

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 60 mg levodopy a 7,5 mg karbidopy (jako monohydrát).

Jedna 7,2ml injekční lahvička obsahuje 432 mg levodopy a 54 mg karbidopy (jako monohydrát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 3 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (infuze)

Čirý, nažloutlý roztok. Hodnota pH je 9,3 až 9,7 a osmolalita přibližně 900 až 1 100 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Onerji je indikován k léčbě motorických fluktuací u pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, které nejsou dostatečně zvládnuty perorálně podávanými antiparkinsoniky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Onerji se podává s ranní perorální dávkou levodopy. Podle potřeby může být předepsána další perorální dávka levodopy. V případě potřeby lze současně s léčivým přípravkem užívat i antiparkinsonika jiných tříd a podle potřeby je upravovat.

Maximální doporučená denní dávka přípravku Onerji je 720 mg levodopy a 90 mg karbidopy. Léčba přípravkem Onerji spočívá v podávání individualizované denní dávky po dobu 18 hodin, které začíná přibližně 3 hodiny před předpokládaným časem probuzení pacienta, a v podávání pevné noční dávky po dobu 6 hodin.

Pokyny pro zahájení léčby a úpravu dávky

- 1. krok: Celková denní perorální dávka ekvivalentu levodopy má být počítána podle příslušných konverzních faktorů levodopy (tabulka 1).
- 2. krok: Léčba přípravkem Onerji má být zahájena plnou dávkou (720 mg levodopy) spolu s ranní perorální dávkou levodopy. Pokud pacienti před zahájením léčby přípravkem Onerji užívali vyšší celkovou perorální denní dávku než 720 mg ekvivalentu levodopy, má být během dne přidávána doplňková perorální levodopa tak, aby doplnila rozdíl mezi celkovou perorální denní dávkou ekvivalentu levodopy sníženou o 720 mg levodopy, kterou získají z přípravku Onerji, a ranní perorální dávkou levodopy. Pokud je s přípravkem Onerji současně podáván inhibitor katechol-O-methyltransferázy (COMT), má být násobící faktor inhibitoru COMT použit i na levodopu z přípravku Onerji.

- 3. krok: Perorálně podávaná adjuvantní levodopa má být upravena podle potřeby. Pokud pacienti potřebují snížit celkovou denní dávku levodopy, má být dávka doplňkově podávané perorální levodopy upravena před snížením dávky přípravku Onerji podle tabulky 2.

Výpočet celkové denní perorální dávky ekvivalentu levodopy

Má být stanovena denní dávka ekvivalentu levodopy z perorálních přípravků s levodopou a podávaného inhibitoru COMT podle konverzních faktorů uvedených níže (tabulka 1).

Tabulka 1 Výpočet ekvivalentů levodopy

Léková forma levodopy	Multiplikační faktor dávky
Okamžité uvolňování	1
Řízené uvolňování	0,75
Prodloužené uvolňování	0,5
Pokud se podává inhibitor COMT, vynásobte součet vypočítaných ekvivalentů levodopy faktorem:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 pro entakapon • 1,5 pro opikapon • 1,5 pro tolkapon

Optimalizace a udržovací léčba

Denní dávku levodopy z přípravku Onerji předepisuje lékař podle potřeb pacienta, přičemž si může vybrat z 8 režimů v rozmezí od 370 mg do 720 mg (tabulka 2).

Tabulka 2 Denní dávka levodopy z přípravku Onerji

Přes den – 18 hodin		V noci – 6 hodin		Celkem denně
Průtok (ml/h)	Dávka levodopy (mg)	Průtok (ml/h)	Dávka levodopy (mg)	Dávka levodopy (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

Prerušeni léčby

Náhlému prerušení nebo rychlému snížení dávky přípravku Onerji bez podání alternativní dopaminomimetické léčby je třeba se obecně vyhnout, aby se snížilo riziko hyperpyrexie a zmatenosti vyvolané vysazením.

Pokud je třeba přípravek Onerji vysadit, dávka má být snižována postupně nebo má být pacient převeden na perorální levodopu.

Podávání přípravku Onerji lze bez dalšího přerušit na krátkou dobu (méně než 3 hodiny), například když se pacient sprchuje.

