

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual 0,7 mg/0,18 mg contiene 0,7 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,18 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual 1,4 mg/0,36 mg contiene 1,4 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,36 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual 2,9 mg/0,71 mg contiene 2,9 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,71 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual 5,7 mg/1,4 mg contiene 5,7 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 1,4 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual 8,6 mg/2,1 mg contiene 8,6 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 2,1 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguales

Cada comprimido sublingual 11,4 mg/2,9 mg contiene 11,4 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 2,9 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguales

Comprimido blanco a blanquecino, ovalados, de 6,8 mm de longitud y 4,0 mm de anchura, con “0,7” grabado en un lado.

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguales

Comprimido blanco a blanquecino, triangulares, de 7,2 mm de base y 6,9 mm de altura, con “1.4” grabado en un lado.

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguales

Comprimido blanco a blanquecino, con forma de D, de 7,3 mm de altura y 5,65 mm de anchura, con “2.9” grabado en un lado.

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguales

Comprimido blanco a blanquecino, redondos, de 7 mm de diámetro, con “5.7” grabado en un lado.

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguales

Comprimido blanco a blanquecino, con forma de rombo, de 9,5 mm de longitud y 8,2 mm de anchura, con “8.6” grabado en un lado.

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguales

Comprimido blanco a blanquecino, con forma de cápsula, de 10,3 mm de longitud y 8,2 mm de anchura, con “11.4” grabado en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La finalidad del ingrediente naloxona es impedir el uso inadecuado por vía intravenosa. Zubsolv está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad, que han dado su conformidad para recibir tratamiento para su adicción.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a opioides.

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos con buprenorfina, ya que los distintos medicamentos con buprenorfina tienen distinta biodisponibilidad. Por lo tanto, la dosis en mg puede diferir entre un medicamento y otro. Una vez se ha identificado la dosis apropiada para un paciente con un determinado medicamento con buprenorfina, este no debe intercambiarse por otro medicamento.

Si se cambia a un paciente de un medicamento con buprenorfina a otro, o de un medicamento con buprenorfina y naloxona a otro, pueden ser necesarios ajustes de la dosis debido a las posibles diferencias en la biodisponibilidad (ver secciones 4.4 y 5.2).

No se recomienda usar múltiplos de las tres presentaciones de dosis más bajas de Zubsolv para sustituir a cualquiera de las tres presentaciones de dosis más altas (por ejemplo, en casos en los que las presentaciones de dosis más alta no estén disponibles temporalmente) (ver sección 5.2).

Precauciones que deben tomarse antes de la inducción

Antes de iniciar el tratamiento, debe tenerse en cuenta el tipo de dependencia de opioides (p. ej. opioide de larga o de corta acción), el tiempo desde el último consumo de opioides y el grado de dependencia de opioides. Para evitar precipitar la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona o buprenorfina sólo debe realizarse cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (lo que queda demostrado por ejemplo por una puntuación que indica una abstinencia de leve a moderada en la Escala clínica de abstinencia de opioides, Clinical Opioid Withdrawal Scale-COWS, que está validada).

- Para los pacientes dependientes de heroína o de opioides de acción corta, la primera dosis de buprenorfina/naloxona se debe tomar cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no

menos de 6 horas después de la última vez que el paciente haya consumido opioides.

- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis de metadona debe reducirse hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Debe tenerse en cuenta la semivida prolongada de la metadona cuando se inicie el tratamiento con buprenorfina/naloxona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona debe tomarse solo cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no menos de 24 horas después de la última vez que el paciente haya consumido metadona. La buprenorfina puede desencadenar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de metadona.

Posología

Tratamiento de inicio (inducción)

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes de más de 15 años de edad es Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg o 2,9 mg/0,71 mg al día. Se puede administrar un comprimido adicional de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg o 2,9 mg/0,71 mg el día uno en función de las necesidades individuales del paciente.

Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración de la dosis para garantizar la correcta colocación sublingual de la dosis y para observar la respuesta del paciente al tratamiento, como una guía para el ajuste de la dosis eficaz según el efecto clínico.

Inducción

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes de más de 15 años de edad es Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg o 2,9 mg/0,71 mg al día. Se puede administrar un comprimido adicional de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg o 2,9 mg/0,71 mg el día uno en función de las necesidades individuales del paciente.

Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar rápidamente al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada durante los días siguientes, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis depende de la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis máxima diaria no debe superar los 17,2 mg de buprenorfina (p. ej. administrados como 11,4 + 5,7 mg, 2 x 8,6 mg o 3 x 5,7 mg).

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

Las concentraciones de 0,7 mg/0,18 mg están indicadas para ajustar la dosis en pacientes, especialmente durante la reducción progresiva del tratamiento o en caso de que ocurran problemas de tolerabilidad durante el ajuste de la dosis.

Se anima a los médicos a prescribir una pauta posológica de un solo comprimido una vez al día siempre que sea posible, para reducir al mínimo el riesgo de desvío.

Administración inferior a una vez al día

Después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de la administración de Zubsolv se puede reducir a la administración cada dos días del doble de la dosis diaria ajustada individualmente. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de la administración se puede reducir a 3 veces por semana (por ejemplo, los lunes, miércoles y viernes. La dosis del lunes y el miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios). Sin embargo, la dosis administrada cualquier día no debe superar los 17,2 mg de buprenorfina. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que necesiten una dosis diaria ajustada de buprenorfina > 5,7 mg.

Retirada del tratamiento

Después de que se haya conseguido una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, se puede reducir gradualmente la dosis hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento puede interrumpirse. La disponibilidad de seis comprimidos con dosis

distintas ayuda al ajuste de dosis individual y a la reducción progresiva de la dosis. Se debe supervisar a los pacientes tras la retirada médica debido a la posible recaída.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han establecido la seguridad y la eficacia de buprenorfina/naloxona en pacientes de más de 65 años. No se puede realizar una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

Puesto que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se recomienda utilizar dosis iniciales menores y realizar un cuidadoso ajuste de la dosis (ver sección 5.2). Buprenorfina/naloxona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia renal

La modificación de la dosis de buprenorfina/naloxona no es necesaria en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los médicos deben advertir a los pacientes de que la vía sublingual es la única vía eficaz y segura para la administración de este medicamento (ver sección 4.4). El comprimido se debe colocar debajo de la lengua hasta que se disuelva por completo. Los pacientes no deben tragar, ni consumir alimentos o bebidas hasta que el comprimido se disuelva por completo.

Zubsolv se desintegra normalmente en 40 segundos; sin embargo, el paciente puede tardar de 5 a 10 minutos en notar la desaparición completa del comprimido en la boca.

Si es necesario más de un comprimido, estos pueden tomarse al mismo tiempo o en dos porciones separadas; la segunda porción se debe tomar inmediatamente después de que la primera porción se haya disuelto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia respiratoria grave.

Insuficiencia hepática grave. Alcoholismo agudo o delirium tremens.

Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de los opioides.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso indebido, abuso y desvío

Se puede hacer un uso indebido o abusar de buprenorfina de una manera similar a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos de los riesgos para las personas que usan mal o abusan de los opioides incluyen sobredosis, propagación de infecciones víricas sanguíneas o infecciones localizadas y sistémicas, depresión respiratoria y lesión hepática. El uso indebido de buprenorfina por alguien que no sea el paciente supone un riesgo adicional de nuevos drogodependientes que consuman buprenorfina como su principal droga de abuso, y esto puede producirse si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilegal o si el medicamento no se protege frente al robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede desencadenar un uso indebido del medicamento por parte del paciente, que lleve a la sobredosis o al abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosis insuficiente de buprenorfina/naloxona puede continuar respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados mediante la automedicación con opioides, alcohol u otros hipnóticos sedantes como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de uso indebido, abuso y desvío, se deben tomar las precauciones adecuadas en la prescripción y dispensación de buprenorfina, como evitar la prescripción de varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento, y llevar a cabo las visitas de seguimiento del paciente con la supervisión clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La combinación de buprenorfina y naloxona en Zubsolv está destinada a disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Zubsolv por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de la buprenorfina sola, ya que la naloxona presente en Zubsolv puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona u otros agonistas opioides.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muerte por depresión respiratoria, en concreto cuando la buprenorfina se utilizó en combinación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando la buprenorfina no se utilizó de acuerdo con la ficha técnica. También se han notificado muertes relacionadas con la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores como el alcohol u otros opioides.

Si buprenorfina se administra a individuos no dependientes de opioides, que no toleran los efectos de los opioides, puede darse depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cor pulmonale, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que conduce a una posible dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede causar una depresión respiratoria grave, y posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes, en caso de ingestión accidental o deliberada. Se debe advertir a los pacientes de que guarden el blíster de forma segura, que no lo abran nunca con antelación, que lo mantengan fuera del alcance de los niños y de otros miembros de la familia y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingesta accidental o sospecha de ingesta, se debe contactar inmediatamente con una unidad de urgencias.

Depresión del Sistema Nervioso Central (SNC)

Buprenorfina/naloxona puede provocar somnolencia, especialmente cuando se toma junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, tranquilizantes, sedantes o hipnóticos) (ver sección 4.5 y 4.7).

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones

terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Zubsolv y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Dependencia

La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioide μ (μ) y su administración crónica produce dependencia de tipo opioide. Los estudios en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que la buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel menor que un agonista completo, como por ejemplo, la morfina.

No se recomienda la interrupción repentina del tratamiento, ya que puede provocar síndrome de abstinencia de inicio tardío.

Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de lesión hepática aguda en adictos dependiente de opioides, tanto en ensayos clínicos como en notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización. El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas hasta notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, infección por virus de la hepatitis B o C, abuso de alcohol, anorexia, uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso continuado de drogas inyectadas puede tener un papel causal o ser un factor contribuyente. Estos factores subyacentes deben tenerse en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. Cuando se sospecha que hay un efecto hepático, es necesaria una evaluación biológica y etiológica adicional.

Según los resultados, el medicamento puede interrumpirse con precaución, para prevenir los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas de abuso. Si el tratamiento continúa, se debe supervisar estrechamente la función hepática.

Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Cuando se inicia el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil de agonista parcial de la buprenorfina y de que puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de opioides, especialmente si se administra menos de 6 horas después del último consumo de heroína u otros opioides de acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe vigilar atentamente a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a buprenorfina/naloxona, puesto que se han notificado síntomas de abstinencia.

Para no precipitar la abstinencia, se debe realizar inducción con buprenorfina/naloxona cuando los signos objetivos de la abstinencia sean evidentes (ver sección 4.2).

Los síntomas de abstinencia también pueden estar asociados a una dosificación subóptima.

Insuficiencia hepática

Los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de buprenorfina y naloxona se ha evaluado en un estudio poscomercialización. Puesto que la buprenorfina y la naloxona se metabolizan ampliamente en el hígado, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave se encontraron niveles plasmáticos superiores tanto de buprenorfina como de naloxona en comparación con los sujetos sanos. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis, causadas por un aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática (ver sección 4.4).

Zubsolv comprimidos sublinguales debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 5.2). En pacientes con insuficiencia hepática grave el uso de buprenorfina/naloxona está contraindicado (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30% de la dosis administrada se elimina por la vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda tomar precauciones al administrar el medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores del CYP 3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. La reducción de la dosis de buprenorfina/naloxona puede ser necesaria. En los pacientes ya tratados con inhibidores del CYP3A4 debe ajustarse cuidadosamente la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes puede ser suficiente una dosis menor (ver sección 4.5).

Efectos de clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Los opioides pueden elevar la presión de líquido cefalorraquídeo, lo que puede causar convulsiones, por lo que los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con lesiones en la cabeza, lesiones intracraneales, en otras circunstancias en las que la presión del líquido cefalorraquídeo pueda estar incrementada, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia de próstata o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de conciencia, o los cambios en la percepción del dolor como síntoma de la enfermedad, pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o la evolución clínica de la enfermedad concomitante.

Los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo, o insuficiencia de la corteza suprarrenal (p. ej. enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoledocal, y deben utilizarse con

precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides deben administrarse con precaución en pacientes de edad avanzada o debilitados. El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría producir un aumento de los efectos de opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina (ver sección 4.5).

Cambio entre medicamentos que contienen buprenorfina

La dosis en mg puede ser distinta de un medicamento con buprenorfina a otro, y por tanto los medicamentos no son directamente intercambiables. Por lo tanto, se debe supervisar a los pacientes cuando pasen de un medicamento a otro que contiene buprenorfina, ya que las diferencias en la biodisponibilidad (ver sección 5.2) pueden ser notables en algunos casos individuales. Por este motivo, puede que sea necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

Uso en adolescentes (de 15 a < 18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a < 18 años de edad), los pacientes de este grupo de edad deben estar bajo una supervisión más estrecha durante el tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Zubsolv no debe tomarse junto con:

Zubsolv no se debe tomar junto con:

- bebidas alcohólicas ni medicamentos que contengan alcohol, ya que el alcohol aumenta el efecto sedante de la buprenorfina (ver sección 4.7)

Zubsolv se debe utilizar con precaución cuando se administra conjuntamente con:

- Sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados.
El uso concomitante de opioides con sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo en el sistema nervioso central. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante de los sedantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto siguiendo solamente las instrucciones del médico (ver sección 4.4)
- El uso concomitante de Zubsolv con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4).
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados de opioides (p. ej. metadona, analgésicos y antitusígenos), ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos distintos de las benzodiazepinas, neurolepticos, clonidina y sustancias relacionadas: estas combinaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución en el nivel de alerta puede hacer que conducir y utilizar máquinas sea peligroso
- Además, una analgesia adecuada puede ser difícil de conseguir al administrar un agonista opioide completo en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por lo tanto, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intentan mitigar los efectos agonistas parciales de la buprenorfina, o cuando disminuyen los niveles plasmáticos de buprenorfina

- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4)
- la naltrexona y el nalmeveno son antagonistas de opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de la buprenorfina. La administración concomitante durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa, que puede desencadenar una aparición repentina de síntomas intensos y prolongados de abstinencia de opioides (ver sección 4.3)
- Inhibidores del CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) dio como resultado un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente el 50% y 70%, respectivamente) y, en menor medida, de norbuprenorfina. Los pacientes que reciben Zubsolv deben estar bajo una estrecha supervisión, y pueden requerir una reducción de la dosis si se combina con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, antifúngicos azoles como ketoconazol, itraconazol o antibióticos macrólidos)
- Inductores del CYP3A4: El uso concomitante de inductores del CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar un tratamiento subóptimo de la dependencia de opioides con buprenorfina. Se recomienda que los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona se sometan a una supervisión estrecha si se administran conjuntamente estos inductores (p. ej. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina). Puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor del CYP3A4 en consecuencia
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría producir una intensificación de los efectos de los opioides, si se tiene en cuenta la experiencia con morfina

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Hacia el final del embarazo la buprenorfina puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve período de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los últimos tres meses de embarazo puede causar síndrome de abstinencia en el neonato (p. ej. hipertensión, temblor neonatal, agitación neonatal, mioclonía o convulsiones). Por lo general, el síndrome suele retrasarse de varias horas a varios días después del nacimiento.

