

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оперјѝ (60 mg + 7,5 mg)/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 60 mg леводопа (levodopa) и 7,5 mg карбидопа (carbidopa) (като монохидрат).
Всеки флакон 7,2 ml съдържа 432 mg леводопа и 54 mg карбидопа (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml съдържа 3 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор (инфузия)

Бистър, жълтеникав разтвор. рН е 9,3 до 9,7, а осмолалитетът е приблизително 900 до 1 100 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Оперјѝ е показан за лечение на двигателни флукуации при пациенти с напреднала болест на Parkinson, недостатъчно контролирани с перорални антипаркинсонови лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Оперјѝ се прилага със сутрешна перорална доза леводопа. Може да се предпише допълнителна перорална доза леводопа, ако е необходимо. Когато се налага, други класове лекарствени продукти за болестта на Parkinson могат да се приемат съпътстващо с него и коригирани при необходимост.

Максималната препоръчителна доза Оперјѝ е 720 mg на компонента леводопа и 90 mg на компонента карбидопа. Лечението с Оперјѝ се състои от индивидуализирана доза, доставяна през деня в продължение на 18 часа, приложението на която започва около 3 часа преди очакваното време на събуждане на пациента, и фиксирана доза, доставяна през нощта в продължение на 6 часа.

Указания за започване на лечението и титриране на дозата

- Стъпка 1: Еквивалентната обща дневна перорална доза леводопа трябва да се изчисли, като се използват подходящите коефициенти на конверсия на леводопа (Таблица 1).
- Стъпка 2: Лечението с Оперјѝ трябва да започне при пълната доза (720 mg леводопа) заедно със сутрешна перорална доза леводопа. Ако пациентите са на повече от 720 mg еквивалентна обща дневна перорална доза леводопа, преди започването на лечение с Оперјѝ, трябва да се добави допълнителна перорална доза леводопа през деня, за да се набави разликата между тяхната еквивалентна обща дневна перорална доза леводопа минус 720 mg леводопа, доставяна с Оперјѝ, и сутрешната перорална доза леводопа. При

едновременно приложение на инхибитор на катехол-О-метилтрансферазата (КОМТ) с Онегѝ трябва да се приложи коефициентът на мултипликация на КОМТ-инхибитора към компонента леводопа на Онегѝ.

- Стъпка 3: Допълнителната перорална доза леводопа трябва да бъде коригирана, ако е необходимо. Ако пациентите се нуждаят от намаляване на тяхната обща дневна доза леводопа, допълнителната перорална доза леводопа трябва да бъде коригирана преди намаляването на дозата на Онегѝ въз основа на Таблица 2.

Изчисляване на еквивалентна обща дневна перорална доза леводопа

Трябва да се определи еквивалентната дневна доза леводопа, доставяна с перорални лекарствени форми на леводопа, както и терапията с КОМТ-инхибитори, според коефициентите на конверсия по-долу (Таблица 1).

Таблица 1 Изчисляване на еквиваленти на леводопа

Лекарствена форма на леводопа	Коефициент на мултипликация на дозата
Незабавно освобождаване	1
Контролирано освобождаване	0,75
Удължено освобождаване	0,5
При употреба на КОМТ-инхибитор умножете сумата от изчислените еквиваленти на леводопа по:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 за ентакапон • 1,5 за опикапон • 1,5 за толкапон

Оптимизиране и поддържане

Дневната доза леводопа, доставяна с Онегѝ, се предписва от лекаря в зависимост от нуждите на пациента, избирайки от 8 схеми, вариращи от 370 mg до 720 mg (Таблица 2).

Таблица 2 Дневна доза леводопа, доставяна с Онегѝ

През деня – 18 часа		През нощта – 6 часа		Обща дневна
Скорост на потока (ml/h)	Доза леводопа (mg)	Скорост на потока (ml/h)	Доза леводопа (mg)	Доза леводопа (mg)
0,64	690	0,08	30	720
0,59	640	0,08	30	670
0,55	590	0,08	30	620
0,50	540	0,08	30	570
0,45	490	0,08	30	520
0,41	440	0,08	30	470
0,36	390	0,08	30	420
0,32	340	0,08	30	370

Прекъсване на терапията

Обикновено трябва да се избягва внезапно преустановяване на лечението или бързо понижаване на дозата на Онегѝ без приложение на алтернативна допаминиметична терапия, за да се намали рискът от хиперпирексия и обърканост, предизвикани от отнемане на лекарството.

Ако пациентът се нуждае от преустановяване на лечението с Онегѝ, дозата трябва да се намали постепенно или пациентът трябва да премине на лечение с леводопа, прилагана перорално.

Лечението с Онегѝ може да бъде прекъсвано без допълнителни действия за кратки периоди от време (по-малко от 3 часа), например когато пациентът се къпе.

Ако възникне или се очаква продължително прекъсване на терапията (продължаващо повече от 3 часа), пациентът трябва да бъде предупреден да приема леводопа перорално, както е указано от доставчика на здравни грижи, докато лечението с Онегѝ може да бъде възобновено.

Препоръчва се да се предпише резервен лекарствен продукт, съдържащ леводопа, в случай че доставянето на Оперји е прекъснато.

Специални популации

Старческа възраст

Коригирането на дозата трябва да се провежда с повишено внимание при пациенти на възраст 85 и повече години.

Бъбречно/чернодробно увреждане

Няма проучвания на фармакокинетиката на Оперји при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Дозирането на Оперји е индивидуализирано с титриране до оптимален ефект (което съответства на индивидуално оптимизирани плазмени експозиции на леводопа и карбидопа); затова потенциалните ефекти на чернодробното и бъбречното увреждане върху експозицията на леводопа и карбидопа се отчитат индиректно при титрирането на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Оперји в педиатричната популация при лечението на болест на Parkinson.

Начин на приложение

Оперји се прилага като непрекъсната подкожна инфузия, 24 часа дневно, с помпа за доставяне на лекарствени продукти.

Оперји трябва да се използва само с една от следните доставящи системи:

- Доставяща система Yurway, включваща помпа с презареждаща се батерия Yurway, стерилни патрони (резервоари) за лекарство Yurway за еднократна употреба с прикрепени адаптери за флаконите. Доставящата система Yurway се използва със стерилни инфузионни комплекти за еднократна употреба. За подробни указания направете справка с *Ръководството за потребителя на доставящата система Yurway*.
- Помпа Crono Twin ND, която използва стерилни спринцовки за еднократна употреба (резервоари), адаптери за флакони и инфузионни комплекти. За подробни указания направете справка с *Указанията за употреба на Crono Twin ND*

Оперји не трябва да се прилага с други помпи за доставяне на лекарствени продукти. Само доставящата система Yurway и Crono Twin ND отговарят на условията за съвместимост с Оперји. И двете доставящи системи могат да бъдат програмирани да осигуряват скоростта на потока през деня и през нощта посредством две места на инфузия съгласно предписаните схеми на Оперји при пациенти с болест на Parkinson и е установено, че действието им е еквивалентно.

Преди започването на приложение в домашни условия лекарят трябва да прецени дали пациентът може безопасно да използва доставящата система Yurway или Crono Twin ND самостоятелно. След като преминат обучение, пациентите, които не са в състояние да извършват всички критични задачи безопасно, трябва да използват системата с помощта на обучен болногледач. Само пациенти и/или болногледачи, които са получили обучение и за които се приема, че са достатъчно подготвени, може да оперират с доставящата система Yurway или Crono Twin ND в домашни условия. Трябва да се осигури опреснително обучение, ако се установят трудности при употребата (вж. точка 6.6).

Препоръчителните места на инфузия са корема, хълбоците и външната страна на бедрата. Ако се наложи, може да се използва и задно-латералната част на мишницата. Може да се наложи подкрепа от подходящо обучен болногледач за някои трудно достъпни места на инфузия, като

хълбоците.

На пациентите и (ако е приложимо) техните болногледачи трябва да бъде указано да редуват местата на инфузия ежедневно, да избягват връщане към същото място на инфузия в продължение на поне 2 седмици и да почистват областта на инфузията с дезинфектант, както е препоръчано от техния медицински специалист. Канюлите трябва да се поставят на поне 5 cm отстояние една от друга и на поне 5 cm разстояние от пъпа. Трябва да се избягват места на инфузия върху кожни лезии (напр. малки възли, хематом, области със зачервяване или оток), или върху кост, кръвоносни съдове, татуировки или белези (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Глаукома със затворен ъгъл.
- Съпътстващо приложение на неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (напр. фенелзин, транилципромин).
- Пациенти със значимо когнитивно разстройство.
- Състояния, при които адренергичните средства са противопоказани, напр. феохромоцитом, хипертиреозидизъм и синдром на Cushing.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сънливост и епизоди на внезапно заспиване

Леводопа се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване (вж. точка 4.7). Има съобщения за внезапно заспиване по време на ежедневни дейности, в някои случаи несъзнателно или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и посъветвани да внимават особено много при шофиране или работа с машини по време на лечението (вж. точка 4.7). Пациенти, получили сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Допълнително може да се обмисли понижаване на дозата или окончателно прекратяване на терапията.

Хиперпирексия и обърканост, предизвикани от отнемане на лекарството

Има съобщения за комплекс симптоми, наподобяващ невролептичен малигнен синдром (характеризиращ се с повишена температура, мускулна ригидност, променено съзнание и автономна нестабилност), без друга явна етиология, във връзка с бързо понижаване на дозата, отнемане на лекарството или промяна в допаминергичната терапия (вж. точка 4.2).