Pokud dojde k delšímu prerušení léčby (na déle než 3 hodiny) nebo se takové prerušení očekává, je třeba pacientům doporučit, aby užívali perorální levodopu podle pokynů lékaře, dokud nebude možné v léčbě přípravkem Onerji znovu pokračovat.

Pro případ prerušení podávání přípravku Onerji se doporučuje předepsat záložní perorálně podávaný léčivý přípravek s levodopou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku od 85 let je třeba dávku upravovat opatrně.

Porucha ledvin/jater

Nejsou dostupné žádné studie farmakokinetiky přípravku Onerji u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Dávkování přípravku Onerji je individualizováno titrací k dosažení optimálního účinku (který odpovídá individuálně optimalizované expozici levodopě a karbidopě v plazmě); proto jsou potenciální účinky poruchy funkce jater nebo ledvin na expozici levodopě a karbidopě nepřímo zohledněny při titraci dávky (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Onerji v indikaci Parkinsonovy choroby u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Onerji se podává jako kontinuální subkutánní infuze 24 hodin denně pomocí pumpy pro podávání léčivého přípravku.

Přípravek Onerji má být používán pouze s jedním z těchto dávkovacích systémů:

- Dávkovací systém Yurway (*Yurway Delivery System*), který tvoří dobíjecí pumpa Yurway (*Yurway Rechargeable Pump*) a sterilní jednorázové zásobní vložky Yurway (*Yurway Medication Cartridge*) (zásobníky) s připojenými adaptéry na injekční lahvičky. Dávkovací systém Yurway se používá se sterilními jednorázovými infuzními sety. Podrobné pokyny najdete v *uživatelské příručce k dávkovacímu systému Yurway*.
- Pumpa Crono Twin ND, která používá sterilní jednorázové injekční stříkačky (zásobníky), adaptéry na injekční lahvičky a infuzní sety. Podrobné pokyny najdete v *návodu k použití pumpy Crono Twin ND*.

Přípravek Onerji nemá být podáván žádnou jinou pumpou pro podávání léčivých přípravků. Kompatibilitu s přípravkem Onerji splňovaly pouze dávkovací systém Yurway a pumpa Crono Twin ND. Oba dávkovací systémy lze naprogramovat tak, aby poskytovaly denní a noční průtok dvěma infuzními místy podle režimů přípravku Onerji předepisovaných pacientům s Parkinsonovou chorobou, a bylo zjištěno, že fungují rovnocenně.

Před zahájením domácího používání musí lékař posoudit, zda pacient dokáže používat dávkovací systém Yurway, resp. pampu Crono Twin ND bezpečně sám. Pacienti, kteří ani po zaškolení nedokážou bezpečně provádět všechny důležité úkony, musejí systém používat s podporou vyškoleného pečovatele. Dávkovací systém Yurway, resp. pampu Crono Twin ND, smějí doma používat pouze pacienti, resp. pečovatelé, kteří prošli školením a byli vyhodnoceni jako kompetentní. Pokud se zjistí potíže při používání, má být znovu provedeno školení (viz bod 6.6).

Doporučenými místy pro podání infuze jsou břicho, boky a vnější strana stehen. V případě potřeby lze použít i vnější zadní část paže. V některých těžko přístupných místech infuze, například na boku, může být nutná pomoc řádně vyškoleného pečovatele.

Pacienti a (případně) jejich pečovatelé mají být poučeni, aby místo infuze denně střídali, nevraceli se na stejné místo infuze nejméně 2 týdny a místo infuze čistili dezinfekčním prostředkem podle doporučení zdravotnického pracovníka. Kanyly mají být zaváděny nejméně 5 cm od sebe a nejméně 5 cm od pupku. Infuze nemá být zaváděna do míst s kožními lézemi (např. uzlíky, hematom, oblasti s erytémem nebo otokem) ani do míst nad kostmi nebo cévami nebo do míst s tetováním nebo jizvami (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Glaukom s uzavřeným úhlem.
- Současné podávání neselektivních inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) (např. fenelzin, tranylcypromin).
- Pacienti s významnou kognitivní poruchou.
- Stavby, u nichž jsou kontraindikovány adrenergní látky, např. feochromocytom, hypertyreóza nebo Cushingův syndrom.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Somnolence a epizody náhlého nástupu spánku

