen. Amning ska därför avbrytas under behandling med Zubsolv.

## **Fertilitet**

Djurstudier har visat på en minskning av fertilitet hos honor vid höga doser (systemisk exponering > 2,4 gånger den humana exponeringen vid den högsta rekommenderade dosen på 17.2 mg buprenorfin, baserat på AUC). Se avsnitt Prekliniska uppgifter.

## **Trafik**

Buprenorfin/naloxon har en mild till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när det ges till opioidberoende patienter. Detta läkemedel kan orsaka dåsighet, yrsel eller nedsatt tankeförmåga, särskilt under behandlingens inledning och under dosjustering. Om det tas tillsammans med alkohol eller centralt dämpande substanser kan effekten sannolikt bli mer uttalad (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Patienter bör uppmanas till försiktighet vid framförande av fordon eller användning av farliga maskiner ifall buprenorfin/naloxon försämrar deras förmåga att utföra sådana aktiviteter.

## **Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterade i kliniska studier var förstoppning och symptom relaterade till abstinens (t.ex. sömnlöshet, huvudvärk, illamående, svettningar och smärta). Rapporter om krampanfall, kräkningar, diarré och förhöjda leverfunktionstester sågs som allvarliga.

## Biverkningstabell

Tabell 1 visar biverkningarna som rapporterats i pivotala kliniska studier i vilka 342 av 472 patienter (72,5 %) rapporterade biverkningar, samt biverkningar som rapporterats under uppföljning efter introduktionen på marknaden.

Frekvenserna för nedanstående möjliga biverkningar definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ) Sällsynta ( $\geq 10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och under uppföljning efter introduktionen på marknaden av buprenorfin/naloxon**

| Klassificering av organsystem        | Mycket vanliga | Vanliga                                     | Mindre vanliga                                                      | Ej känt |
|--------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| <i>Infektioner och infestationer</i> |                | Influensa<br>Infektion<br>Faryngit<br>Rinit | Urinvägsinfektion<br>Vaginal infektion                              |         |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>       |                |                                             | Anemi<br>Leukocytos<br>Leukopeni<br>Lymfadenopati<br>Trombocytopeni |         |
|                                      |                |                                             |                                                                     |         |

| Klassificering av organsystem   | Mycket vanliga | Vanliga                                                                 | Mindre vanliga                                                                                                   | Ej känt                      |
|---------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>Immunsystemet</i>            |                |                                                                         | Överkänslighet                                                                                                   | Anafylaktisk chock           |
| <i>Metabolism och nutrition</i> |                |                                                                         | Minskad aptit<br>Hyperglykemi<br>Hyperlipidemi<br>Hypoglykemi                                                    |                              |
| <i>Psykiska störningar</i>      | Sömnlöshet     | Ångest<br>Depression<br>Nedsatt libido<br>Nervositet<br>Onormala tankar | Onormala drömmar<br>Agitation<br>Apati<br>Personlighetsförändring<br>Läkemedelsberoende<br>Eufori<br>Fientlighet | Hallucination                |
| <i>Sjukdomar i nervsystemet</i> | Huvudvärk      | Migrän<br>Yrsel<br>Hypertoni<br>Parestesi<br>Sömnhighet                 | Amnesi<br>Hyperkinesi<br>Anfall<br>Talstörning<br>Tremor                                                         | Leverencefalopati<br>Syncope |
| <i>Ögon</i>                     |                | Amblyopi<br>Sjukdomar i tårapparat                                      | Konjunktivit<br>Mios                                                                                             |                              |
|                                 |                |                                                                         |                                                                                                                  | Vertigo                      |