Сърдечносъдови исхемични събития

Леводопа трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване. При пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда с остатъчни предсърдни, нодални или камерни аритмии сърдечната функция трябва да се проследява с особено внимание по време на периода на първоначалните корекции на дозата на Onerji.

Халюцинации, психоза, обърканост

Има повишен риск от халюцинации и психоза при пациенти, получаващи леводопа.

Халюцинации може да се появят малко след започването на терапия с леводопа и да бъдат повлияни от понижаване на дозата на леводопа.

Халюцинациите може да са придружени от обърканост, безсъние и твърде интензивно сънуване. Може да се появят необичайно мислене и поведение с един или повече симптоми, включително параноидна идеация, делюзии, халюцинации, обърканост, психозоподобно

поведение, дезориентация, агресивно поведение, тревожност и делир.

Пациенти с голямо психотично разстройство или анамнеза за психотично разстройство трябва да бъдат лекувани с повишено внимание с Оперѝ поради риска от обостряне на психозата.

Освен това лекарствените продукти, антагонизиращи ефектите на допамина, използвани за лечение на психоза, може да изострят симптомите на болестта на Parkinson и да намалят ефективността на Оперѝ.

Контрол на импулсите, компулсивни поведения

Пациентите може имат силно непреодолимо желание за залагане, засилено сексуално желание, силно непреодолимо желание за харчене на пари, преяждане или компулсивно хранене и/или други силни непреодолими желаниа, както и неспособност да контролират тези желаниа, докато приемат едно или повече от лекарствените продукти, използвани за лечение на болестта на Parkinson, които повишават допаминовата активност в централната нервна система.

Има съобщения, че в някои случаи, въпреки че не във всички, тези непреодолими желаниа спират при понижаване на дозата или преустановяване на приема на лекарствения продукт. Тъй като пациентите може да не разпознаят тези поведения като необичайни, важно е предписващите лекари да питат пациентите и техните болногледачи особено за развитието на ново или повишено непреодолимо желание за залагане, сексуално желание, неконтролирано харчене, преяждане или компулсивно хранене, или други непреодолими желаниа, докато са на лечение с Оперѝ.

Ако пациентът развие такива непреодолими желаниа, трябва да се обмисли понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Оперѝ.

Ортостатична хипотония

Леводопа може да причини ортостатична хипотония. Трябва да се внимава особено много при приложение на Оперѝ с други лекарствени продукти, които може да причинят ортостатична хипотония, напр. антихипертензивни лекарствени продукти.

Дискинезия

Продуктите, съдържащи леводопа, може да причинят дискинезия. Може да се наложи понижаване на дозата на Оперѝ или на други лекарствени продукти, използвани за лечение на болестта на Parkinson.

Реакции на мястото на инфузия

Оперѝ се свързва с локални реакции на мястото на инфузия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да сменят местата на инфузия ежедневно, да избягват връщане към същото място на инфузия в продължение на поне 2 седмици и да почистват областта на инфузията с дезинфектант. Канюлите трябва да се поставят на поне 5 cm отстояние една от друга и на поне 5 cm разстояние от пъпа. Трябва да се избягват места на инфузия върху кожни лезии (напр. малки възли, хематом, инфекция, области със зачервяване или оток) или върху кост, кръвоносни съдове, татуировки или белези.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да следят внимателно за промени по кожата на мястото на инфузия, които може да са показателни за потенциална инфекция, като зачервяване, свързано със затопляне, подуване и болка, особено свързано с повишена температура. Повечето реакции, свързани с инфекция на мястото на инфузия, могат да отшумят с локално или перорално антибиотично лечение и не се налага прекъсване на Оперѝ. При по-сериозни случаи на инфекция на мястото на инфузия (напр. целулит или абсцес) може да се наложи хоспитализация за интравенозно приложение на антибиотици, дренаж на абсцес и/или

отстраняване на инфектирана кожна тъкан.

Невропатия

Пациентите трябва да бъдат клинично проследявани за невропатия след започване на лечение с Оперѝ, особено пациенти с вече съществуваща невропатия и пациенти, приемащи други лекарствени продукти, или такива с медицински състояния, свързани с невропатия. При пациенти, които развиват признаци и симптоми на невропатия след започване на лечение, трябва да се измерват нивата на витамините В6, В9 и В12 (вж. точка 4.8). Те трябва да се добавят в случай на дефицити, особено ако се наблюдават изразено ниски нива.

Депресия и суицидност

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за развитието на депресия със суицидни наклонности.

Хронична глаукома с отворен ъгъл

Пациентите може да бъдат лекувани с повишено внимание с Оперѝ, при положение че вътреочното налягане е добре контролирано и пациентът се проследява внимателно за промени във вътреочното налягане по време на терапията.

Пептична язвена болест

Лечението с леводопа може да увеличи възможността за кървене от горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациенти с анамнеза за пептична язва.

Лабораторно проследяване

Препоръчват се периодични оценки на чернодробната, хемопоеичната, сърдечносъдовата и бъбречната функция по време на продължителна терапия.

Повлияване на лабораторни изследвания

Леводопа може да причини фалшиво положителна реакция за кетотела в урината при използване на тест-лента за определяне на кетонурия и тази реакция няма да бъде променена от кипване на уринната проба. Възможно е да се получат фалшиво отрицателни резултати при употребата на глюкозооксидазни методи на изследване за глюкозурия. Трябва да се внимава особено много при интерпретиране на измерванията на катехоламините в плазма и урина, тъй като терапията с леводопа може да повиши нивата им.

Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа 3 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Оперѝ. Следните взаимодействия са установени от генеричната комбинация леводопа/карбидопа.

Неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)

Леводопа е противопоказан при пациенти, лекувани с неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (напр. фенелзин, транилципромин, вж. точка 4.3), тъй като едновременното приложение на леводопа с неселективни МАО-инхибитори може да доведе до хипертонична криза. Тези инхибитори трябва да се спрат поне 14 дни преди

започването на терапия с Онерѝ.

Трябва да се внимава особено много при съпътстващо приложение на Онерѝ със следните лекарствени продукти:

Селективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)

Употребата на селективни МАО-В-инхибитори (напр. разагилин и селегилин) с леводопа може да бъде свързано с ортостатична хипотония. Пациентите, които приемат такива лекарствени продукти, трябва да бъдат проследявани.

КОМТ-инхибитори (толкапон, ентакапон, опикапон)

КОМТ-инхибиторите увеличават бионаличността на леводопа. Може да се наложи коригиране на дозата на Онерѝ.

Амантадин

Амантадин има синергичен ефект с леводопа и може да увеличи събитията на бъбречно и чернодробно увреждане, свързани с леводопа. Може да се наложи коригиране на дозата на Онерѝ.

Трициклични антидепресанти

Има редки съобщения за нежелани реакции, включително хипертония и дискинезия, в резултат на съпътстващо приложение на трициклични антидепресанти и леводопа.

Антихипертензивни средства

Едновременната употреба на леводопа/карбидопа и антихипертензивни лекарствени продукти може да причини симптоматична ортостатична хипотония. Може да се наложи понижаване на дозата на антихипертензивните лекарствени продукти след започване на лечение или повишаване на дозата на Онерѝ.

Допамин D2 рецепторни антагонисти и изониазид

Допамин D2 рецепторните антагонисти (напр. фенотиазини, бутирофенони, рисперидон и метоклопрамид) и изониазид може да намалят терапевтичния ефект на леводопа. Пациентите трябва да се проследяват за влошаване на симптомите на болестта на Parkinson.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчни данни от употребата на леводопа/карбидопа при бременни жени. Проучванията на леводопа и карбидопа при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Онерѝ не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Леводопа и евентуално съответните метаболити на леводопа се екскретират в кърмата. Има доказателства за потискане на лактацията по време на лечението с леводопа.

Не е известно дали карбидопа/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на карбидопа в млякото.

Няма достатъчна информация за ефектите на леводопа/карбидопа или съответните метаболити при новородени/кърмачета. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Онегји.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност не се наблюдават ефекти върху фертилитета при плъхове, получаващи леводопа/карбидопа.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леводопа/карбидопа повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да е свързан със сънливост, епизоди на внезапно заспиване, замаяност или ортостатична хипотония. Затова трябва да се внимава особено много при шофиране или работа с машини по време на лечение с Онегји. Пациентите с прояви на сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване трябва да бъдат съветвани да се въздържат от шофиране или участие в дейности (напр. работа с машини) до отшумяването на такива повтарящи се епизоди и на сънливостта (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, съобщавани при приложение на Онегји, са реакции на мястото на инфузия, включващи нодул (70,4 %), хематом (64,9 %), болка (23,2 %), инфекция (19,3 %), еритем (18,4 %), ескара (12,9 %) и дискинезия (11,5 %). Направете справка с точка 4.4 за мерки за овладяване на нежеланите реакции.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