Levodopa je spojována se somnolencí a epizodami náhlého nástupu spánku (viz bod 4.7). Velmi vzácně bylo hlášeno náhlé usnutí během běžných denních činností, v některých případech nevědomě nebo bez varovných signálů. Pacienti o tom musejí být informováni a musejí být upozorněni, aby během léčby dbali zvýšené opatrnosti při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů (viz bod 4.7). Pacienti, u nichž se vyskytne somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku, se musejí zdržet řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů. Lze také zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

Hyperpyrexie a zmatenost vyvolané vysazením

V souvislosti s rychlým snížením dávky, vysazením nebo změnou dopaminergní léčby byl hlášen komplex příznaků, který se podobá neuroleptickému malignímu syndromu (charakterizovaný zvýšenou teplotou, svalovou rigiditou, změnou vědomí a autonomní nestabilitou) bez jiné zjevné etiologie (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární ischemické příhody

Přípravek Onerji má být podáván s obezřetností pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním. U pacientů po infarktu myokardu, kteří mají reziduální atriální, nodální nebo komorovou arytmií, je třeba v období počátečních úprav dávky přípravku Onerji zvláště pečlivě sledovat srdeční funkce.

Halucinace, psychóza, zmatenost

U pacientů užívajících levodopu existuje zvýšené riziko halucinací a psychóz.

Halucinace se mohou objevit krátce po zahájení léčby levodopou a mohou reagovat na snížení dávky levodopy.

Halucinace mohou být doprovázeny zmateností, insomnií a excesivním sněním. Abnormální myšlení a chování se může projevovat jedním nebo více příznaky, včetně paranoidních představ, bludů, halucinací, zmatenosti, psychotického chování, dezorientace, agresivního chování, agitovanosti nebo deliria.

Pacienti se závažnou psychotickou poruchou nebo s psychotickou poruchou v anamnéze musejí být přípravkem Onerji léčeni s opatrností vzhledem k riziku zhoršení psychózy.

Léčivé přípravky, které antagonizují účinky dopaminu a používají se k léčbě psychóz, mohou také zhoršovat příznaky Parkinsonovy choroby a mohou snižovat účinnost přípravku Onerji.

Kontrola impulzů, nutkové chování

U pacientů se může vyskytnout intenzivní nutkání k hazardu, zvýšené sexuální nutkání, intenzivní nutkání utrácet peníze, záchvatovité nebo nutkové přejídání a/nebo jiná intenzivní nutkání a také neschopnost ovládat taková nutkání, jestliže souběžně užívají některý léčivý přípravek nebo léčivé přípravky používané k léčbě Parkinsonovy choroby, které zvyšují centrální dopaminergní tonus.

V některých případech, nikoli ale ve všech, bylo hlášeno, že nutkání ustala po snížení dávky nebo po vysazení přípravku. Vzhledem k tomu, že pacienti nemusejí toto chování rozpoznat jako abnormální, je důležité, aby se předepisující lékaři pacientů nebo jejich pečovateli výslovně ptali na výskyt nového nutkání k hráčství, sexuálního nutkání, nekontrolovaného utrácení, záchvatovitého nebo nutkavého přejídání nebo jiných nutkání během léčby přípravkem Onerji nebo na zvýšení takových nutkání.

Pokud se u pacienta taková nutkání projeví, má být zváženo snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku Onerji.

Ortostatická hypotenze

Levodopa může způsobovat ortostatickou hypotenzi. Přípravek Onerji má být podáván s opatrností při podávání dalších léčivých přípravků, které mohou způsobovat ortostatickou hypotenzi, např. s antihypertenzivy.

Dyskineze

Přípravky obsahující levodopu mohou způsobovat dyskinezi. Může být nutné snížit dávku přípravku Onerji nebo jiných léčivých přípravků používaných k léčbě Parkinsonovy choroby.

Reakce v místě infuze

Přípravek Onerji je spojován s lokálními reakcemi v místě infuze. Pacienti mají být poučeni, aby místo infuze denně střídali, nevraceli se na stejné místo infuze nejméně 2 týdny a místo infuze čistili dezinfekčním prostředkem. Kanyly mají být zaváděny nejméně 5 cm od sebe a nejméně 5 cm od pupku. Infuze nemá být zaváděna do míst s kožními lézemi (např. uzlíky, hematom, infekce, oblasti s erytémem nebo otokem) ani do míst nad kostmi nebo cévami nebo do míst s tetováním nebo jizvami.