| Klassificering av organsystem                      | Mycket vanliga             | Vanliga                                                    | Mindre vanliga                                                            | Ej känt                                                                  |
|----------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <i>Öron och balansorgan</i>                        |                            |                                                            |                                                                           |                                                                          |
| <i>Hjärtat</i>                                     |                            |                                                            | Angina pectoris<br>Bradykardi<br>Hjärtinfarkt<br>Palpitation<br>Takykardi |                                                                          |
| <i>Blodkärl</i>                                    |                            | Hypertoni<br>Vasodilatation                                | Hypotoni                                                                  | Ortostatisk hypotoni                                                     |
| <i>Andningsvägar, bröstorg<br/>och mediastinum</i> |                            | Hosta                                                      | Astma<br>Dyspné<br>Gäspningar                                             | Bronkospasm<br>Andningsdepression                                        |
| <i>Magtarmkanalen</i>                              | Förstoppning<br>Illamående | Buksmärta<br>Diarré<br>Dyspepsi<br>Flatulens<br>Kräkningar | Munsår<br>Missfärgning av tungan                                          |                                                                          |
| <i>Lever och gallvägar</i>                         |                            |                                                            |                                                                           | Hepatit<br>Akut hepatit<br>Gulsot<br>Levernekros<br>Hepatorenalt syndrom |
|                                                    | Svettningar                | Klåda                                                      | Akne                                                                      | Angioödem                                                                |

| Klassificering av organsystem                                     | Mycket vanliga   | Vanliga                                                                | Mindre vanliga                                                | Ej känt                      |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                                    |                  | Utslag<br>Urtikaria                                                    | Alopeci<br>Exofoliativ dermatit<br>Torr hud<br>Hudknutor      |                              |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>                      |                  | Ryggont<br>Artralgi<br>Muskelspasmer<br>Myalgi                         | Artrit                                                        |                              |
| <i>Njurar och urinvägar</i>                                       |                  | Onormal urin                                                           | Albuminuri<br>Dysuri<br>Hematuri<br>Njursten<br>Urinretention |                              |
| <i>Reproduktionsystem och bröstvävnad</i>                         |                  | Erektill dysfunktion                                                   | Amenorré<br>Ejakulationsproblem<br>Menorragi<br>Metrorragi    |                              |
| <i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället</i> | Abstinenssyndrom | Asteni<br>Bröstsmärta<br>Frossa<br>Pyrexia<br>Sjukdomskänsla<br>Smärta | Hypotermi                                                     | Abstinenssyndrom hos nyfödda |

| Klassificering av organsystem                    | Mycket vanliga | Vanliga                                         | Mindre vanliga                | Ej känt                |
|--------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
|                                                  |                | Perifera ödem                                   |                               |                        |
| Undersökningar                                   |                | Avvikande leverfunktionsvärden<br>Viktminskning | Ökad mängd kreatinin i blodet | Förhöjda transaminaser |
| Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer |                | Skada                                           | Värmeslag                     |                        |

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid intravenöst missbruk har vissa biverkningar förknippats med missbruket snarare än med läkemedlet, bland annat har lokala reaktioner, ibland septiska (abscess, cellulit) samt potentiellt allvarlig akut hepatit och andra infektioner som pneumoni och endokardit rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hos patienter med ett påtagligt drogberoende kan inledande administrering av buprenorfin ge ett drogabstinenssyndrom liknande det som förknippas med naloxon (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

### Symptom

Andningsdepression till följd av dämpning av centrala nervsystemet är det huvudsakliga symptom som kräver behandling vid överdos, eftersom det kan leda till andningsstillestånd och dödsfall. Tecken på överdosering kan också vara somnolens, amblyopi, mios, hypotension, illamående, kräkningar och/eller talstörningar.

### Hantering

Allmänna stödjande åtgärder vidtas inklusive noggrann övervakning av patientens respiratoriska och kardiella status. Symptomatisk behandling av andningsdepression och allmänna intensivvårdande åtgärder ska sättas in. Öppna luftvägar och andningshjälp eller ventilationskontroll måste säkerställas. Patienten ska flyttas till en miljö med fullständiga resurser för återupplivning.

Om patienten kräks måste åtgärder vidtas för att förhindra aspiration av kräkningen.

Användning av en opioidantagonist (dvs. naloxon) rekommenderas trots den måttliga effekt den kan ha för att häva andningssymptomen orsakade av buprenorfin jämfört med dess effekt på opioider med fullständig agonistisk effekt.