В Таблица 3 по-долу очакваните нежеланите реакции при приложение на Онегји са представени по системо-органен клас (СОК) и честота. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота ³
Инфекции и инфестации	Реакции на мястото на инфузия ^{1,2}			Инфекция на пикочните пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Злокачествен меланом
Нарушения на кръвта и лимфната система				Анемия, агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност ¹	
Нарушения на метаболизма и храненето	Дефицит на витамин В6 ¹	Хиперхомоцистеинемия, дефицит на фолати ¹ , дефицит на витамин В12 ¹	Понижен апетит	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота ³
Психични нарушения		Тревожност, халюцинации ¹ , безсъние	Необичайни сънища, състояние на обърканост, делюзия, депресия ¹ , разстройство на импулсния контрол ¹ , бързо движение на очите, поведенческо разстройство на съня, разстройство на съня	Суицидна идеация, психотично разстройство, агитация, дезориентация, синдром на допаминова дисрегулация, еуфорично настроение, повишено либидо, бруксизъм, параноя
Нарушения на нервната система	Дискинезия	Замаяност, главоболие, влошаване на off-периодите ^{1, 2} , периферна невропатия, тремор	Акинезия, дизестезия, синдром на дискинезия-хиперпирексия, дистония, хипокинезия, парестезия, пресинкоп, сънливост, вкусово разстройство	Когнитивно разстройство, епизоди на внезапно заспиване, невролептичен малигнен синдром, атаксия, синдром на Hooper, деменция
Нарушения на очите				Замъглено зрение, диплопия, мидриаза, окулогирична криза, блефароспазъм
Сърдечни нарушения				Палпитации, ритъмни нарушения на сърцето
Съдови нарушения		Хипотония	Ортостатична хипотония	Хипертония, синкоп, тромбоза, тромбоза, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Диспнея, ненормално дишане, дисфония, хълцане
Стомашно-чревни нарушения		Наузея	Сухота в устата, повръщане	Коремна болка, запек, диария, стомашно-чревно кървене, пептична язва, дисфагия, диспепсия, глосодиния,

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота ³
				флатуленция, промяна в цвета на слюнката, слюнчена хиперсекреция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Контактен дерматит	Паникулит, обрив	Ангиоедем, хиперхидроза, пруритус, пурпура на Henoch-Schonlein, уртикария, промяна в цвета на потта, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в крайниците	Мускулни спазми, тризмус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Задържане на урина, хроматурия, уринарна инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Еритем на мястото на инфузия ^{1,2} , ескара на мястото на инфузия ^{1,2} , хематом на мястото на инфузия ^{1,2} , възел на мястото на инфузия ^{1,2} , болка на мястото на инфузия ^{1,2}	Промяна в цвета на мястото на инфузия, кървене на мястото на инфузия, индурация на мястото на инфузия, пруритус на мястото на инфузия, реакция на мястото на инфузия (неуточнена), подуване на мястото на инфузия ^{1,2} , везикули на мястото на инфузия, намаляване на терапевтичния отговор	Астения, дискомфорт, други реакции на мястото на инфузия ¹ , периферен едем ¹ , пирексия	Умора, физическо неразположение, нарушение на походката, болка в областта на гърдите
Изследвания				Увеличаване на теглото, загуба на тегло
Увреждане, отравяне и процедурни усложнения		Падане	Абразия на кожата	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота ³
Проблеми, свързани с продукта			Изтичане на лекарство върху кожата, което би могло да причини локална реакция	

¹ Групираните термини, които включват тясно свързани предпочитани термини.

² Вижте описанието на избраните нежелани реакции.

³ Тези нежелани реакции не са съобщени при приложение на Онегји, но са очаквани при леводопа, прилаган перорално

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инфузията

Най-честите нежелани реакции, свързани с Онегји, са реакции на мястото на инфузия (88,8 % от пациентите при средна експозиция по време на лечението 1,6 години), включващи нодули, хематом, болка, инфекция, еритем, ескара и подуване. Повечето реакции на мястото на инфузия са леки по тежест, не са сериозни и пациентите сами могат да ги контролират. Има съобщения за инфекции на мястото на инфузия при 19,3 % от пациентите и в повечето случаи те отшумяват с локално или перорално антибиотично лечение, макар че някои случаи налагат интравенозно антибиотично лечение и/или инцизия и дренаж. Направете справка с точка 4.4 за мерки за овладяване на нежеланите реакции.

Дискинезия

Дискинезия се съобщава като нежелана реакция при 11,5 % от пациентите с болест на Parkinson, лекувани с Онегји. Повечето събития на дискинезия са леки до умерени по тежест и отшумяват спонтанно след понижаване на дозата на леводопа. Лечението е преустановено при 1 % от пациентите поради дискинезия.

Невропатия

При клинични проучвания 3 % от пациентите с болест на Parkinson, лекувани с Онегји, развиват периферна невропатия (вж. точка 4.4). Всички случаи са класифицирани като подостри или хронични и 84 % от събитията са леки до умерени по тежест. Невропатията най-често се характеризира като сензорна или сензомоторна. Повечето случаи са съобщени във връзка с ниски нива на витамин В (78 % от случаите; 61 %, 39 % и 17 % с ниски нива съответно на витамин В6, В9 или В12) и висока дневна доза леводопа. Лечението е преустановено при 0,7 % от пациентите поради невропатия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране с Онегји инфузията трябва да се спре и помпата за доставяне на лекарствения продукт да се изключи.

Лечението при предозиране като цяло е същото като това при предозиране на леводопа. Пиридоксинът не е ефективен за обръщане на действието на леводопа/карбидопа.

Пациентите трябва да се проследяват и трябва да се осигури поддържащо лечение. Трябва да се използва електрокардиографско проследяване и пациентите да се наблюдават внимателно за развитието на сърдечни аритмии; при необходимост трябва да се приложи подходяща антиаритмична терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, Допа и производни на допа, АТС код: N04BA02.

Механизъм на действие

Леводопа

Леводопа, метаболитният прекурсор на допамина, преминава през кръвномозъчната бариера и се превръща в допамин в мозъка. Това се счита за механизъмът, по който леводопа повлиява симптомите на болестта на Parkinson.

Карбидопа

Леводопа бързо се декарбоксилира до допамин в тъканите извън мозъка, така че само малко количество от приложената доза се транспортира в непроменен вид до централната нервна система. Карбидопа е декарбоксилазен инхибитор. Тъй като неговото инхибиращо декарбоксилазата действие е ограничено до тъканите извън мозъка, приложението на карбидопа с леводопа увеличава количеството леводопа, достигащо до мозъка. Добавянето на карбидопа към леводопа намалява периферните ефекти (напр. гадене и повръщане) поради декарбоксилиране на леводопа; карбидопа обаче не намалява нежеланите реакции поради централните ефекти на леводопа.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Опергі е проучена в едно клинично изпитване, проведено при пациенти с болест на Parkinson, получаващи моторни флукутации, които вече не могат да бъдат подобрени с коригиране на антипаркинсоновите лекарствени продукти.

Това изпитване се състои от следните последователни периоди:

- (a) 4 до 6-седмичен период на открито коригиране на лечението с перорална форма на леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване
- (b) 4 до 6-седмичен период на преминаване към Опергі с добавяне на перорална форма на леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване при необходимост
- (c) 12-седмично, рандомизирано, двойнослепо, с двойно плацебо, активно контролирано изпитване с паралелни групи (периодът на поддържане).

Пациенти (с резултат по модифицираната скала на Hoehn и Yahr ≤ 3 в период с добър контрол на моторните симптоми (период на включване („On“)) са подходящи за участие в изпитването, ако са средно най-малко 2,5 часа в период с влошен контрол на моторните симптоми (период на изключване („Off“)) дневно при настоящото лечение, с най-малко 4 дози/ден леводопа/допа декарбоксилазен инхибитор (или най-малко 3 дози/ден леводопа/допа декарбоксилазен инхибитор с удължено освобождаване) и минимум 400 mg/ден еквивалент на леводопа. Съпътстващото лечение с допаминови агонисти, селективни инхибитори на моноаминооксидаза-В, амантадин и антихолинергични средства е разрешено, при условие че дозите са установени преди включване в изпитването.

На пациентите не е позволено да получават леводопа или инхибитори на катехол-О-метилтрансферазата като спасителни лекарства по времена изпитването.

В изпитването са включени 381 пациенти. От тях 259 пациенти са рандомизирани (1:1) да получават или перорална форма карбидопа/леводопа с незабавно освобождаване (n = 131), или Оперѝ (n = 128), при дози, определени по време на периодите на коригиране и превключване на лечението, с най-малко една доза перорална форма на карбидопа/леводопа с незабавно освобождаване сутрин. Оперѝ или плацебо разтвор се прилагат подкожно в продължение на 24 часа с помпена система за доставяне на лекарствен продукт.

Сред 259 рандомизирани пациенти (63,7 % мъже), при включването, средната възраст (63,5 години, като 44,8 % от пациентите са на възраст 65 или повече години), средната продължителност на болестта на Parkinson (9,6 години), средната продължителност на моторните флукутации (4,5 години), среднодневният „Он“ период без проблемна дискинезия (9,4 часа) и среднодневният „Off“ период (6,07 часа) имат сходно разпределение между групите на лечение.

При рандомизацията (изходно ниво), средната (стандартно отклонение) обща дневна доза леводопа е 1 237 (447) mg при пациентите, рандомизирани на Оперѝ (включително добавката на карбидопа/леводопа с незабавно освобождаване), и 1 065 (409) mg при пациентите, рандомизирани на карбидопа/леводопа с незабавно освобождаване.