Pacienti mají být poučeni, aby pečlivě sledovali případné kožní změny v místě infuze, které by mohly naznačovat možnou infekci, jako jsou zarudnutí spojené s teplem, otok nebo bolest, zejména pokud jsou spojeny s horečkou. Většinu infekcí v místě infuze lze zvládnout lokálními nebo perorálními antibiotiky bez přerušení podávání přípravku Onerji. V závažnějších případech infekce v místě infuze (např. flegmóna nebo absces) může být nutná hospitalizace k intravenóznímu podání antibiotik, drenáži abscesu nebo případně odstranění infikované kožní tkáně.

Neuropatie

Pacienti mají být po zahájení léčby přípravkem Onerji klinicky sledováni kvůli možné neuropatii, zejména pacienti s již existující neuropatií a pacienti užívající jiné léčivé přípravky nebo pacienti s onemocněním, které je spojováno s neuropatií. U pacientů, u nichž se po zahájení léčby objeví známky a příznaky neuropatie, mají být sledovány hodnoty vitamínu B6, B9 a B12 (viz bod 4.8). V případě jejich nedostatku, zejména pokud jsou zjištěny výrazně nízké hodnoty, je nutná suplementace.

Deprese a sebevražedné sklony

U všech pacientů je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich nerozvíjí deprese se sebevražednými sklony.

Chronický glaukom s otevřeným úhlem

Pacienti mohou být léčeni přípravkem Onerji s opatrností za předpokladu, že je nitrooční tlak kompenzován a pacient je pečlivě sledován, zda nedochází ke změnám nitroočního tlaku během léčby.

Vředová choroba

Léčba levodopou může u pacientů s peptickým vředem v anamnéze zvyšovat možnost krvácení

v horní části trávicího traktu.

Laboratorní monitorování

Během dlouhodobé léčby se doporučuje pravidelné sledování jaterních, hematopoetických, kardiovaskulárních a renálních funkcí.

Interference s laboratorními testy

Levodopa může způsobit falešně pozitivní reakci na ketolátky v moči, pokud se ke stanovení ketonurie použije testovací proužek, a tato reakce se nezmění ani vařením vzorku moči. Při použití glukózooxidázových metod testování glykosurie může být výsledek testu falešně negativní. Při interpretaci měření katecholaminů v plazmě a moči je třeba postupovat opatrně, protože léčba levodopou může jejich hodnoty zvyšovat.

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg polysorbátu 80 v jednom ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem Onerji. U generické kombinace levodopa/karbidopa jsou známy následující interakce.

Neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

Levodopa je kontraindikována u pacientů léčených neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (např. fenelzin, tranylcypromin, viz bod 4.3), protože současné podávání levodopy s neselektivními inhibitory MAO by mohlo vést k hypertenzní krizi. Tyto inhibitory musejí být vysazeny nejméně 14 dnů před zahájením léčby přípravkem Onerji.

Opatrnosti je třeba při současném podávání přípravku Onerji s následujícími léčivými přípravky:

Selektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO)

Užívání selektivních inhibitorů MAO-B (např. rasagilinu nebo selegilinu) s levodopou může být spojeno s ortostatickou hypotenzí. Pacienti užívající tyto léčivé přípravky mají být sledováni.

Inhibitory COMT (tolkapon, entakapon, opikapon)

Inhibitory COMT zvyšují biologickou dostupnost levodopy. Může být nutná úprava dávky přípravku Onerji.

Amantadin

Amantadin má synergický účinek s levodopou a může zvyšovat výskyt poruch funkce jater a ledvin souvisejících s levodopou. Může být nutná úprava dávky přípravku Onerji.

Tricyklická antidepresiva

Byly zaznamenány vzácné případy nežádoucích účinků, např. hypertenze a dyskineze, které byly důsledkem současného podávání tricyklických antidepresiv a levodopy.