Debido a la larga semivida de la buprenorfina, se debe considerar la supervisión del neonato durante varios días tras el final del embarazo, para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia en los neonatos.

Además, el médico debe evaluar el uso de buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia en ratas. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Zubsolv.

Fertilidad

Los estudios en animales han demostrado un descenso en la fertilidad de las hembras a dosis elevadas (exposición sistémica > 2,4 veces la exposición en humanos, a la dosis máxima recomendada de 17,2 mg de buprenorfina, basándose en el AUC) (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de buprenorfina/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de pequeña a moderada cuando se administran a los pacientes dependientes de opioides. Este medicamento puede provocar somnolencia, mareos, o trastornos del pensamiento, especialmente durante el tratamiento de inducción y el ajuste de la dosis. Si se toman junto con alcohol o depresores del sistema nervioso central, es probable que este efecto sea más pronunciado (ver secciones 4.4 y 4.5).

Debe advertirse a los pacientes sobre la conducción o el manejo de máquinas peligrosas en caso de que buprenorfina/naloxona afecte de forma adversa a su capacidad para realizar en dichas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento comunicadas con más frecuencia durante los ensayos clínicos pivotaes fueron estreñimiento y los síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia (p. ej. insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Ha habido algunas notificaciones consideradas graves de convulsiones, vómitos, diarrea y resultados elevados en las pruebas de la función hepática.

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas notificadas en ensayos pivotaes, en los que 342 de 472 pacientes (72,5%) notificaron reacciones adversas, y las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de las posibles reacciones adversas que se enumeran a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización de buprenorfina/naloxona

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Gripe Infección Faringitis Rinitis	Infección del tracto urinario Infección vaginal	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Trombocitopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad	Shock anafiláctico

<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Apetito disminuido Hiperglucemia Hiperlipidemia Hipoglucemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio	Ansiedad Depresión Libido disminuida Nerviosismo Pensamiento anormal	Sueños anormales Agitación Apatía Despersonalización Dependencia del fármaco Estado de ánimo eufórico Hostilidad	Alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Migraña Mareo Hipertonía Parestesia Somnolencia	Amnesia Hiperkinesia Convulsiones Trastorno del habla Temblor	Encefalopatía hepática Síncope
<i>Trastornos oculares</i>		Ambliopía Trastorno lagrimal	Conjuntivitis Miosis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>			Angina de pecho Bradicardia Infarto de miocardio Palpitaciones Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión	Hipotensión ortostática
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Tos	Asma Disnea Bostezos	Broncoespasmo Depresión respiratoria
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia Flatulencia Vómitos	Úlcera bucal Cambio de color de la lengua	Caries dental
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hepatitis Hepatitis aguda Ictericia Necrosis hepática Síndrome hepatorenal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Hiperhidrosis	Prurito Erupción cutánea Urticaria	Acné Alopecia Dermatitis exfoliativa Piel seca Masa cutánea	Angiedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda Artralgia Espasmos musculares Mialgia	Artritis	

<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Orina anormal	Albuminuria Disuria Hematuria Nefrolitiasis Retención urinaria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Disfunción eréctil	Amenorrea Trastorno de la eyaculación Menorragia Metrorragia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Síndrome de abstinencia	Astenia Dolor torácico Escalofríos Pirexia Malestar general Dolor Edema periférico	Hipotermia	Síndrome de abstinencia neonatal
<i>Exploraciones complementarias</i>		Pruebas de función hepática anormales Pérdida de peso	Creatinina elevada en sangre	Transaminasas elevadas
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Lesiones	Golpe de calor	

Descripción de algunas reacciones adversas

En los casos de uso indebido del fármaco por vía intravenosa, algunas de las reacciones adversas se atribuyeron al acto del uso indebido más que al medicamento, e incluyen reacciones locales, a veces infecciosas (absceso, celulitis), hepatitis aguda potencialmente grave y otras infecciones como neumonía o endocarditis infecciosa (ver sección 4.4).

En pacientes que presentan una dependencia marcada del fármaco, la administración inicial de buprenorfina puede producir síndrome de abstinencia similar al que se asocia a naloxona (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

La depresión respiratoria como resultado de la depresión del sistema nervioso central es el síntoma principal que requiere intervención en caso de sobredosis, ya que puede conducir a un paro respiratorio y a la muerte. Los signos de sobredosis pueden incluir también somnolencia, ambliopía, miosis, hipotensión, náuseas, vómitos y/o trastornos del habla.

Gestión

Deben iniciarse medidas de soporte generales, incluida la supervisión estrecha del estado respiratorio y

cardíaco del paciente. Se deberán poner en práctica el tratamiento sintomático de la depresión respiratoria y las medidas habituales de cuidados intensivos. Se deberá asegurar que las vías respiratorias estén despejadas y la ventilación asistida o controlada. El paciente debe trasladarse a un entorno en el que haya disponibles instalaciones de reanimación completas.

Si el paciente vomita, se deberá tener cuidado para evitar la aspiración del vómito.

Se recomienda el uso de un antagonista de opioides (es decir, naloxona), a pesar del modesto efecto que puede tener para revertir los síntomas respiratorios de buprenorfina, en comparación con sus efectos sobre los agonistas de opioides completos.

Si se utiliza naloxona, se debe tener en cuenta la duración prolongada del efecto de la buprenorfina al determinar la duración del tratamiento y la vigilancia médica necesaria para revertir los efectos de una sobredosis. La naloxona puede eliminarse más rápidamente que la buprenorfina, lo que hace posible que vuelvan a aparecer los síntomas de sobredosis de buprenorfina controlados previamente, por lo que puede ser necesaria una infusión continuada.

Si no es posible la infusión, se pueden necesitar dosis repetidas de naloxona. La frecuencia de la infusión intravenosa continuada debe ajustarse según la respuesta del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos del sistema nervioso, fármacos usados en desórdenes adictivos, código ATC: N07BC51.

Mecanismo de acción

La buprenorfina es un agonista/antagonista parcial de opioides que se une a los receptores opioides μ y κ (kappa) del cerebro. Su actividad en el tratamiento de mantenimiento con opioides se atribuye a sus propiedades lentamente reversibles sobre los receptores μ opioides que, durante un período prolongado, podrían minimizar la necesidad de drogas por parte de los pacientes adictos.

Se observó un efecto techo como agonista opioide durante estudios de farmacología clínica en pacientes dependientes de opioides.