Първичната крайна точка за ефикасност в изпитването е средната промяна спрямо изходното ниво до Седмица 12 в общия среднодневен „Он“ период без проблемна дискинезия на базата на дневник на болестта на Parkinson, нормализиран към 16-часов буден период. Групата на Оперѝ показва по-добра ефикасност по отношение на първичната крайна точка в сравнение с групата на леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване (1,72 часа, p < 0,0001). Има също и статистически значима разлика между групите по отношение на средната промяна в „Off“ периода (основна вторична крайна точка), в полза на групата на Оперѝ в сравнение с леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване (-1,4 часа, p < 0,0001) (Таблица 4, Фигура 1).

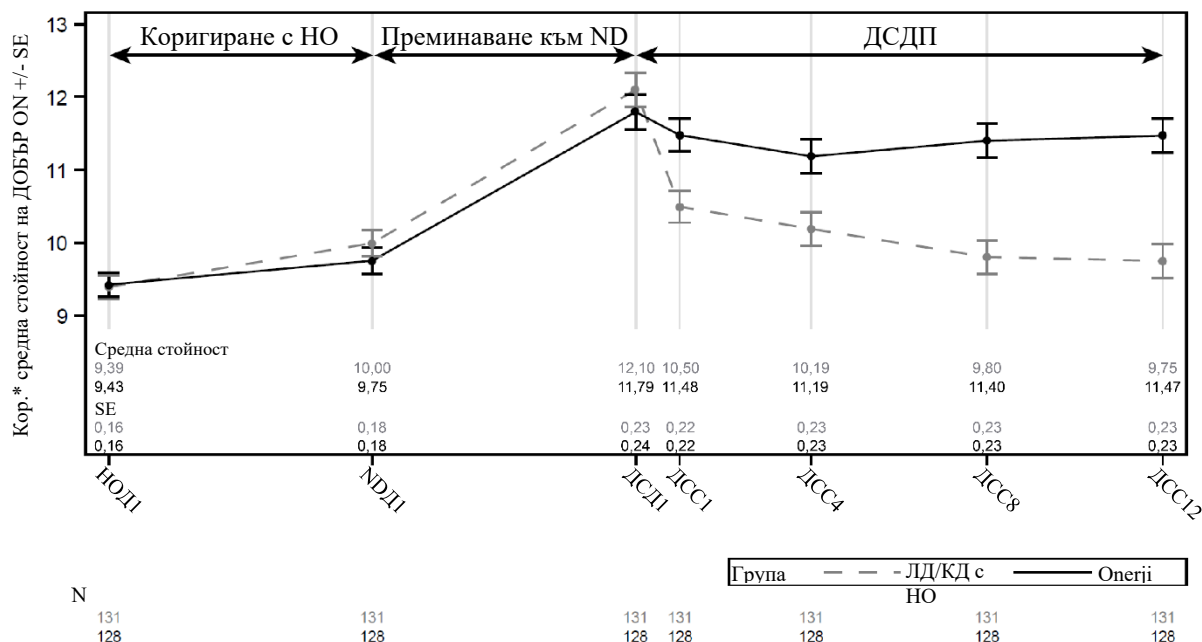
Таблица 4 Промяна спрямо изходното ниво в „Он“ периода без проблемна дискинезия и в „Off“ периода до седмица 12

Група на лечение	Средна стойност на изходно ниво	Средна промяна спрямо изходното ниво до седмица 12, изчислена по метода на най-малките квадрати (LS)	Ефект от лечението (разлика)
„Он“ период без проблемна дискинезия (часове)			
• Оперѝ	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване	12,10	-2,20	
„Off“ период (часове)			
• Оперѝ	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване	3,38	1,90	

^a p-стойност < 0,0001

Средна промяна спрямо изходното ниво, изчислена по метода на най-малките квадрати, на базата на ковариационен анализ

Фигура 1 Първичен анализ – средни стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (стандартна грешка), по визита, на нормализираните реални стойности на „Op“ периода без дискинезия (часове) (цялата ITT популация)



Кор.: коригирани (средни стойности по метода на най-малките квадрати); ДСД1: двойносляп период, Ден 1; ДСДП: двойносляп период, с двойно плацебо; ДСС1/4/8/12: двойносляп период, Седмица 1/4/8/12; HO: незабавно освобождаване; HOД1: открит период на коригиране с леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване (ЛД/КД с HO), Ден 1; ND: Onerji; NDД1: открит период на преминаване към лечение с Onerji, Ден 1; SE: стандартна грешка. Анализ на реалните стойности при всяка визита след изходното ниво се извършва отделно, подобно на първичния анализ, с използване на ковариационния анализ (ANCOVA) с процедура за създаване на обобщен линеен модел (generalized linear model, GLM) в SAS® след множествоно приписване на данни при допускане на случайни липсващи (missing at random, MAR) данни.

Статистическа значимост се постига и по отношение на вторичните крайни точки съгласно предварително дефинирана йерархия с използване на подход на фиксирана последователност (Таблица 5)

Таблица 5 Други вторични крайни точки

Група на лечение	Средна стойност на изходно ниво	Средна промяна спрямо изходното ниво до седмица 12, изчислена по метода на най-малките квадрати (LS) ^a	Ефект от лечението (разлика)
MDS-UPDRS част II M-EDL^б			-3,05 ^в
• Онерџи	15,34	-0,30	
• Леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване	13,53	2,75	
		Съотношение на подобрението, изчислено по метода на най-малките квадрати (LS)^г	Съотношение на шансовете
Общо впечатление на пациентите за промяна (PGIC)			5,31 ^в
• Онерџи	NA	0,70	
• Леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване	NA	0,31	
Общо впечатление на клинициста за подобрение (CGI-I)			7,23 ^в
• Онерџи	NA	0,77	
• Леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване	NA	0,31	

^a Средна промяна спрямо изходното ниво, изчислена по метода на най-малките квадрати, на базата на ковариационен анализ

^б Унифицирана скала за оценка на болестта на Parkinson на Дружеството за двигателни разстройства (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS), част II Моторни аспекти на ежедневните преживявания (Motor Aspects of Experiences of Daily Living, M-EDL)

^в р-стойност < 0,0001

^г Най-малките квадрати за съотношение на базата на общ линеен смесен модел (General Linear Mixed model, GLIMMIX)

Сърдечна електрофизиология

Не се наблюдават значими ефекти върху електрокардиографските параметри в програмата за клинично разработване на Онерџи, включваща щателно изследване на QT-интервала (thorough QT, TQT) при лечение с карбидопа.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Онерџи във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на болест на Parkinson (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

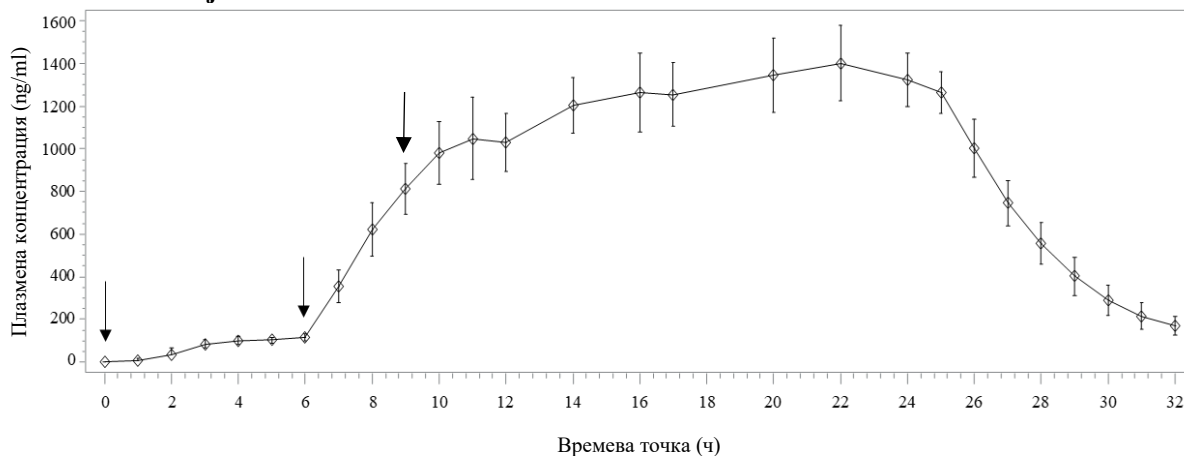
Абсорбция

Онерџи е разтвор на леводопа/карбидопа 8:1, прилаган директно в подкожното пространство.

След приложение на Онерџи при здрави доброволци, близки до стационарно състояние плазмени нива на леводопа се постигат в рамките на приблизително 2 часа след очакваното време на събуждане (вж. точка 4.2) и се поддържат по време на инфузията през деня.

Фигура 2 по-долу показва експозицията на леводопа след 24-часово приложение на Онерџи.

Фигура 2 Плазмени концентрации на леводопа (ng/ml) след 24-часово приложение на Onerji



Доза Onerji 720/90 mg леводопа/карбидопа, инфузирана в продължение на 24 ч при 0,08 ml/ч за 0 до 6 ч и 0,64 ml/ч за 6 до 24 ч.

Стрелката при $t = 0$ показва началото на инфузията при нощна скорост; стрелката при $t = 6$ показва началото на инфузията при дневна скорост, което може да бъде коригирано съгласно очакваното време на събуждане; стрелката при $t = 9$ показва очакваното време на събуждане (вж. точка 4.2).

Изчислената бионаличност на леводопа от Onerji в сравнение с перорално приложение на леводопа/карбидопа таблетки с незабавно освобождаване е 1,3 пъти по висока.