Antihypertenziva

Současné užívání levodopy/karbidopy s antihypertenzivy může způsobovat symptomatickou

posturální hypotenzi. Po zahájení léčby nebo zvýšení dávky přípravku Onerji může být nutné snížit dávku antihypertenziv.

Antagonisté dopaminových D2 receptorů a isoniazid

Antagonisté dopaminových D2 receptorů (např. fenothiaziny, butyrofenony, risperidon nebo metoklopramid) a isoniazid mohou snižovat terapeutický účinek levodopy. Sledujte pacienty, zda nedochází ke zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o podávání levodopy/karbidopy těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie levodopy a karbidopy na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Onerji se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Levodopa a případně její metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Existují důkazy, že během léčby levodopou dochází k potlačení laktace.

Není známo, zda se karbidopa nebo její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování karbidopy do mateřského mléka.

Informace o účincích levodopy/karbidopy nebo jejich metabolitů na kojené novorozence/děti nejsou dostatečné. Kojení má být během léčby přípravkem Onerji přerušeno.

Fertilita

V reprodukčních studiích nebyly u potkanů, kterým byla podávána levodopa/karbidopa, pozorovány žádné účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levodopa/karbidopa má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může být spojena se somnolencí, epizodami náhlého nástupu spánku, závratí a ortostatickou hypotenzí. Proto je třeba během léčby přípravkem Onerji dbát zvýšené opatrnosti při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů. Pacientům, u nichž se objeví somnolence nebo epizody náhlého nástupu spánku, je třeba doporučit, aby se zdrželi řízení dopravních prostředků nebo vykonávání činností (např. obsluhy strojů), dokud takové opakující se epizody a somnolence neodezní (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u přípravku Onerji byly reakce v místě infuze zahrnující uzlíky (70,4 %), hematom (64,9 %), bolest (23,2 %), infekci (19,3 %), erytém (18,4 %), příškvár (12,9 %) a dyskinezi (11,5 %). Zmírňující opatření viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 níže jsou uvedeny nežádoucí účinky očekávané u přípravku Onerji podle tříd orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3 Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo ³
Infekce a infestace	Infekce v místě infuze ^{1, 2}			Infekce močových cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				Maligní melanom
Poruchy krve a lymfatického systému				Anémie, agranulocytóza, trombocytopenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita ¹	
Poruchy metabolismu a výživy	Nedostatek vitamínu B6 ¹	Hyperhomocysteinemie, nedostatek folátu ¹ , nedostatek vitamínu B12 ¹	Snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Úzkost, halucinace ¹ , insomnie	Abnormální sny, zmatenost, bludy, deprese ¹ , porucha kontroly impulzů ¹ , rychlé pohyby očí, parasomnie, porucha spánku	Sebevražedné myšlenky, psychotická porucha, podráždění, dezorientace, dopaminový dysregulační syndrom, euforická nálada, zvýšené libido, bruxismus, paranoia
Poruchy nervového systému	Dyskineze	Závratě, bolest hlavy, zhoršení stavů „off“, periferní neuropatie ^{1, 2} , třes	Akineze, dysestezie, dyskineze, hyperpyrexie, dystonie, hypokineze, parestezie, presynkopa, somnolence, porucha chuti	Kognitivní porucha, epizody náhlého nástupu spánku, neuroleptický maligní syndrom, ataxie, Hornerův syndrom, demence
Poruchy oka				Rozmazané vidění, diplopie, mydriáza, okulogyrická krize, blefarospasmus
Srdeční poruchy				Palpitace, poruchy srdečního rytmu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo ³
Cévní poruchy		Hypotenze	Ortostatická hypotenze	Hypertenze, synkopa, tromboflebitida, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Dyspnoe, abnormální dýchání, dysfonie, škytavka
Gastrointestinální poruchy		Pocit na zvracení	Sucho v ústech, zvracení	Bolest břicha, zácpa, průjem, gastrointestinální krvácení, peptický vřed, dysfagie, dyspepsie, glosodynie, flatulence, změna barvy slin, hypersekrece slin
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kontaktní dermatitida	Panikulitida, vyrážka	Angioedém, hyperhidróza, pruritus, Henochova-Schönleinova purpura, kopřivka, změna barvy potu, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolest končetin	Svalové křeče, trismus
Poruchy ledvin a močových cest				Močová retence, chromaturie, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Priapismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Erytém v místě infuze ^{1,2} , příškvav v místě infuze ^{1,2} , hematom v místě infuze ^{1,2} , uzlík v místě infuze ^{1,2} , bolest v místě infuze ^{1,2}	Změna barvy kůže v místě infuze, krvácení v místě infuze, ztvrdnutí kůže v místě infuze, svědění v místě infuze, reakce v místě infuze (nespecifikovaná), otok v místě infuze ^{1,2} , puchýřky v místě infuze, zkrácená terapeutická odpověď	Astenie, nepříjemný pocit, jiné reakce v místě infuze ¹ , periferní edém ¹ , pyrexie	Únava, malátnost, poruchy chůze, bolest na hrudi