La naloxona es un antagonista de los receptores μ opioides. La naloxona muestra poco o ningún efecto farmacológico cuando se administra por vía oral o por vía sublingual en las dosis habituales, a pacientes que experimentan abstinencia de opioides, la debido a su metabolismo de primer paso casi completo. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa a pacientes dependientes de opioides, la presencia de naloxona en Zubsoolv produce unos marcados efectos como antagonista de opioides y abstinencia de opioides, dificultando así el abuso por vía intravenosa.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad de buprenorfina/naloxona proceden principalmente de un ensayo clínico de un año de duración, que incluye una comparación aleatorizada, doble ciego, de 4 semanas de duración, de buprenorfina/naloxona, buprenorfina y placebo, seguida de un estudio de seguridad de buprenorfina/naloxona de 48 semanas de duración. En este ensayo, 326 sujetos adictos a la heroína fueron asignados aleatoriamente a 16 mg diarios de buprenorfina/naloxona, 16 mg diarios de buprenorfina o placebo. Para los sujetos asignados aleatoriamente a cualquiera de los tratamientos activos, la administración comenzó con 8 mg de buprenorfina el día 1, seguida de 16 mg (dos dosis de 8 mg) de buprenorfina el día 2. El día 3, los asignados aleatoriamente a recibir buprenorfina/naloxona fueron cambiados al comprimido de combinación. Los sujetos fueron observados todos los días en la clínica (de lunes a viernes) para la evaluación de la administración y la eficacia. Se entregaron dosis para llevar a casa para los fines de semana. La comparación principal del estudio fue evaluar la eficacia

de buprenorfina y de buprenorfina/naloxona individualmente, frente a placebo. El porcentaje de muestras de orina tomadas tres veces por semana que dieron un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio, fue estadísticamente superior tanto para buprenorfina/naloxona frente a placebo ($p < 0,0001$) como para buprenorfina, también frente a placebo ($p < 0,0001$).

En un estudio doble ciego, doble enmascarado, de grupos paralelos, en el que se comparó una solución etanólica de buprenorfina frente a un agonista completo como control activo, 162 pacientes fueron aleatorizados para recibir la solución etanólica sublingual de buprenorfina 8 mg/día (una dosis que es comparable aproximadamente a una dosis de 12 mg/día de buprenorfina/naloxona) o dos dosis relativamente bajas de control activo, una de las cuales fue lo suficientemente baja como para servir de alternativa al placebo, durante una fase de inducción de 3 a 10 días, una fase de mantenimiento de 16 semanas y una fase de desintoxicación de 7 semanas. La buprenorfina se ajustó a la dosis de mantenimiento en el Día 3; las dosis de control activo se ajustaron más gradualmente. Según la tasa de retención en el tratamiento y el porcentaje de muestras de orina recogidas tres veces por semana, con un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio, la buprenorfina fue más eficaz que la dosis baja del control, a la hora de mantener a los adictos a la heroína en el tratamiento y reducir su consumo de opioides durante el tratamiento. La eficacia de buprenorfina 8 mg al día fue similar a la de la dosis moderada de control activo, pero no se demostró la equivalencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Zubsolv se desintegra normalmente en 40 segundos; sin embargo, el paciente puede tardar de 5 a 10 minutos en notar la desaparición completa del comprimido en la boca.

Zubsolv comprimidos sublinguales tiene una mayor biodisponibilidad que los comprimidos sublinguales convencionales. Por lo tanto, la dosis en mg puede variar entre medicamentos. Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos con buprenorfina.

En estudios comparativos de biodisponibilidad, Zubsolv 11,4/2,9 mg, frente a buprenorfina/naloxona 16/4mg (2 x 8/2mg) administrado como comprimidos sublinguales convencionales mostraron una exposición a buprenorfina equivalente; sin embargo, Zubsolv 2 x 1,4/0,36 mg mostró una exposición a buprenorfina un 20% inferior que buprenorfina/naloxona 2 x 2/0,5 mg, administrado como comprimidos sublinguales convencionales. La exposición a naloxona no fue mayor con Zubsolv en ninguno de los niveles de dosis evaluados.

Buprenorfina

Absorción

La buprenorfina, cuando se toma por vía oral, sufre un metabolismo de primer paso con N-desalquilación y glucuroconjugación en el intestino delgado y en el hígado. El uso de este medicamento por vía oral, por lo tanto, es inadecuado.

Existen pequeñas desviaciones en los parámetros de proporcionalidad de dosis de exposición de buprenorfina, así como desviaciones respecto a la proporcionalidad estricta de la composición para las tres presentaciones de dosis más bajas (2,9/0,71, 1,4/0,36 y 0,7/0,18 mg) en comparación con las tres presentaciones de dosis más altas. Por lo tanto, no se deben usar múltiplos de las tres presentaciones de dosis más bajas de Zubsolv para sustituir cualquiera de las tres presentaciones de dosis más altas de Zubsolv.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 90 minutos después de la administración por vía sublingual. Los niveles plasmáticos de buprenorfina aumentaron al aumentar la dosis sublingual de buprenorfina/naloxona. Tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC de la buprenorfina aumentaron al aumentar la dosis, aunque el aumento fue menor que el incremento proporcional de la dosis.

Distribución

Después de la absorción de la buprenorfina se produce una fase de distribución rápida (semivida de distribución de 2 a 5 horas).

Buprenorfina es altamente lipofílica, lo que hace que atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica.

Un 96 % aproximadamente de buprenorfina se une a las proteínas, principalmente a la alfa globulina y beta globulina.

Biotransformación

La buprenorfina es metabolizada principalmente por N-desalquilación por CYP3A4 en los microsomas hepáticos. La molécula original y el metabolito desalquilado principal, norbuprenorfina, se someten posteriormente a glucuronidación. Norbuprenorfina se une a los receptores opioides *in vitro*; sin embargo, se desconoce si norbuprenorfina contribuye al efecto global de buprenorfina/naloxona.

Eliminación

La eliminación de la buprenorfina es bi- o tri-exponencial, y tiene una semivida de eliminación terminal plasmática media de 32 horas.

La buprenorfina se excreta en las heces (~70 %) mediante la excreción biliar de los metabolitos glucuroconjugados y el resto (~30 %) se elimina por la orina.

Naloxona

Absorción

Después de la administración sublingual de buprenorfina/naloxona, las concentraciones plasmáticas de naloxona son bajas y disminuyen rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de naloxona fueron demasiado bajas para evaluar la proporcionalidad de la dosis. No se ha demostrado que naloxona afecte a la farmacocinética de buprenorfina.

Distribución

Un 45 % aproximadamente de naloxona se une a las proteínas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

La naloxona se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación glucurónica y se excreta en la orina. Naloxona se somete a glucuronidación directa a naloxona 3-glucuronido, así como N-desalquilación y reducción del grupo 6-oxo.

Eliminación

Naloxona se excreta en la orina, con una semivida de eliminación media del plasma que varía entre 0,9 y 9 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La eliminación renal juega un papel relativamente pequeño (~30%) en la eliminación total de buprenorfina/naloxona. No es necesaria la modificación de la dosis en función de la función renal, pero se recomienda precaución al administrar a los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la buprenorfina y la naloxona se ha evaluado en un estudio poscomercialización.

La Tabla 2 recoge los resultados de un ensayo clínico en el que se determinó la exposición tras la administración de una única dosis de buprenorfina/naloxona comprimido sublingual, en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia hepática.