Om naloxon används bör den långa verknings tiden för buprenorfin beaktas när det ska beslutas om hur lång tid som behövs för behandling och medicinsk övervakning för att häva effekterna vid en överdos. Naloxon kan ha en snabbare clearance än buprenorfin, vilket möjliggör att tidigare kontrollerade överdossymptom för buprenorfin återkommer. Det kan därför vara nödvändigt med en kontinuerlig infusion.

Om infusion inte är möjligt, kan återupprepade doser med naloxon behövas.. Pågående intravenösa infusionshastigheter bör titreras enligt patientens reaktion.

## **Farmakodynamik**

### Verkningsmekanism

Buprenorfin är en partiell opioidagonist/antagonist som binder till  $\mu$  och  $\kappa$  (kappa-) opioida receptorer i hjärnan. Dess verksamhet inom opioid underhållsbehandling tillskrivs den långsamma reversibla kopplingen till  $\mu$ -opioida receptorer, som under en förlängd period kan minimera drogbehovet hos missbrukande patienter.

Takeffekten hos opioidagonister observerades i kliniskt farmakologiska studier hos opioidberoende personer.

Naloxon är en antagonist till  $\mu$ -opioida receptorer. När det administreras peroralt eller sublinguallt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras peroralt eller sublinguallt i normala doser till patienter som går igenom opioidabstinens uppvisar naloxon små eller inga farmakologiska effekter på grund av dess nästan totala förstapassagemetabolism. När det administreras intravenöst till opioidberoende personer ger förekomsten av naloxon i Zubsolv dock påtagliga opioida antagonistiska effekter samt opioidabstinens och förhindrar därmed intravenöst missbruk.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt- och säkerhetsdata för buprenorfin/naloxon kommer primärt från en ettårs-studie, som omfattade en 4-veckors randomiserad, dubbelblind jämförelse av buprenorfin/naloxon, buprenorfin och placebo följt av en 48-veckors säkerhetsstudie av buprenorfin/naloxon. I denna studie randomiserades 326 heroinberoende försökspersoner till antingen 16 mg buprenorfin/naloxon per dag, 16 mg buprenorfin per dag eller placebo. För de försökspersoner som randomiserades till någon av de aktiva behandlingarna inleddes doseringen med 8 mg buprenorfin dag 1, följt av 16 mg (två 8 mg) buprenorfin dag 2. Dag 3 växlades de som randomiserats till buprenorfin/naloxon över till kombinationsresoribletten. Försökspersonerna besökte kliniken dagligen (måndag till fredag) för utvärdering av dosering och effekt. Ta hem-doser tillhandahölls för veckosluten. Den primära studiejämförelsen var att undersöka effekten av vardera

buprenorfin och buprenorfin/naloxon jämfört med placebo. Andelen av de tre urinprov som togs varje vecka som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien var statistiskt sett högre för både buprenorfin/naloxon jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ) och buprenorfin jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ).

I en dubbelblind, dubbel-dummy, parallellgruppsstudie, som jämförde en etanollösning av buprenorfin med en fullständig agonist som aktiv kontroll, randomiserades 162 försökspersoner till att erhålla den sublinguala etanollösningen av buprenorfin 8 mg/dag (en dos som på ett ungefär motsvarar 12 mg/dag av buprenorfin/naloxon) eller två relativt låga doser av aktiv kontroll, varav en var låg nog att agera som alternativ till placebo, under en 3 till 10 dagars induktionsfas, en 16 veckor lång underhållsfas och en 7 veckor lång avgiftningsfas. Buprenorfin titrerades till underhållsdos vid dag 3. Aktiva kontrolldoser titrerades mer gradvis. Baserat på kvarstående i behandling och andelen av de tre urinprov som togs varje vecka, som var negativa avseende opioider som inte ingick i studien, var buprenorfin mer effektiv än den lägre kontrolldosen i att behålla heroinmissbrukare i behandling och att reducera deras användning av opioider under behandlingen. Effekten av 8 mg buprenorfin per dag var jämförbar med den måttligt aktiva kontrollen, men ekvivalens kunde inte påvisas.

## **Farmakokinetik**

Zubsolv upplöses vanligen inom 40 sekunder, men det kan ta 5 till 10 minuter för patienten känner att resoribletten helt försvunnit ur munnen.