Изчислената бионаличност на карбидопа от Onerji в сравнение с перорално приложение на леводопа/карбидопа таблетки с незабавно освобождаване е 5,7 пъти по висока.

Абсорбцията на леводопа и карбидопа от Onerji не се повлиява от местоположението на мястото на инфузия.

Разпределение

Леводопа е приблизително 10 до 30 % свързан с плазмените протеини. Леводопа се транспортира в мозъка посредством механизма за пренасяне на големи неутрални аминокиселини.

Карбидопа е приблизително 36 % свързан с плазмените протеини. Карбидопа не премина през кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Леводопа се метаболизира по 4 пътя: 2-та основни пътя са декарбоксилиране чрез допа декарбоксилаза до допамин, който може допълнително да бъде метаболизиран до образуване на 3,4-дихидроксифенилоцетна киселина и хомованилинова киселина, и, в по-малка степен, 3-О-метиране чрез катехол-О-метилтрансфераза (COMT) до образуване на 3-О-метилдопа. Другите метаболитни пътища са трансаминиране посредством тирозинаминотрансфераза и оксидация чрез тирозиназа или други оксиданти.

Карбидопа се метаболизира до 3 основни метаболита (2-метил-3-метокси-4 хидрокси-фенилпропионова киселина, 2-метил-3,4-дихидрокси-фенилпропионова киселина) и 3-хидрокси- α -метил-фенилпропионова киселина. Тези 3 метаболита се елиминират предимно в урината в непроменен вид или под формата на глюкуронидни конюгати. Карбидопа в непроменен вид съставлява 30 % от общата уринарна екскреция.

Елиминиране

Плазменият елиминационен полуживот на леводопа, получен от Onerji, е приблизително

2,3 часа.

Плазменият елиминационен полуживот на карбидопа, получен от Опергі, е приблизително 2,7 часа.

Линейност

Опергі показва пропорционална на дозата фармакокинетика както за леводопа, така и за карбидопа, при експозиции, съответстващи на одобрения дозов диапазон.

Специални популации

Старческа възраст

Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на леводопа и карбидопа след инфузия на Опергі не е специално оценявано. При попФК анализ (възрастов диапазон 20-84 години) не се наблюдават тенденции, свързани с възрастта, при леводопа и карбидопа. Коригирането на дозата трябва да се провежда с повишено внимание при пациенти на възраст 85 и повече години.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Опергі при участници с бъбречно и/или чернодробно увреждане не е установена. Леводопа и карбидопа се елиминират предимно чрез небъбречни пътища. Съгласно попФК анализ креатининовият клирънс може да повлияе елиминирането на карбидопа; въпреки това големината на ефекта при креатининов клирънс над 30 ml/min не се счита за клинично значима. Коригирането на дозата трябва да се провежда с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане.

Телесно тегло

Влиянието на телесното тегло върху фармакокинетиката на леводопа след инфузия на Опергі не е специално оценявано. Съгласно попФК анализ (тегловен диапазон 43-136 kg), телесното тегло може да повлияе обема на разпределение и следователно експозицията на леводопа и карбидопа. Въпреки това, тъй като дозите се определят индивидуално според клиничния отговор, не се налага коригиране въз основа на телесното тегло.

Пол и раса

Влиянието на пола върху фармакокинетиката след инфузия на Опергі не е специално оценявано. На базата на попФК анализ клирънсът на леводопа при жени е 13 % по-нисък, отколкото при мъже.

След приложение на Опергі експозициите на карбидопа и леводопа при участници от японски произход са сравними с тези при участници от европейски произход.

Не се налага коригиране на дозата въз основа на пола или расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. При проучвания за репродуктивна токсичност както леводопа, така и комбинацията леводопа/карбидопа причинява висцерални и скелетни малформации при зайци.

Наблюдаваните ефекти при проучване за токсичност при многократно прилагане при мини прасета, проведено с лекарствената форма на Опергі, приложена чрез подкожна инфузия, са ограничени до реакции на местата на инфузия. В това проучване, при максималната изпитвана доза, системните експозиции на леводопа и карбидопа са съответно приблизително 6-8- и 1,5 пъти по-високи от експозициите при хора при максималната препоръчителна доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аргинин
Аскорбинова киселина (Е 300)
Ацетилцистеин
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След отваряне

Използвайте незабавно. Лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 24 часа (период на инфузия).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер (-25 °С до -15 °С).
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Оперѝ трябва да се размрази преди употреба. Не използвайте Оперѝ в продължение на най-малко 5 часа след изваждане от фризера.

Трябва да се отбележи датата, до която може да се използва - 45 дни след датата на размразяване, в предоставеното поле върху картонената опаковка.

След размразяване: да не се съхранява над 25 °С. Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява повторно. Използвайте в рамките на 45 дни (датата, до която може да се използва, върху оригиналната опаковка).

Не използвайте Оперѝ, ако датата, до която може да се използва, е минала и/или срокът на годност е изтекъл.

Трябва да се изваждат само 2 флакона наведнъж от картонената опаковка за приложение на дневната доза.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I с хлоробутилова гумена запушалка и кралско синьо, отчупващо се пластмасово капаче с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа 7,2 ml инфузионен разтвор.

Опаковка от 30 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Флаконите с Онегји са само за еднократна употреба.
- Дневната доза за инфузията трябва се приготви непосредствено преди приложението, за да се гарантира, че периодът между започването на приготвянето до края на дневното приложение няма да надвиши 25 часа.
- Ако даден компонент или неговата опаковка са повредени, компонентът не трябва да се използва; изхвърлете го по безопасен начин и използвайте нов артикул.
- Онегји трябва да се използва, само ако цветът на разтвора е жълтеникав.
- Онегји не трябва да се използва, ако разтворът не е бистър или съдържа частици, и/или ако разтворът е кафяв.
- Ако разтворът съдържа мехурчета, изчакайте да изчезнат, преди да пристъпите към отстраняване на синьото капаче от флакона.
- Не отстранявайте със зъби синьото капаче от флакона с Онегји.
- Сивата гумена запушалка върху гърлото на флакона с Онегји не трябва да се докосва, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване.
- Ако има разлят Онегји, трябва да се почисти незабавно, за да се избегне случаен контакт с кожата и очите.
- Резервоарът (патронът за лекарство Yurway, в случай че използвате доставяща система Yurway, или спринцовката, в случай че използвате помпата Crono Twin ND) трябва да се смени, ако има разлят Онегји.
- Флаконът и адаптерът за флакона трябва да се изхвърлят след прехвърляне на лекарствения продукт в резервоара.
- Останалият лекарствен продукт в резервоарите в края на дневната инфузия трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Онегји се прилага подкожно и може да се използва само с една от следните доставящи системи:

- **Доставяща система Yurway**, включваща помпа с презареждаща се батерия Yurway, стерилен патрон (резервоар) за лекарство Yurway за еднократна употреба, предназначен за разтвора Онегји, с прикрепени адаптери за флаконите. Доставящата система се използва със стерилни инфузионни комплекти за еднократна употреба. Когато използвате доставящата система Yurway, направете справка с *ръководството за потребителя на доставящата система Yurway* за подробни указания.
- **Помпа Crono Twin ND**, която използва стерилни спринцовки за еднократна употреба (резервоари), адаптери за флакони и инфузионни комплекти. Когато използвате Crono Twin ND, направете справка с *Указанията за употреба на Crono Twin ND* за подробни указания.

Трябва да се осигури подходящо обучение на пациента и на болногледача (ако е приложимо) преди употреба на доставящата система Yurway или Crono Twin ND, както и след това, ако е необходимо. Само пациентите и техните болногледачи, които са обучени и за които се приема, че са достатъчно подготвени, могат да използват инфузионните помпи.

Преглед на приготвянето на Онегји инфузия за приложение е предоставен в листовката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2026/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Преди пускането на Онерѝ® на пазара във всяка държава членка Tanabe Pharma GmbH трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, моделите на разпространение и всякакви други аспекти на програмата с националния компетентен орган. Обучителната програма има за цел да се сведе до минимум рискът от реакции на мястото на инфузия, свързани с лечението с Онерѝ®, като се увеличи осведомеността и се обучат пациентите (и/или техните болногледачи) относно мерките, които трябва да вземат за намаляване на този риск.

Tanabe Pharma GmbH ще осигури във всяка държава членка, където Онерѝ® се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Онерѝ®, да имат достъп до и да предоставят на своите пациенти следния обучителен пакет, съдържащ:

- Информационен пакет за пациента

Информационният пакет за пациента включва листовката с информация за пациента, ръководството за потребителя, предоставено с лекарство-доставящата система с подробни указания за употребата и съответния начин на работа с инфузионната помпа (доставяща система Yurway или помпа Crono Twin ND) и ръководство за пациента/болногледача.

Ръководството за пациента ще включва следните ключови елементи:

- Описание на реакциите на мястото на инфузия, включително симптоми, които може да са признаци на възпаление или инфекция.
- Подробности за това как да се сведат до минимум опасенията относно безопасността, свързани с реакции на мястото на инфузия, както и да се гарантира ежедневна смяна и системно редуване на мястото на подкожна инфузия, за да се избегне повторно използване на дадено място на инфузия в продължение на най-малко 2 седмици.
- Мерки, които трябва да се спазват, в случай че пациент получи реакция на мястото на инфузия;
- Справка с листовката и/или ръководството за потребителя.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Оперји (60 mg + 7,5 mg)/ml инфузионен разтвор
леводопа/карбидопа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 60 mg леводопа и 7,5 mg карбидопа (като монохидрат).
Всеки флакон 7,2 ml съдържа 432 mg леводопа и 54 mg карбидопа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: аргинин, аскорбинова киселина (E 300), ацетилцистеин, полисорбат 80 (E 433), вода за инъекции. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
30 флакона
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява във фризер (-25 °C до -15 °C).