Tabla 2: Efecto de la insuficiencia hepática sobre los parámetros farmacocinéticos de la buprenorfina y la naloxona, después de la administración (cambio en relación a los sujetos sanos)

Parámetro FC	Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) (n=9)	Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (n=8)	Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (n=8)
Buprenorfina			
C _{máx}	Aumento de 1,2 veces	Aumento de 1,1 veces	Aumento de 1,7 veces
AUC _{última}	Similar al control	Aumento de 1,6 veces	Aumento de 2,8 veces
Naloxona			
C _{máx}	Similar al control	Aumento de 2,7 veces	Aumento de 11,3 veces
AUC _{última}	Disminución de 0,2 veces	Aumento de 3,2 veces	Aumento de 14,0 veces

En general, en pacientes con insuficiencia hepática grave la exposición plasmática a buprenorfina aumentó aproximadamente 3 veces, mientras que la exposición plasmática a naloxona aumentó 14 veces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La combinación de buprenorfina y naloxona se ha investigado en animales, en estudios de toxicidad aguda y de toxicidad con dosis repetidas (de hasta 90 días en las ratas). No se ha observado un aumento sinérgico de la toxicidad. Los efectos adversos se basaron en la actividad farmacológica conocida de las sustancias agonistas y/o antagonistas opioides.

La combinación (4:1) de hidrocloreuro de buprenorfina y naloxona clorhidrato no fue mutagénica en un ensayo de mutación bacteriana (prueba de Ames) y no fue clastogénica en un ensayo citogenético *in vitro* en linfocitos humanos, ni en una prueba de micronúcleos intravenosos en la rata.

Los estudios de reproducción mediante la administración oral de buprenorfina:naloxona (proporción 1:1) indicaron que se produce embriofetalidad en ratas, en presencia de toxicidad materna, a todas las dosis. La dosis más baja estudiada representaba una exposición de múltiplos de 1x para buprenorfina y 5 x para naloxona a la máxima dosis terapéutica humana, calculada en mg/m². No se observó ninguna toxicidad en el desarrollo de conejos, a dosis tóxicas para la madre. Además, no se observó teratogenia en ratas ni conejos. No se ha realizado un estudio peri-postnatal con buprenorfina/naloxona; sin embargo, la administración de dosis elevadas de buprenorfina, por vía oral, a la madre durante la gestación y la lactancia dieron lugar a un parto difícil (posiblemente debido al efecto sedante de buprenorfina), alta mortalidad neonatal y un ligero retraso en el desarrollo de algunas funciones neurológicas (reflejo de enderezamiento superficial y respuesta de sobresalto) en las ratas recién nacidas.

La administración de buprenorfina en la dieta de las ratas a dosis de 500 ppm o mayores produjo un descenso de la fertilidad, que se demostró por una reducción de la tasa de concepción de las hembras. Una dosis en la dieta de 100 ppm (exposición estimada de aproximadamente 2,4 x para buprenorfina a la dosis en humanos de 17,2 mg de buprenorfina/naloxona basándose en el AUC, los niveles plasmáticos de naloxona estaban por debajo del límite de detección en ratas) no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad en hembras.

Se realizó un estudio de carcinogénesis con buprenorfina/naloxona en ratas, con dosis de 7, 30 y 120 mg/kg/día, con múltiplos estimados de dosis de 3 a 75 veces, basándose en una dosis diaria sublingual para humanos equivalente a Zubsoolv de 11,4 mg de buprenorfina calculada en mg/m². Se observaron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de adenomas celulares intersticiales testiculares (células de Leydig) benignos, en todos los grupos de dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Ácido cítrico (E 330)
Citrato de sodio(E 331)
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sucralosa
Levomentol
Sílice coloidal anhidra
Estearil fumarato sódico

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

0,7 mg/0,18 mg

2 años

1,4 mg/0,36 mg

4 años

2,9 mg/0,71 mg

3 años

5,7 mg/1,4 mg

4 años

8,6 mg/2,1 mg

4 años

11,4 mg/2,9 mg

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/oPA/Alu/PVC // Alu/PET/papel resistentes para niños.
Envase de 7, 28 o 30 comprimidos sublinguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 noviembre 2017
Fecha de la última revalidación: 27 julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Orexo AB
Virdings allé 32 A
Uppsala 754 50
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **-Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 0,7 mg / 0,18 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 0,7 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,18 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales
30 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No tragar.
Mantenga el comprimido bajo la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos que contienen buprenorfina.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1233/001 – 30 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/007 – 7 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/008 – 28 comprimidos sublinguales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZUBSOLV 0,7 mg/0,18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERS O TIRAS
ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 0,7 mg / 0,18 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 0,7 mg/0,18 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Doblar aquí
Rasgar aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 1,4 mg / 0,36 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 1,4 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,36 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales
30 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No tragar.
Mantenga el comprimido bajo la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos que contienen buprenorfina.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1233/002 – 30 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/009 – 7 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/010 – 28 comprimidos sublinguales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZUBSOLV 1,4 mg/0,36 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 1,4 mg / 0,36 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Doblar aquí
Rasgar aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 2,9 mg / 0,71 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 2,9 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,71 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales
30 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No tragar.
Mantenga el comprimido bajo la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos que contienen buprenorfina.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1233/003 – 30 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/011 – 7 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/012 – 28 comprimidos sublinguales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZUBSOLV 2,9 mg/0,71 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 2,9 mg / 0,71mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Doblar aquí
Rasgar aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 5,7 mg / 1,4 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 5,7 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 1,4 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales
30 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No tragar.
Mantenga el comprimido bajo la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos que contienen buprenorfina.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1233/004 – 30 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/013 – 7 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/014 – 28 comprimidos sublinguales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZUBSOLV 5,7 mg/1,4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 5,7 mg / 1,4 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 5,7 mg/1,4 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Doblar aquí
Rasgar aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 8,6 mg / 2,1 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 8,6 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 2,1 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales
30 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No tragar.
Mantenga el comprimido bajo la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos que contienen buprenorfina.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1233/005 – 30 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/015 – 7 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/016 – 28 comprimidos sublinguales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZUBSOLV 8,6 mg/2,1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 8,6 mg / 2,1 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 8,6 mg/2,1 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Doblar aquí
Rasgar aquí

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 11,4 mg / 2,9 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 11,4 mg de buprenorfina (como hidrocloreuro) y 2,9 mg de naloxona (como hidrocloreuro dihidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido sublingual

7 comprimidos sublinguales
28 comprimidos sublinguales
30 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
No tragar.
Mantenga el comprimido bajo la lengua hasta que se disuelva.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Zubsolv no es intercambiable con otros medicamentos que contienen buprenorfina.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1233/006 – 30 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/017 – 7 comprimidos sublinguales
EU/1/17/1233/018 – 28 comprimidos sublinguales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZUBSOLV 11,4 mg/2,9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERS O TIRAS

ENVASE DE 7, 28, y 30 COMPRIMIDOS DE DOSIS DE 11,4 mg / 2,9 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zubsolv 11,4 mg/2,9 mg comprimidos sublinguales
buprenorfina/naloxona

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Doblar aquí
Rasgar aquí

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

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

buprenorfina/naloxona

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zubsolv y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zubsolv
3. Cómo tomar Zubsolv
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zubsolv
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zubsolv y para qué se utiliza

Zubsolv contiene los principios activos buprenorfina y naloxona. Zubsolv se utiliza para tratar la dependencia de opioides (narcóticos), como la heroína o la morfina, en drogadictos que han aceptado recibir tratamiento para su adicción. Zubsolv se usa en adultos y adolescentes de más de 15 años de edad, que también estén recibiendo apoyo médico, social y psicológico.

¿Cómo actúa Zubsolv?