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo ³
Vyšetření				Nárůst tělesné hmotnosti, pokles tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pády	Abraze kůže	
Problémy přípravků			Únik léčiva na kůži, který by mohl způsobit místní reakci	

¹ Seskupené termíny, které zahrnují úzce související preferované termíny.

² Viz popis vybraných nežádoucích účinků.

³ Tyto nežádoucí účinky nebyly u přípravku Onerji hlášeny, ale jsou očekávané u perorálně užívané levodopy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě infuze

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s přípravkem Onerji byly reakce v místě infuze (88,8 % pacientů během průměrné doby léčby 1,6 roku), např. uzlíky, hematom, bolest, infekce, erytém, příškvár nebo otok. Většina reakcí v místě infuze byla mírná, nezávažná a pacienti je zvládali sami. Infekce v místě infuze byly hlášeny u 19,3 % pacientů a ve většině případů byly zvládnuty lokálními nebo perorálními antibiotiky, avšak v některých případech bylo nutné podat intravenózní antibiotika a/nebo provést incizi a drenáž. Zmírňující opatření viz bod 4.4.

Dyskineze

Dyskineze byla jako nežádoucí účinek hlášena u 11,5 % pacientů s Parkinsonovou chorobou léčených přípravkem Onerji. Dyskineze byly většinou mírné nebo středně závažné a odezněly spontánně nebo po snížení dávky levodopy. Léčba byla kvůli dyskinezi ukončena u 1 % pacientů.

Neuropatie

V klinických hodnoceních byla u 3 % pacientů s Parkinsonovou chorobou léčených přípravkem Onerji pozorována periferní neuropatie (viz bod 4.4). Všechny případy byly klasifikovány jako subakutní nebo chronické a 84 % příhod bylo mírných nebo středně závažných. Neuropatie byla nejčastěji charakterizována jako senzoričká nebo senzomotorická. Většina případů byla hlášena v souvislosti s nízkými hodnotami vitamínu B (78 % případů; 61 % s nízkou hodnotou vitamínu B6, 39 % s nízkou hodnotou vitamínu B9 a 17 % s nízkou hodnotou vitamínu B12) a vysokou denní dávkou levodopy. Léčba byla kvůli neuropatii ukončena u 0,7 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování přípravkem Onerji je třeba infuzi zastavit a odpojit pumpu pro podávání léčivého přípravku.

Postup při předávkování je obecně stejný jako při předávkování levodopou. Pyridoxin není ke zvrácení účinku levodopy/karbidopy účinný.

Sledujte pacienty a poskytněte jim podpůrnou péči. Je třeba provádět elektrokardiografické monitorování a pečlivě sledovat pacienta kvůli rozvoji srdečních arytmií; v případě potřeby je třeba zahájit vhodnou antiarytmickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, dopa a její deriváty, ATC kód: N04BA02.

Mechanismus účinku

Levodopa

Levodopa, metabolický prekurzor dopaminu, prochází hematoencefalickou bariérou a v mozku se přeměňuje na dopamin. Předpokládá se, že právě tímto mechanismem levodopa léčí příznaky Parkinsonovy choroby.