След размразяване: Да не се съхранява над 25 °С. Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява повторно.

Да се използва до: (Максимум 45 дни. Задраскайте предишния срок на годност.)

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2026/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onerji

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Оперјј (60 mg + 7,5 mg)/ml инфузия
леводопа/карбидопа
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Онерџи (60 mg + 7,5 mg)/ml инфузионен разтвор леводопа/карбидопа (levodopa/carbidopa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Онерџи и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Онерџи
3. Как да използвате Онерџи
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Онерџи
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за приготвяне на Онерџи инфузия за приложение

1. Какво представлява Онерџи и за какво се използва

Онерџи съдържа активните вещества леводопа и карбидопа, които принадлежат към клас лекарства, известни като антипаркинсонови лекарства.

Онерџи се използва за лечение на редуващи се промени в двигателните способности (моторни флукутации) при възрастни с напреднала болест на Паркинсон, когато не могат да бъдат достатъчно контролирани с други лекарства, приемани през устата. Болестта на Паркинсон е прогресивно заболяване на нервната система, което причинява треперене, скованост, бавни движения и проблеми със запазването на равновесие.

При хора с болестта на Паркинсон клетките в мозъка, произвеждащи химично вещество, предаващо нервните импулси, известно като допамин, започват да умират, което води до намаляване на количеството на допамина в мозъка. Активното вещество в Онерџи, леводопа, увеличава допамина в тялото Ви, тъй като тялото превръща леводопа в допамин. Това помага за намаляване на симптомите на болестта на Паркинсон. Другото активно вещество в Онерџи, карбидопа, подобрява действието на леводопа, като предотвратява твърде ранното разграждане на леводопа в тялото, така че по-голяма част от него да достигне мозъка. Това също така намалява нежеланите реакции, като дава възможност леводопа да се използва по-ефективно.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Онерџи

Не използвайте Онерџи

- ако сте алергични към леводопа, карбидопа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате глаукома със затворен ъгъл, увреждане на зрителния нерв, причинено от бързо повишаване на вътреочното налягане, защото вътреочната течност не може да се оттича нормално извън окото;
- ако приемате лекарства за лечение на депресия, наречени неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), като фенелзин, транилципромин;

- ако имате значителни затруднения да мислите ясно и да помните неща (когнитивно увреждане);
- ако имате тумор на надбъбречната жлеза (феохромоцитом);
- ако имате хормонални проблеми като твърде много кортизол (синдром на Кушинг) или твърде високи нива на щитовидните хормони (хипертиреозидизъм)

Не използвайте Оперји, ако някое от горните се отнася за Вас. Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни в нещо.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди или по време на употребата на Оперји, ако едно или повече от следните се отнася за Вас:

- имали сте сърдечен пристъп, запушени кръвоносни съдове в сърцето или други проблеми със сърцето, включително неравномерен сърдечен ритъм;
- имате глаукома с отворен ъгъл, заболяване на очите, при което повишеното вътреочно налягане постепенно уврежда зрителния нерв. Вътреочното Ви налягане трябва да се проверява редовно.
- имате стомашна язва;
- чувате, виждате или чувствате неща, които не съществуват (халюцинации), които могат да причинят обърканост, проблеми със съня (безсъние) и ярки сънища, или имате необичайни мисли или поведения, като параноя, обърканост, агресивно поведение или безпокойство;
- имате депресия с мисли за самоубийство;
- имате силно непреодолимо желание или жажда да се държите по начини, които не са обичайни за Вас, или не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да се занимавате с определени дейности, които могат да навредят на Вас или на други хора. Тези поведения се наричат нарушение на контрола на импулсите и може да включват хазартна зависимост, прекомерно хранене или харчене на пари, ненормално високо сексуално желание или увеличаване на сексуалните мисли или усещания;
- усещане за замаяност или виене на свят при изправяне или при сядане от легнало положение поради спадане на кръвното налягане (ортостатична хипотония);
- имате голяма сънливост или заспивате внезапно по време на ежедневни дейности;
- имате неволни и неконтролируеми движения в крайниците, гърба, врата или бузите, или увеличена скованост, или бавни движения (дискинезия);
- имате слабост, болка, изтръпване или загуба на усещане в пръстите на ръцете или в ходилата (полиневропатия). Вашият лекар ще провери за такива признаци и симптоми, преди да започнете лечение с Оперји и периодично след това. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако вече имате някакви неврологични заболявания.
- развивате кожни промени на мястото, където е Ви е направена инфузията (капковото вливане) на Оперји. Това включва зачервяване, затопляна, подуване или болка, показващи инфекция, особено ако са свързани с повишена температура.

Не спирайте употребата на Оперји, освен ако Вашият лекар Ви каже да го направите. Внезапното спиране или понижаване на дозата на Оперји може да причини сериозен проблем, наречен хиперпирексия и обърканост, предизвикани от отнемане на лекарството. Той се характеризира с повишена температура, мускулна скованост, учестено дишане, прекомерно изпотяване и промени в съзнанието.

По време на лечението се препоръчват редовни проверки от Вашия лекар на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция, кръвта и кръвообращението.

Оперји може да повлияе някои резултати от изследванията, включително измервания в кръв и урина.

Деца и юноши

Оперји не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години, тъй като не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Онерџи

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате:

- лекарства за лечение на депресия, наречени неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), като фенелзин, транилципромин. Не използвайте Онерџи, когато използвате такива лекарства. Те трябва да се спрат най-малко две седмици преди да започнете да използвате Онерџи.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт също и ако използвате:

- лекарства за лечение на депресия, трициклични антидепресанти, като тримипрамин, амитриптилин;
- лекарства за лечение на болестта на Паркинсон, наречени:
 - селективни МАО-В-инхибитори, като разагилин и селегилин;
 - инхибитори на катехол-О-метилтрансферазата (КОМТ), като ентакапон, опикапон, толкапон;
 - амантадин;
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане;
- лекарства за лечение на психични или тревожни разстройства, като фенотиазини, бутирофенони, рисперидон;
- лекарства срещу гадене и повръщане – по-специално метоклопрамид;
- изониазид, лекарство за лечение на туберкулоза.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Онерџи.

Няма достатъчни данни относно употребата на лекарства, съдържащи леводопа и карбидопа, при бременни жени. Проучванията при животни обаче показват, че той може да причини увреждане на нероденото бебе. Онерџи не се препоръчва по време на бременност и при жени, които могат да забременеят и които не използват ефективна контрацепция (контрол на раждаемостта).

Кърменето не се препоръчва по време на лечението с Онерџи.

Шофиране и работа с машини

Онерџи може да повлияе в значителна степен способността Ви за шофиране и работа с инструменти/машини. Това е така, защото Онерџи може да предизвика сънливост или понякога да заспите внезапно (сънни атаки). Онерџи може да понижи кръвното Ви налягане, което може да Ви накара да почувствате завиване на свят или замаяност. Не шофирайте и не работете с никакви инструменти или машини, докато не се уверите как Ви действа Онерџи. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато почувствате, че сте в напълно будно състояние или вече не чувствате завиване на свят или замаяност.

Онерџи съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 3 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Онерџи

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако имате въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Спрете употребата на лекарства за лечение на депресия, наречени неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), като фенелзин, транилципромин, най-малко две седмици преди да започнете да използвате Онерџи.

Преди употреба в домашни условия Вие и Вашият болногледач (ако е приложимо) ще бъдете обучени как да работите с Онерѝ и доставящата помпа. Вие и Вашият болногледач може да използвате инфузионните помпи само след като бъдете обучени и се приеме, че сте достатъчно подготвени. Трябва да се осигури опреснително обучение, ако се установят трудности при употребата.

Преди употребата на Онерѝ направете справка с указанията за употреба на доставящата помпа, предоставени в точка 7.

Когато използвате доставяща система Yurway, направете справка и с Ръководството за потребителя на доставящата система Yurway за подробни указания.

Когато използвате Crono Twin ND, направете справка и с указанията за употреба на Crono Twin ND за подробни указания.

Винаги спазвайте стерилни техники, докато използвате Онерѝ, сменяйте местата на инфузия и използвайте нови инфузионни комплекти ежедневно. Избягвайте места на инфузия върху кожни лезии като възли, синини, области със зачервяване или подуване, върху кост, кръвоносни съдове, татуировки или белези.

Колко лекарство да използвате

Винаги използвайте това лекарство точно както е указано от Вашия лекар. Вашият лекар ще реши колко Онерѝ ще използвате и ще коригира други лекарства, ако е необходимо. Дневната доза леводопа, доставяна с Онерѝ, ще бъде предписана от Вашия лекар в зависимост от Вашите нужди, избирайки от 8 схеми, вариращи от 370 mg до 720 mg.

Онерѝ се прилага със сутрешна доза леводопа, приемана през устата (перорално).

Вашият лекар може да коригира дозата на Онерѝ, когато приемате КОМТ-инхибитори.

Как се прилага Онерѝ

Онерѝ се прилага като инфузия (капково вливане) под кожата (подкожно) на корема, хълбоците (областите отстрани на тялото между долните ребра и бедрата) или външната страна на бедрата.