El comprimido contiene buprenorfina que es la responsable del tratamiento de la dependencia de opioides (narcóticos). También contiene naloxona que se usa para dificultar el uso indebido del medicamento por vía intravenosa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar

No tome Zubsolv:

- si es alérgico a la buprenorfina, a la naloxona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene **problemas respiratorios graves**
- si tiene **problemas de hígado graves**
- si tiene una intoxicación por alcohol o tiene temblores, sudoración, ansiedad, confusión o alucinaciones provocados por el alcohol
- si está tomando naltrexona o nalmefeno para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de los opioides

Advertencias y precauciones

- **Uso indebido, abuso y desvío**

Se pueden producir casos graves de infecciones con un resultado potencialmente mortal si se hace un uso indebido de Zubsolv, administrándolo por vía intravenosa.

Este medicamento puede ser un objetivo para las personas que abusan de medicamentos con receta, y debe conservarse en un lugar seguro para protegerlo frente al robo (ver sección 5). No dé este medicamento a nadie más. Puede causarles la muerte o algún otro daño.

- **Problemas respiratorios** (ver también “No tome Zubsolv” más arriba)

Algunas personas han fallecido por insuficiencia respiratoria (incapacidad para respirar) porque han hecho un uso indebido de este medicamento o lo han tomado en combinación con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol, las benzodiazepinas (tranquilizantes) u otros opioides.

El medicamento debe usarse con precaución en pacientes con problemas respiratorios previos

Este medicamento puede provocar depresión respiratoria (dificultad para respirar) grave, y potencialmente mortal, en niños y en personas no dependientes de opioides si lo ingieren de forma accidental o intencionada.

- **Somnolencia**

Este medicamento puede provocar somnolencia, especialmente cuando se toma junto con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (como tranquilizantes, sedantes o hipnóticos).

- **Dependencia**

Este medicamento puede causar dependencia.

- **Daño en el hígado**

Se ha notificado daño en el hígado después de tomar buprenorfina/naloxona, especialmente cuando se hace un uso indebido del medicamento. Esto también podría deberse a infecciones víricas (hepatitis C crónica), abuso del alcohol, anorexia o uso de otros medicamentos que pueden dañar el hígado (ver sección 4). Su médico puede realizarle análisis de sangre con regularidad para controlar el estado de su hígado.

Informe a su médico si tiene problemas de hígado antes de iniciar el tratamiento con Zubsolv.

- **Síntomas de abstinencia**

Este medicamento puede provocar síntomas de abstinencia si lo toma menos de seis horas después de haber consumido un opioide de acción corta (p. ej. morfina, heroína) o menos de 24 horas después de haber consumido un opioide de acción prolongada, como la metadona.

Zubsolv también puede causar síntomas de abstinencia si deja de tomarlo bruscamente.

- **Tensión arterial**

Este medicamento puede provocar un descenso súbito de su tensión arterial, lo que provocaría una sensación de mareo si se levantara demasiado rápido cuando está sentado o acostado.

- **Trastornos respiratorios relacionados con el sueño**

Zubsolv puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apnea de sueño (pausas respiratorias durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (niveles bajos de oxígeno en sangre). Los síntomas pueden incluir pausas respiratorias durante el sueño, despertares nocturnos debidos a la dificultad para respirar, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Contacte con su médico si usted u otra persona observa estos síntomas. Su médico podría considerar una reducción de la dosis.

- **Niños y adolescentes**

Puede estar bajo una supervisión más estrecha por parte de su médico si tiene menos de 18 años de edad. Las personas menores de 15 años no deben tomar este medicamento.

- **Diagnóstico de afecciones médicas no relacionadas**

Este medicamento puede enmascarar síntomas de dolor que podrían ayudar en el diagnóstico de algunas enfermedades. No olvide informar a su médico si toma este medicamento.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zubsolv si:

- tiene depresión u otras enfermedades que se tratan con antidepresivos. El uso de estos medicamentos junto con Zubsolv puede provocar síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver « Toma de Zubsolv con otros medicamentos»)
- tiene problemas de riñón
- ha sufrido recientemente una lesión en la cabeza o una enfermedad en el cerebro
- tiene la tensión arterial baja, aumentado el tamaño de la próstata, o dificultades para orinar debido a un estrechamiento de la uretra
- tiene poca actividad de la glándula tiroides, lo que puede provocar cansancio o aumento de peso
- su glándula suprarrenal no funciona bien (p. ej., enfermedad de Addison)
- tiene problemas en las vías biliares (p. ej. vesícula biliar, conducto colédoco)
- es una persona de edad avanzada
- está debilitado

Toma de Zubsolv con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos adversos de Zubsolv y en algunos casos pueden causar reacciones muy graves. No tome otros medicamentos mientras esté tomando Zubsolv sin hablar primero con su médico, especialmente:

- antidepresivos como **moclobemida, tranilcipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina o trimipramina**. Estos medicamentos pueden interactuar con Zubsolv y puede experimentar síntomas como contracciones musculares rítmicas involuntarias, incluidos los músculos que controlan el movimiento de los ojos, agitación, alucinaciones, coma, sudoración excesiva, temblores, exageración de los reflejos, aumento de la tensión muscular, temperatura corporal superior a 38 °C. Póngase en contacto con su médico si sufre estos síntomas.
- **Naltrexona y nalmefeno** (fármacos utilizados para tratar trastornos adictivos) ya que pueden impedir los efectos terapéuticos de Zubsolv. No deben tomarse al mismo tiempo que el tratamiento con Zubsolv, ya que puede experimentar un inicio repentino de una abstinencia intensa y prolongada.
- **Benzodiacepinas** (utilizadas para tratar la ansiedad o los trastornos del sueño) como diazepam, temazepam, alprazolam. El uso concomitante de Zubsolv y sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultad para respirar (depresión respiratoria) y coma, y podría ser potencialmente mortal. Por este motivo, solo se debe considerar el uso concomitante cuando otras opciones de tratamiento no son posibles. Sin embargo, si su médico le receta Zubsolv junto con sedantes, su médico debe limitar la dosis y la duración del tratamiento concomitante. Informe a su médico sobre todos los sedantes que toma y siga estrictamente la recomendación posológica de su médico. Podría resultar útil informar a sus amigos o familiares para que estén alerta a los signos y síntomas anteriormente indicados. Póngase en contacto con su médico si presenta estos síntomas.
- Gabapentina o pregabalina (utilizadas para tratar la epilepsia o el dolor debido a problemas en los nervios (dolor neuropático).
- **Otros medicamentos que pueden hacer que sienta sueño** utilizados para tratar enfermedades como la ansiedad, el insomnio, las convulsiones o crisis epilépticas, el dolor y otros trastornos mentales. Este tipo de medicamentos reducen sus niveles de alerta, haciendo que conducir y utilizar máquinas sea peligroso para usted. También pueden provocar depresión del sistema nervioso central, que es muy grave. A continuación se incluye una lista con ejemplos de este tipo de medicamentos:
 - otros medicamentos que contengan opioides como la metadona, ciertos analgésicos y antitúxicos
 - algunos antidepresivos (utilizados para tratar la depresión) como isocarboxazida, fenelzina, selegilina, tranilcipromina, valproato y los inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAO) ya que pueden aumentar los efectos de este medicamento