Zubsolv sublinguala resoribletter har högre biotillgänglighet än konventionella sublinguala resoribletter. Dosen i milligram kan

därför skilja sig mellan läkemedel. Zubsolv är inte utbytbart mot andra buprenorfinläkemedel.

I jämförande biotillgänglighetsstudier visade Zubsolv 11,4/2,9 mg motsvarande buprenorfinexponering för 16/4 mg (2 x 8/2 mg) buprenorfin/naloxon som administrerades som konventionella sublinguala resoribletter. Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg visade dock 20 % lägre buprenorfinexponering för 2 x 2/0,5 mg buprenorfin/naloxon, som administrerades som konventionella sublinguala resoribletter. Naloxonexponering var inte högre från Zubsolv vid någon av de testade dosnivåerna.

## Buprenorfin

### Absorption

Vid peroralt intag genomgår buprenorfin förstapassagemetabolism med N-dealkylering och glukuronkonjugering i tunntarm och lever. Peroral användning av detta läkemedel är därför olämpligt.

För de tre lägre tillgängliga dosstyrkorna (2,9/0,71, 1,4/0,36 och 0,7/0,18 mg) förekommer små avvikelser för såväl buprenorfins exponeringsparametrar för dosproportionalitet som avvikelser från strikt kompositionsproportionalitet i jämförelse med de tre högre tillgängliga dosstyrkor. Multipler av de tre lägsta tillgängliga doserna Zubsolv ska därför inte användas som ersättning för någon av de tre högre tillgängliga doserna Zubsolv.

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 90 minuter efter sublingual administrering. Plasmanivåer av buprenorfin ökar med

den sublinguala dosen av buprenorfin/naloxon. Både  $C_{\max}$  och AUC för buprenorfin ökade med ökad dos, även om ökningen var proportionellt lägre än dosökningen.

### Distribution

Absorptionen av buprenorfin följs av en snabb distribueringsfas (med en halveringstid för distribuering på 2 till 5 timmar).

Buprenorfin är starkt lipofilt vilket leder till snabb penetrering av blod-hjärnbarriären.

Buprenorfin är till cirka 96 % proteinbundet, främst till alfa- och betaglobulin.

### Metabolism

Buprenorfin metaboliseras främst via 14-N-dealkylering via mikrosomalt CYP3A4 i levern. Modersubstansen och den primära dealkylerade metaboliten.

### Eliminering

Elimineringen av buprenorfin är bi- eller tri-exponentiell och har en genomsnittlig halveringstid i plasma på 32 timmar.

Buprenorfin utsöndras i fekalier (ca 70 %) genom gallutsöndring av de glukuronkonjugerade metaboliterna , och resten (ca 30 %) utsöndras via urinen.

### Naloxon

#### Absorption

Efter sublingual administrering av buprenorfin/naloxon är plasmakoncentrationen av naloxon låg och sjunker snabbt. De

genomsnittliga högsta plasmakoncentrationerna av naloxon var för låga för att bedöma dosproportionalitet. Naloxon påverkar inte farmakokinetiken för buprenorfin.

### Distribution

Naloxon är till cirka 45 % proteinbundet, främst till albumin.

### Metabolism

Läkemedlet metaboliseras i levern, primärt genom glukuronkonjugering och utsöndras via urinen. Naloxon undergår direkt glukuronidering till naloxon-3-glukoronid, samt N-dealkylering och reduktion av 6-oxo-gruppen.

### Eliminering

Naloxon utsöndras i urinen, med en genomsnittlig halveringstid i plasma på mellan 0,9 och 9 timmar.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för äldre patienter.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Renal eliminering spelar en relativt liten roll (ca 30 %) för buprenorfins/naloxons totala clearance. Det krävs inga dosjusteringar baserade på njurfunktion, men försiktighet rekommenderas vid dosering till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för buprenorfin och naloxon utvärderades i en studie efter marknadsintroduktion.

Tabell 2 sammanfattar resultaten från en klinisk prövning där exponeringen efter en singeldos buprenorfin/naloxon sublingual resoriblett bestämdes hos friska försökspersoner och hos patienter med olika grad av nedsatt leverfunktion.