Инфузията се прилага с използване на помпа (доставяща система Yurway или Crono Twin ND). Онерѝ се прилага непрекъснато с помпата в продължение на 24 часа при всеки цикъл на доставяне.

Използвайте различно място на инфузия всеки ден и не използвайте едно и също място повторно в продължение на най-малко 2 седмици. Почиствайте областта на инфузията с дезинфектант, както е препоръчано от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Избягвайте места на инфузия върху кожни лезии (напр. подутини, зачервяване или подуване) или върху кост, кръвоносни съдове, татуировки или белези (вижте точка 7).

Поставяйте тънките тръбички, които се свързват с инфузионните помпи и позволяват лекарството да потече в тялото (канюли), на отстояние поне 5 cm една от друга и на поне 5 cm разстояние от пъпа.

Ако сте пропуснали да използвате Онерѝ

Ако сте пропуснали да използвате Онерѝ, стартирайте Вашата помпа при обичайната Ви доза възможно най-скоро.

Ако сте спрели употребата на Онерѝ

Не спирайте окончателно употребата на Онерѝ, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите. Внезапното спиране на приложението на дозата на Онерѝ може да причини сериозен проблем, наречен хиперпирексия и обърканост, предизвикани от отнемане на лекарството (вижте също „Предупреждения и предпазни мерки“).

Употребата на Оперѝ може да бъде спряна за кратки периоди от време, например когато се къпете. Ако спрете Оперѝ за повече от 3 часа, вземете перорално лекарство, съдържащо леводопа, според указаниято на лекар, докато лечението с Оперѝ се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Оперѝ и кажете на Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- подуване на лицето, езика или гърлото, което затруднява преглъщането или дишането, или обрив от типа на копривна треска. Това може да са симптоми на тежка алергична реакция.

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честота на тези нежелани събития. Вашият лекар ще реши дали можете да продължите да използвате Оперѝ

Други нежелани реакции на Оперѝ

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- инфекция на мястото на инфузия
- зачервяване (еритем) на мястото на инфузия
- сух, тъмен струпей (ескара) на мястото на инфузия
- събиране на кръв под кожата (хематом) на мястото на инфузия
- болка на мястото на инфузия
- издутинна (възел) на мястото на инфузия
- двигателни разстройства (дискинезия), характеризиращи се с неволни мускулни движения
- ниски нива на витамин В6 в кръвта

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- промяна в цвета на кожата на мястото на инфузия
- кръвене на мястото на инфузия
- втвърдяване (индурация) на мястото на инфузия
- сърбеж (пруритус) на мястото на инфузия
- реакции на мястото на инфузия
- подуване на мястото на инфузия
- мехурчета (везикули) на мястото на инфузия
- намален контрол на симптомите на болестта на Паркинсон, тъй като ефектите от лекарството отшумяват по-бързо (влошаване на периодите с влошен контрол на моторните симптоми (периоди на изключване („off“))
- ниски нива на витамин В12
- ниски нива на фолат в кръвта
- виждане, чуване и усещане на неща, които не съществуват (халюцинации)
- проблеми с нервите на ръцете и ходилата, като слабост, болка, изтръпване и загуба на усещане (периферна невропатия)
- възпаление на кожата (контактен дерматит)
- гадене
- замаяност
- падане
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- неконтролируемо треперене (тремор)

- тревожност
- безсъние
- главоболие
- повишено ниво в кръвта на хомоцистеин, (хиперхомоцистеинемия), вещество, което помага за изграждането на протеините в тялото.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- слабост (астения)
- реакции на мястото на инфузия (различни от горните), дразнене, лющене или разрушаване на външните слоеве на кожата и други реакции, причинени от изтичане на лекарството
- чувство на замаяност или виене на свят при изправяне или сядане от легнало положение поради спадане на кръвното налягане (ортостатична хипотония)
- неприятно, необичайно усещане за докосване (дизестезия)
- необичайно чувство, като усещане за мравучкане, изтръпване, парене или боцкане (парестезия);
- подуване в долната част на краката или ръцете, причинено от натрупване на твърде много течност (периферен оток)
- сънливост
- необичайни сънища;
- трудно извършване на движения (хипокинезия)
- неспособност за волево движение на мускулите (акинезия)
- понижен апетит
- мускулни спазми, които не можете да контролирате – засягащи очите, главата, врата и тялото (дистония)
- обърканост (състояние на обърканост)
- фалшиви вярвания (делюзии)
- депресия
- дискомфорт
- сухота в устата
- нарушено или променено вкусово усещане (вкусово разстройство)
- алергична реакция
- обрив
- затруднен контрол на действията и реакциите (нарушение на контрола на импулсите)
- болка в ръцете и краката (крайниците)
- възпаление в мастната тъкан под кожата (паникулит)
- прилошаване (пресинкоп)
- повишена температура
- разстройство на съня, при което физически пресъздавате ярки, често неприятни сънища с вокални звуци и внезапни движения (поведенческо разстройство на съня)
- лошо качество на съня (разстройство на съня)
- повръщане
- неволни движения, заедно с повишена температура и други симптоми, като нарушение на съзнанието (синдром на дискинезия-хиперпирексия)
- бързо движение на очите

С неизвестна честота: тези нежелани реакции не са съобщени при приложение на Operji, но са очаквани:

- инфекция на пикочните пътища
- непълно изпразване на пикочния мехур
- оцветена урина
- изпускане на урина
- рак на кожата
- нисък брой червени кръвни клетки (причиняващо умора, слабост)
- много нисък брой бели кръвни клетки (агранулоцитоза)

- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения)
- нисък брой тромбоцити
- мисли за самонараняване
- загуба на връзка с реалността (психотично разстройство)
- възбуда (ажитация)
- дезориентация
- неконтролирани непреодолими желания (синдром на допаминова дисрегулация)
- изключително щастие или повишена енергичност
- засилено сексуално желание
- необоснован страх или подозрителност
- проблеми с мисленето, паметта или концентрацията
- внезапно заспиване без предупреждение
- повишена температура, мускулна скованост, учестено дишане, прекомерно изпотяване и промени в съзнанието (невролептичен малигнен синдром)
- загуба на координация (нестабилна походка)
- увиснал клепач, свита зеница, липса на изпотяване от едната страна на лицето (синдром на Хорнер)
- намаляване на способността за запаметяване и мисловните способности
- замъглено зрение
- двойно виждане
- разширени зеници
- фиксиране на очите с поглед, насочен нагоре или встрани (окулогирична криза)
- неконтролируемо потрепване на клепачите или мигане
- сърцебиене
- неправилен сърдечен ритъм
- високо кръвно налягане
- припадане
- възпалени вени с кръвни съсиреци
- внезапни горещи вълни
- задух
- неравномерно дишане
- дрезгав или променен глас
- хълцане
- болка в стомаха
- трудно изхождане
- редки изпращения
- отделяне на газове (флатуленция)
- кръвене в червата
- язва на лигавицата на стомаха
- трудно преглъщане
- стомашно разстройство
- пареща болка в езика
- заключване на челюстта (устата не може да се отвори напълно)
- скърцане със зъби
- промяна в цвета на слюнката
- прекомерно слюноотделяне
- подуване под кожата (на лицето, устните)
- прекомерно изпотяване
- сърбяща кожа
- обрив с малки лилави петна (пурпура на Хенох-Шонлайн)
- копривна треска
- промяна в цвета на потта
- косопад
- мускулни спазми

- удължена, болезнена ерекция
- прекалена умора
- усещане за неразположение
- нестабилна походка
- болка в областта на гърдите
- напъняване
- отслабване

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Онерѝ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Това лекарство се съхранява във фризер, преди да бъде отпуснат на пациентите или болногледачите. Вие или Вашият болногледач ще получавате Онерѝ само след размразяване.

След отваряне: използвайте незабавно. Продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа (период на инфузия).

След размразяване не съхранявайте Онерѝ над 25 °С, **не го съхранявайте в хладилник и не го замразявайте повторно**. След като се извадят от фризера, неотворените флакони може да се съхраняват до 45 дни (датата, до която може да се използва). Не използвайте това лекарство след датата, до която може да се използва.

Само 2 флакона трябва да се изваждат наведнъж от картонената опаковка за приложение на дневната доза. Съхранявайте останалите флакони с Онерѝ в оригиналната опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Онерѝ

- Активни вещества: леводопа и карбидопа. Всеки милилитър съдържа 60 mg леводопа и 7,5 mg карбидопа (като монохидрат). Всеки флакон 7,2 ml съдържа 432 mg леводопа и 54 mg карбидопа (като монохидрат).
 - Други съставки: аргинин, аскорбинова киселина (Е 300), ацетилцистеин, полисорбат 80 (Е 433) (вижте точка 2“ „Онерѝ съдържа полисорбат 80“), вода за инжекции.

Как изглежда Онерѝ и какво съдържа опаковката

Онерѝ е бистър, жълтеникав инфузионен разтвор (инфузия). Предлага се във флакони от безцветно стъкло с гумена запушалка и кралско синьо, отчупващо се пластмасово капаче с алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа 7,2 ml инфузионен разтвор.