- antagonistas del receptor H1 que producen sedación (utilizados para tratar reacciones alérgicas) como difenhidramina y clorfenamina
- barbitúricos (utilizados para provocar el sueño o la sedación) como fenobarbital, secobarbital
- tranquilizantes (utilizados para provocar el sueño o la sedación) como hidrato de cloral
- clonidina (utilizada para tratar la hipertensión arterial) y medicamentos relacionados ya que pueden prolongar los efectos de este medicamento
- antirretrovirales (utilizados para tratar el VIH) como ritonavir, nelfinavir, indinavir, ya que pueden aumentar los efectos de este medicamento
- algunos fármacos antifúngicos (utilizados para tratar infecciones por hongos) como ketoconazol, itraconazol y ciertos antibióticos, ya que pueden prolongar los efectos de este medicamento
- algunos medicamentos pueden disminuir el efecto de Zubsolv. Estos incluyen medicamentos que se utilizan para tratar la epilepsia (como carbamazepina y fenitoína) y medicamentos que se utilizan para tratar la tuberculosis (rifampicina)

Uso de Zubsolv con alimentos, bebidas y alcohol

El alcohol puede aumentar la somnolencia y puede incrementar el riesgo de insuficiencia respiratoria si se toma con Zubsolv. **No tome Zubsolv junto con alcohol.** No trague o ingiera alimentos o bebidas hasta que el comprimido se haya disuelto por completo.

Embarazo y lactancia

No se conocen los riesgos de usar Zubsolv en mujeres embarazadas. Informe a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico decidirá si debe continuar el tratamiento con un medicamento alternativo.

Cuando se toman durante el embarazo, especialmente al final del embarazo, los medicamentos como Zubsolv pueden causar síntomas de abstinencia, incluyendo problemas respiratorios, en su bebé recién nacido. Esto puede aparecer varios días después del nacimiento.

No dé el pecho mientras esté tomando este medicamento, ya que Zubsolv pasa a la leche materna. Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zubsolv puede provocar somnolencia, mareo o alteración del pensamiento. Esto puede ocurrir con más frecuencia en las primeras semanas de tratamiento, cuando la dosis se está ajustando, pero también puede ocurrir si bebe alcohol o toma otros medicamentos sedantes a la vez que toma Zubsolv. No conduzca, utilice herramientas o máquinas, o realice actividades peligrosas, hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.

Zubsolv contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Zubsolv

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Su tratamiento está prescrito y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de la drogadicción.

Su médico determinará cuál es la mejor dosis para usted. Durante el tratamiento, el médico puede ajustar la dosis, en función de su respuesta.

Inicio del tratamiento

La dosis de inicio recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es:

- un comprimido de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg cada día, o
- un comprimido de Zubsolv 2,9 mg/0,71 mg cada día

Se puede administrar un comprimido adicional de Zubsolv 1,4 mg/0,36 mg o 2,9 mg/0,71 mg el día 1, en función de sus necesidades.

Hay otras concentraciones disponibles para el uso por parte de su médico, quien decidirá cuál es el mejor tratamiento para usted. Esto puede implicar tomar una combinación de distintas concentraciones, pero su dosis diaria no deberá exceder de 17,2 mg de buprenorfina.

Los signos claros de abstinencia deben ser evidentes antes de tomar su primera dosis de Zubsolv. La evaluación por parte de su médico de si usted está listo para el tratamiento guiará el momento de su primera dosis de Zubsolv.

- Inicio del tratamiento con Zubsolv si es dependiente de la heroína:
Si es dependiente de la heroína o de un opioide de acción corta, su primera dosis de Zubsolv debe tomarse cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no menos de 6 horas después del último consumo de opioides
- Inicio del tratamiento con Zubsolv si es dependiente de la metadona:
Si ha estado tomando metadona o un opioide de acción prolongada, lo ideal es reducir la dosis de metadona por debajo de 30 mg/día, antes de comenzar el tratamiento con Zubsolv. La primera dosis de Zubsolv debe tomarse cuando aparezcan signos de abstinencia, pero no menos de 24 horas después de que haya consumido metadona por última vez

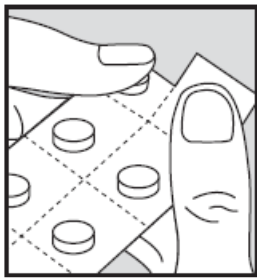
Toma de Zubsolv

- Tome la dosis una vez al día o como le haya indicado su médico.
- Extraiga el comprimido como se describe a continuación. Abra el blíster inmediatamente antes de tomar la dosis. No lo abra nunca con antelación, porque el comprimido es sensible a la humedad.
- Colóquese los comprimidos debajo de la lengua.
- Mantenga los comprimidos debajo de la lengua hasta que se hayan disuelto por completo.
- No debe masticar o tragar los comprimidos, ya que el medicamento no haría efecto y podrían aparecer síntomas de abstinencia.
- No consuma alimentos o bebida hasta que el comprimido se haya disuelto por completo. Aunque es posible que note que la mayor parte del comprimido se desintegra en 40 segundos, el comprimido puede tardar entre 5 y 10 minutos en desaparecer completamente de su boca.

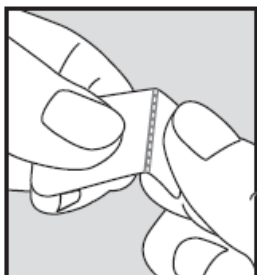
Cómo sacar el comprimido del blíster



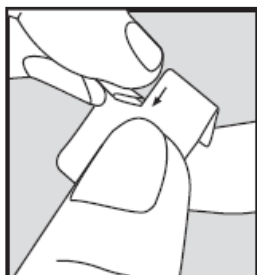
1. No empuje el comprimido a través de la lámina.



2. Retire solo una parte del blíster, rasgándola a lo largo de la línea perforada.



3. Doble el paquete por la línea de puntos.



4. Rasgue siguiendo la dirección de la flecha. Si el blíster está dañado, deseche el comprimido.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Su médico puede aumentar la dosis de Zubsolv que está tomando, en función sus necesidades. Si cree que el efecto de Zubsolv es demasiado fuerte o demasiado débil, hable con su médico o farmacéutico. La dosis máxima diaria es de 17,2 mg.

Después de un periodo de tratamiento exitoso, puede acordar con su médico reducir la dosis gradualmente, a una dosis de mantenimiento menor.

Interrupción del tratamiento

No cambie el tratamiento de ninguna manera ni interrumpa el tratamiento sin la autorización del médico que le está tratando.

Dependiendo de su situación, la dosis de Zubsolv puede seguir reduciéndose bajo una estrecha supervisión médica, hasta su retirada.

Si toma más Zubsolv del que debe

Si usted u otra persona toma una cantidad excesiva de este medicamento, debe acudir o ser trasladado inmediatamente a un centro de urgencias o a un hospital para recibir tratamiento, ya que la **sobredosis** con Zubsolv puede causar problemas respiratorios graves y potencialmente mortales.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir respiración más lenta y débil de lo normal, sensación de más somnolencia de lo habitual, disminución del tamaño de las pupilas, presión arterial baja, náuseas, vómitos y/o dificultad para hablar.