**Tabell 2: Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiska parametrar för buprenorfin och naloxon efter administrering (relativ förändring jämfört med friska försökspersoner)**

| PK-parameter        | Lätt nedsatt leverfunktion<br>(Child-Pugh klass A)<br>(n = 9) | Måttligt nedsatt leverfunktion<br>(Child-Pugh klass B)<br>(n = 8) | Allvarligt nedsatt leverfunktion<br>(Child-Pugh klass C)<br>(n = 8) |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Buprenorfin</b>  |                                                               |                                                                   |                                                                     |
| $C_{\max}$          | 1,2-faldig ökning                                             | 1,1-faldig ökning                                                 | 1,7-faldig ökning                                                   |
| $AUC_{\text{last}}$ | Liknande kontroll                                             | 1,6-faldig ökning                                                 | 2,8-faldig ökning                                                   |
| <b>Naloxon</b>      |                                                               |                                                                   |                                                                     |
| $C_{\max}$          | Liknande kontroll                                             | 2,7-faldig ökning                                                 | 11,3-faldig ökning                                                  |
| $AUC_{\text{last}}$ | 0,2-faldig minskning                                          | 3,2-faldig ökning                                                 | 14,0-faldig ökning                                                  |

Sammantaget ökade plasmaexponeringen av buprenorfin ca 3-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning, medan plasmaexponeringen av naloxon ökade 14-faldigt hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning.

## **Prekliniska uppgifter**

Kombinationen av buprenorfin och naloxon har studerats i akuta och upprepade (upp till 90 dagar hos råtta) toxicitetsstudier på djur. Ingen synergistisk toxicitetsförstärkning har observerats. Biverkningar baserades på den kända farmakologiska aktiviteten hos opioid-agonist- och/eller antagonistsubstanser.

Kombinationen (4:1) av buprenorfinhydroklorid och naloxonhydroklorid var inte mutagen i en bakteriell mutationstest (Ames test) och var inte klastogen i ett cytogenetisk in vitro-test av humana lymfocyter eller i ett intravenöst mikrokärntest hos råtta.

Reproduktionsstudier med peroral administrering av buprenorfin:naloxon (ratio 1:1) tyder på att embryotalitet förekom hos råtta vid förekomst av toxicitet hos moderdjuret för alla doser. Den lägsta dosen som studerades representerade en exponeringsmultipel av 1 gång för buprenorfin och 5 gånger för naloxon vid den maximala terapeutiska dosen för människa beräknad på mg/m<sup>2</sup> basis. Ingen utvecklingstoxicitet observerades hos kanin vid doser som var toxiska för moderdjuret.

Teratogenicitet har heller inte observerats hos vare sig råtta eller kanin. Ingen peri-postnatal studie har genomförts med buprenorfin/naloxon. Maternell peroral administrering av höga doser buprenorfin under dräktighet och laktation resulterade dock i svår nedkomst (möjligen som ett resultat av den sederande effekten av buprenorfin), hög neonatal mortalitet och en måttlig

fördröjning i utvecklingen av några neurologiska funktioner ("surface righting reflex" och reaktion vid oväntade yttre stimuli) hos neonatala råttor.

Administrering av buprenorfin tillsammans med föda till råttor vid dosnivåer på 500 ppm eller mer gav en minskning av fertiliteten, som visades genom minskad befruktningstakt hos honor. En dos på 100 ppm administrerad tillsammans med föda (uppskattad exponering ca 2,4 gånger för buprenorfin vid en human dos på 17,2 mg buprenorfin/naloxon baserat på AUC, plasmanivåer av naloxon var inte detekterbara hos råttor) hade ingen negativ effekt på fertiliteten hos honor.