Опаковка от 30 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Германия

Производител

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за приготвяне на Оперји инфузия за приложение

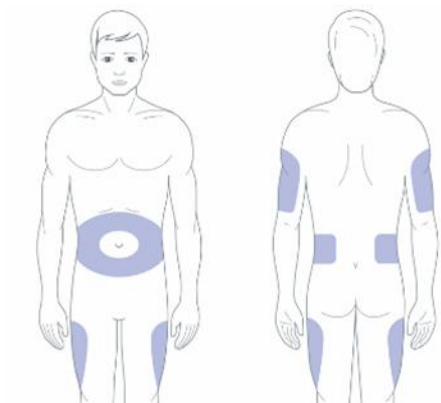
Общи предпазни мерки при приготвяне на Оперји за приложение

- Флаконите с Оперји са само за еднократна употреба.
- Пригответе дневната доза за инфузията точно преди приложението, за да е сигурно, че изминават не повече от 25 часа в периода между започването на приготвянето до края на дневното приложение.
- Не използвайте никакъв компонент, ако компонентът или неговата опаковка са повредени; изхвърлете го по безопасен начин и използвайте нов артикул.
- Не използвайте Оперји, ако цветът на разтвора е кафяв.
- Ако разтворът съдържа мехурчета, изчакайте да изчезнат, преди да отстраните синьото капаче от флакона.
- Не отстранявайте синьото капаче от флакона с Оперји със зъби.
- Не докосвайте сивата гумена запушалка (сивата преграда) върху гърлото на флакона с Оперји, за да сведете до минимум риска от замърсяване.
- Ако има разлят Оперји, трябва да се почисти незабавно, за да се избегне случаен контакт с кожата и очите.
- Останалото лекарство в резервоара в края на дневната инфузия трябва да се изхвърли.

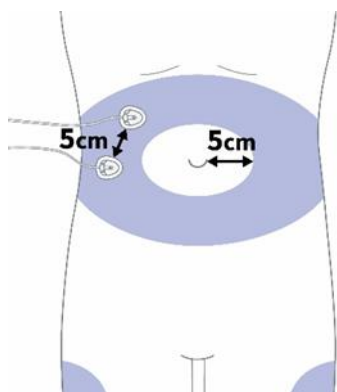
Избори на места за инфузия

Оперји се прилага под кожата на:

- корема
- хълбоците
- външната страна на бедрата
- външната задна част на мишницата, ако е необходимо



Поставяйте канюлите на отстояние поне 5 cm една от друга и на 5 cm **разстояние** от пъпа.



Не използвайте следните места за инфузия:

- кожни лезии, като подутини, зачервяване, подуване, раздразнения, кръвене, синина, инфекции;
- над кост, кръвоносни съдове;
- татуировки;
- белези.

Сменяйте местата на инфузията ежедневно (на всеки 24 часа) и избягвайте повторно използване на дадено място на инфузия в продължение на най-малко 2 седмици. Затова редувайте систематично местоположенията на местата на инфузия.

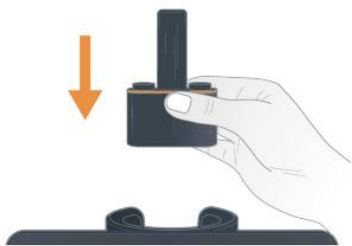
Оперѝ може да се използва само с една от следните доставящи системи:

- **Доставяща система Yurway**
- **Помпа Crono Twin ND**

Приготвяне на Оперѝ инфузия при използване на доставящата система Yurway

За подробни указания за начина на доставяне на Оперѝ при използване на доставящата система Yurway направете справка с ръководството за потребителя на доставящата система Yurway.

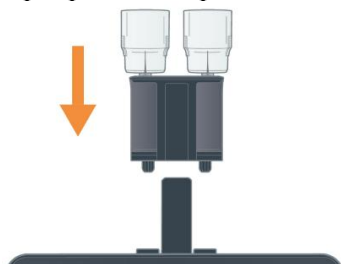
- Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
- Пригответе чисто работно пространство върху плоска и равна повърхност.
- Съберете компонентите: 1 патрон Yurway (с 2 предварително монтирани адаптера за флакони), тампони, напоени със спирт, 2 инфузионни комплекта, 2 флакона с Оперѝ, 2 чисти марлени тампона
- Настройте контролната станция Yurway съгласно точка 4.3.2 на ръководството за потребителя на доставящата система Yurway.
- Вкарайте помпата в държача на помпата.



- Вкарайте помпата с презареждаща се батерия Yurway в държача на помпата.
- Изчакайте, докато контролната станция Yurway установи връзка с помпата с презареждаща се батерия Yurway (приблизително 30 секунди).

Не използвайте патрона за лекарство Yurway, ако е изпуснат; изхвърлете го по безопасен начин и използвайте нов патрон.

- Прикрепете патрона за лекарство Yurway към помпата.

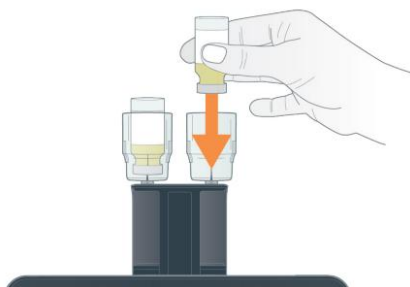


- Отворете нов патрон за лекарство Yurway и го извадете от опаковката.
- Плъзнете патрона за лекарство Yurway върху помпата с презареждаща се батерия Yurway.
- Докоснете **NEXT** (СЛЕДВАЩ) на екрана на контролната станция на Yurway.

- Проверете разтвора Онегји във флаконите.
 - Внимателно обърнете всеки флакон с Онегји 5 пъти. Не разклащайте, за да предотвратите образуване на мехурчета.
 - Разтворът трябва да е бистър, жълтеникав и без частици.

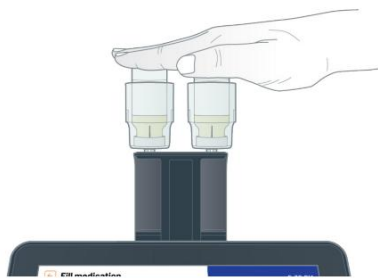


- Вкарайте флакон в адаптера за флакон, свързан с патрона (резервоари).



- Отстранете синьото капаче от флакона с Онегји.
- Изхвърлете синьото капаче в кошчето за отпадъци.
- Вкарайте двата флакона с Онегји, обърнати надолу, в адаптерите за флакони, докато „щракнат“ на място.
- Докоснете **NEXT** (СЛЕДВАЩ) на екрана на контролната станция на Yurway.

- Проверете дали флаконите са вкарани правилно.



- Натиснете надолу флаконите с Онерѝ, за да се уверите, че са вкарани напълно.
- Натиснете бутона на контролната станция Yurway съгласно точка 4.4.3 на ръководството за потребителя на Yurway.

- Изчакайте, докато патронът за лекарство Yurway се напълни.



- Оставете инфузионната помпа Yurway (помпа с презареждаща се батерия Yurway, свързана с патрона за лекарство Yurway) в държача на помпата, докато пълненето завърши. Това отнема приблизително 7 минути.
- Контролната станция Yurway ще показва прогреса на пълненето и ще съобщи, когато процесът е завършен.

- Отстранете адаптерите за флаконите от патрона за лекарство Yurway.



- Отвийте адаптерите за флаконите (обратно на часовниковата стрелка). Може да има останал разтвор във флаконите с Онерѝ. Това е нормално.
- Изхвърлете използваните флакони и свързаните адаптери за флаконите съгласно местните наредби.

Направете справка с ръководството за потребителя на доставящата система Yurway за следващите стъпки.

Приготвяне на Онерѝ инфузия при използване на Crono Twin ND

За подробни указания за начина на доставяне на Онерѝ при използване на Crono Twin ND направете справка с указанията за употреба на Crono Twin ND.

- Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.
- Пригответе чисто работно пространство върху плоска и равна повърхност.
- Съберете компонентите: 2 спринцовки тип Luer-Lock CRN Crono 10 ml, 2 адаптера за флакони, тампони, напоени със спирт, 2 инфузионни комплекта, 2 флакона с Онерѝ, 2 чисти марлени тампона.

- Проверете разтвора Онегјі във флаконите:
 - Внимателно обърнете всеки флакон с Онегјі 5 пъти. **Не** разклащайте, за да предотвратите образуване на мехурчета.
 - Разтворът трябва да е бистър, жълтеникав и без частици.



- Вземете 2 флакона с Онегјі и отстранете синьото капаче.



- Прикрепете адаптерите за флакони към флаконите (да се направи за 2 флакона).
 - Отлепете напълно капачето на адаптера за флакон.



- Дръжте здраво флакона върху твърда повърхност; натиснете контейнера на адаптера на право върху флакона, докато „щракне.“



- Повдигнете контейнера на адаптера за флакона, като го държите за външния пръстен, право нагоре от флакона.



- Свържете спринцовките към флаконите.
 - Извадете спринцовката от опаковката.



- Завийте спринцовката в посока на часовниковата стрелка върху конектора на адаптера за флакона.



- Изтеглете разтвора от флакона.
 - Обърнете флакона. Натиснете буталото нагоре, докато спре.



- Дръжте вертикално и издърпайте надолу буталото, за да изтеглите 6,5 ml.



- Уверете се, че в спринцовката има поне 6,5 ml, преди да откачите флакона.

- Отстранете флаконите от спринцовките.
 - Обърнете надолу флакона и го отвийте обратно на часовниковата стрелка, за да отстраните спринцовката.



- Изхвърлете използваните флакони с Oneji и свързаните адаптери за флаконите съгласно местните наредби.

Направете справка с указанията за употреба на Вашата помпа Crono Twin ND за следващите стъпки.