Si olvidó tomar Zubsolv

Informe a su médico tan pronto como sea posible si se olvida de tomar una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Zubsolv

No cambie el tratamiento de ninguna manera, ni lo interrumpa sin la autorización del médico que le trata. **Interrumpir el tratamiento repentinamente puede causar síntomas de abstinencia.** Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico de inmediato o busque atención médica urgente si experimenta efectos adversos graves, tales como:

- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, que puedan causar dificultad para tragar o respirar, urticaria/erupción cutánea grave. Estos podrían ser signos de una reacción alérgica con riesgo vital
- somnolencia y falta de coordinación, visión borrosa, dificultad para hablar, incapacidad para

pensar bien o de forma clara, o respiración mucho más lenta de lo normal para usted

- cansancio intenso, prurito con coloración amarillenta de la piel o los ojos. Éstos pueden ser síntomas de daño hepático
- ver o escuchar cosas que no existen (alucinaciones)

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- insomnio (dificultad para dormir)
- cefalea
- estreñimiento, náuseas
- sudoración excesiva
- síndrome de abstinencia

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- síntomas similares a los de la gripe, infección, dolor de garganta y dolor al tragar, secreción nasal
- ansiedad, depresión, disminución del deseo sexual, nerviosismo, pensamientos anómalos
- migrañas, mareos, desmayos, aumento de la tensión muscular, hormigueo, somnolencia
- aumento del lagrimeo (ojos llorosos) u otros trastornos lacrimales, visión borrosa
- aumento de la tensión arterial, enrojecimiento
- aumento de la tos
- dolor abdominal, dolor de estómago u otras molestias estomacales, diarrea, flatulencia, vómitos
- erupción cutánea, prurito, urticaria
- dolor de espalda, dolor articular, dolor muscular, calambres en las piernas (espasmo muscular)
- alteraciones de la orina
- dificultad para conseguir o mantener una erección
- debilidad, dolor torácico, escalofríos, fiebre, sensación general de malestar, dolor, hinchazón (manos y pies)
- función del hígado alterada, pérdida de peso
- lesiones accidentales causadas por la pérdida del estado de alerta o de la coordinación

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- análisis de sangre anómalos, glándulas inflamadas (ganglios linfáticos)
- sueños anormales, agitación, pérdida de interés, despersonalización (no sentirse como uno mismo), dependencia de medicamentos, sensación exagerada de bienestar, sentimientos de hostilidad
- amnesia (trastornos de la memoria), convulsiones (ataques), trastorno del habla, temblor
- inflamación o infección ocular, pupila de pequeño tamaño
- latido cardíaco rápido o lento, infarto de miocardio (ataque cardíaco), palpitaciones, opresión torácica
- tensión arterial baja
- asma, falta de aliento, bostezos
- dolor y llagas en la boca, decoloración de la lengua
- acné, pérdida de cabello, piel seca o con descamación, nódulos en la piel
- inflamación de las articulaciones
- proteínas en la orina, infección de las vías urinarias, dificultad para orinar, micción dolorosa o difícil, sangre en la orina, cálculos renales
- problemas menstruales o vaginales, eyaculación anormal
- sensibilidad al calor o al frío
- golpe de calor
- actividad muscular excesiva
- pérdida de apetito

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- respiración lenta o dificultad para respirar
- caries dental

- daño hepático con o sin ictericia
- alucinaciones
- hinchazón de la cara y la garganta o reacciones alérgicas potencialmente mortales
- disminución de la tensión arterial al cambiar de posición de sentado o tumbado a de pie
- síndrome de abstinencia repentino, causado por tomar el medicamento demasiado pronto después del consumo de opioides ilícitos
- síndrome de abstinencia en bebés recién nacidos

El uso indebido de este medicamento mediante inyección puede causar síntomas de abstinencia, infecciones, otras reacciones cutáneas y problemas hepáticos potencialmente graves (ver sección 2, Advertencias y precauciones).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zubsolv

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Puede producir daños graves y ser mortal para las personas que tomen este medicamento de forma accidental o intencionada cuando no se les haya recetado.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Zubsolv puede ser un objetivo para las personas que consumen de forma indebida medicamentos con receta. Mantenga este medicamento en un lugar seguro para evitar robos.

Guarde el blíster de forma segura.

No abra nunca el blíster antes de tiempo.

No tome este medicamento delante de los niños.

En caso de ingesta accidental o sospecha de ingesta, contacte inmediatamente con una unidad de urgencias.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zubsolv

Los principios activos son buprenorfina y naloxona.

Cada comprimido sublingual 0,7 mg/0,18 mg contiene 0,7 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,18 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Cada comprimido sublingual 1,4 mg/0,36 mg contiene 1,4 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,36 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Cada comprimido sublingual 2,9 mg/0,71 mg contiene 2,9 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 0,71 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Cada comprimido sublingual 5,7 mg/1,4 mg contiene 5,7 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 1,4 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).






Cada comprimido sublingual 8,6 mg/2,1 mg contiene 8,6 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 2,1 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).


Cada comprimido sublingual 11,4 mg/2,9 mg contiene 11,4 mg de buprenorfina (como hidrocloreto) y 2,9 mg de naloxona (como hidrocloreto dihidrato).

Los demás componentes son manitol, ácido cítrico, citrato sódico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sucralosa, levomentol, sílice anhidro coloidal y estearil fumarato sódico (ver sección 2 “Zubsolv contiene sodio”).

Aspecto de Zubsolv y contenido del envase

Zubsolv está disponible en seis dosis distintas, diferenciadas por la forma y la inscripción grabada:

Concentración de los comprimidos de Zubsolv (buprenorfina/naloxona)	Descripción de los comprimidos de Zubsolv	Inscripción de los comprimidos de Zubsolv	Aspecto
0,7 mg/0,18 mg	Comprimido blanco a blanquecino, ovalado, 6,8 mm de longitud y 4,0 mm de anchura	“.7” en un lado	
1,4 mg/0,36 mg	Comprimido blanco a blanquecino, triangular, 7,2 mm de altura y 6,9 mm de anchura	“1.4” en un lado	
2,9 mg/0,71 mg	Comprimido blanco a blanquecino, en forma de D, 7,3 mm de altura y 5,65 mm de anchura	“2.9” en un lado	
5,7 mg/1,4 mg	Comprimido blanco a blanquecino, redondo, 7 mm de diámetro	“5.7” en un lado	
8,6 mg/2,1 mg	Comprimido blanco a blanquecino, en forma de rombo, 9,5 mm de longitud y 8,2 mm de anchura	“8.6” en un lado	

11,4 mg/2,9 mg	Comprimido blanco a blanquecino, en forma de cápsula, 10,3 mm de longitud y 8,2 mm de anchura	“11.4” en un lado	
----------------	---	-------------------	---

Zubsolv está disponible en blísters de 7, 28, y 30 comprimidos sublinguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Orexo AB
Virdings allé 32 A Uppsala 754 50
Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para buprenorfina/naloxona, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la interacción entre opioides y gabapentinoides procedentes de la bibliografía, en vista de un mecanismo de acción plausible y teniendo en cuenta las advertencias existentes en la información del producto de otros medicamentos que contienen opioides, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de que haya una relación causal entre buprenorfina/naloxona y la interacción con los gabapentinoides. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen buprenorfina/naloxona se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la caries dental procedentes de la bibliografía y de los informes espontáneos que en algunos casos incluyen una estrecha relación temporal, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de que haya una relación causal entre buprenorfina/naloxona y la caries dental. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen buprenorfina/naloxona se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la intoxicación pediátrica y los desenlaces mortales procedentes de la bibliografía y de los informes espontáneos, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe al menos una posibilidad razonable de que haya una relación causal entre buprenorfina/naloxona y la intoxicación pediátrica y los desenlaces mortales. El PRAC concluyó que el prospecto de los medicamentos que contienen buprenorfina/naloxona se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para buprenorfina/naloxona, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) buprenorfina/naloxona no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.