En karcinogenicitetsstudie med buprenorfin/naloxon utfördes på råttor med doserna 7, 30 och 120 mg/kg/dag, med uppskattade exponeringsmultipler på 3 till 75 gånger, baserat på en Zubsolv-ekvivalent human daglig buprenorfindos om 11,4 mg sublingualt beräknad på mg/m<sup>2</sup> basis. Statistiskt signifikanta ökningar av incidensen för godartat testikulärt interstitiellt (Leydigs) celladenom observerades i alla dosgrupperna.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

#### Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguala resoribletter

En 0,7 mg/0,18 mg sublingual resoriblett innehåller 0,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,18 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

#### Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguala resoribletter

En 1,4 mg/0,36 mg sublingual resoriblett innehåller 1,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,36 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguala resoribletter

En 2,9 mg/0,71 mg sublingual resoriblett innehåller 2,9 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 0,71 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguala resoribletter

En 5,7 mg/1,4 mg sublingual resoriblett innehåller 5,7 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 1,4 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguala resoribletter

En 8,6 mg/2,1 mg sublingual resoriblett innehåller 8,6 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,1 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguala resoribletter

En 11,4 mg/2,9 mg sublingual resoriblett innehåller 11,4 mg buprenorfin (som hydroklorid) och 2,9 mg naloxon (som hydrokloriddihydrat).

**Förteckning över hjälpämnen:** Mannitol (E 421), citronsyra (E 330), natriumcitrat (E 331), mikrokristallin cellulosa, kroscarmellosnatrium, sukralos, levomentol, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumstearyl fumarat

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

# Hållbarhet, förvaring och hantering

## Hållbarhet

0,7 mg/0,18 mg

2 år

1,4 mg/0,36 mg

4 år

2,9 mg/0,71 mg

3 år

5,7 mg/1,4 mg

4 år

8,6 mg/2,1 mg

4 år

11,4 mg/2,9 mg

4 år

## Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Sublingual resoriblett

#### Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg sublinguala resoribletter

En vit till benvit, oval resoriblett, längd 6,8 mm och bredd 4,0 mm, märkt med ".7" på ena sidan.

#### Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg sublinguala resoribletter

En vit till benvit, triangulär resoriblett, bas 7,2 mm och höjd 6,9 mm, märkt med "1.4" på ena sidan. .

#### Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg sublinguala resoribletter

En vit till benvit, D-formad resoriblett, höjd 7,3 mm och bredd 5,65 mm, märkt med "2.9" på ena sidan.

#### Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg sublinguala resoribletter

En vit till benvit, rund resoriblett, 7 mm i diameter, märkt med "5.7" på ena sidan.

#### Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg sublinguala resoribletter

En vit till benvit, rombformad resoriblett, längd 9,5 mm och bredd 8,2 mm, märkt med "8.6" på ena sidan.

#### Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg sublinguala resoribletter

En vit till benvit, kapselformad resoriblett, längd 10,3 mm och bredd 8,2 mm, märkt med "11.4" på ena sidan.

## **Förpackningsinformation**

*Resoriblett, sublingual 0,7 mg/0,18 mg* vit till benvit, oval, längd 6,8 mm och bredd 4,0 mm, märkt med ".7" på ena sidan

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Resoriblett, sublingual 1,4 mg/0,36 mg* vita, triangulära, bas 7,2 mm och höjd 6,9 mm, märkta med "1.4" på ena sidan

7 tablett(er) blister, 157:62, F

28 tablett(er) blister, 493:48, F

*Resoriblett, sublingual 11,4 mg/2,9 mg vita, kapselformade, längd 10,3 mm och bredd 8,2 mm, märkta med "11,4" på ena sidan*

7 tablett(er) blister, 532:93, F

28 tablett(er) blister, 1986:99, F

*Resoriblett, sublingual 2,9 mg/0,71 mg vita, D-formade, höjd 7,3 mm och bredd 5,65 mm, märkta med "2,9" på ena sidan*

7 tablett(er) blister, 226:14, F

28 tablett(er) blister, 764:82, F

*Resoriblett, sublingual 5,7 mg/1,4 mg vita, runda, 7 mm i diameter, märkta med "5,7" på ena sidan*

7 tablett(er) blister, 288:21, F

28 tablett(er) blister, 1010:69, F

*Resoriblett, sublingual 8,6 mg/2,1 mg vita, rombformade, längd 9,5 mm och bredd 8,2 mm, märkta med "8,6" på ena sidan*

7 tablett(er) blister, 409:45, F

28 tablett(er) blister, 1493:05, F