Karbidopa

Levodopa je v extracerebrálních tkáních rychle dekarboxylována na dopamin, takže do centrálního nervového systému se v nezměněné podobě dostane jen malá část dané dávky. Karbidopa je inhibitor dekarboxylázy. Vzhledem k tomu, že aktivita inhibitorů dekarboxylázy je omezena na extracerebrální tkáně, podávání karbidopy s levodopou zpřístupňuje mozku více levodopy. Přidání karbidopy k levodopě snižuje periferní účinky (např. nauzeu a zvracení) způsobené dekarboxylací levodopy; karbidopa ale nesnižuje nežádoucí účinky způsobené centrálními účinky levodopy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Onerji byla hodnocena v klinickém hodnocení prováděném u pacientů s Parkinsonovou chorobou, u nichž docházelo k motorickým výkyvům, které nebylo možné dále zlepšit úpravou antiparkinsonik.

Toto klinické hodnocení zahrnovalo následující po sobě jdoucí období:

- (a) 4 až 6týdenní otevřené období úpravy dávky s perorální levodopou/karbidopou s okamžitým uvolňováním,
- (b) 4 až 6týdenní otevřené období přechodu na přípravek Onerji doplněný o perorální levodopu/karbidopu s okamžitým uvolňováním podle potřeby,
- (c) 12týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě maskované klinické hodnocení s paralelními skupinami a kontrolované léčivým srovnávacím přípravkem (udržovací období).

Klinického hodnocení se mohli zúčastnit pacienti (se stavy „on“ ≤ 3 podle modifikované Hoehnovy a Yahrovy škály), pokud zažívali v průměru alespoň 2,5 hodiny denně ve stavu „off“ při stávající léčbě zahrnující alespoň 4 dávky levodopy/inhibitoru dopa-dekarboxylázy denně (resp. alespoň 3 dávky levodopy/inhibitoru dopa-dekarboxylázy s prodlouženým uvolňováním) a minimálně 400 mg ekvivalentu levodopy denně. Souběžná léčba agonisty dopaminu, selektivními inhibitory monoaminoxidázy-B, amantadinem a anticholinergiky byla povolena za předpokladu, že dávky byly před zařazením stabilní.

Pacienti nesměli během klinického hodnocení dostávat záchrannou levodopu ani inhibitory katechol-O-metyltransferázy.

Do klinického hodnocení bylo zařazeno 381 pacientů. Z nich bylo 259 randomizováno (v poměru 1 : 1) k podávání perorální karbidopy/levodopy s okamžitým uvolňováním (n = 131), nebo přípravku Onerji (n = 128) v dávkách stanovených během období úpravy dávky a přechodu, přičemž alespoň jedna dávka perorální karbidopy/levodopy s okamžitým uvolňováním byla podávána ráno. Přípravek Onerji nebo roztok placebo byly podávány subkutánně kontinuálně po dobu 24 hodin pomocí systému pumpy pro podávání léčivého přípravku.

Rozdělení 259 randomizovaných pacientů (63,7 % mužů) mezi skupiny léčby podle průměrného věku (63,5 roku, přičemž 44,8 % pacientů bylo starších 65 let), průměrné doby trvání Parkinsonovy choroby (9,6 roku), průměrné doby trvání motorických fluktuací (4,5 roku), průměrné denní doby stavu „on“ bez obtěžujících dyskinezi (9,4 hodiny) a průměrné denní doby stavu „off“ (6,07 hodiny) bylo podobné.

Při randomizaci (výchozí hodnota) byla průměrná celková denní dávka levodopy 1 237 mg (směrodatná odchylka 447 mg) u pacientů randomizovaných do skupiny s přípravkem Onerji (včetně přídatné karbidopy/levodopy s okamžitým uvolňováním) a 1 065 mg (směrodatná odchylka 409 mg) u pacientů randomizovaných do skupiny s karbidopou/levodopou s okamžitým uvolňováním.

Hlavním cílovým parametrem účinnosti v klinickém hodnocení byla průměrná změna celkové průměrné denní doby stavu „on“ bez obtěžujících dyskinezi do 12. týdne oproti výchozí hodnotě podle záznamů v deníku Parkinsonovy choroby normalizované na 16hodinovou dobu bdění. Skupina s přípravkem Onerji vykazovala vyšší účinnost podle primárního cílového parametru než skupina s levodopou/karbidopou s okamžitým uvolňováním (1,72 hodiny, $p < 0,0001$). Mezi skupinami byl také statisticky významný rozdíl v průměrné hodnotě změny doby stavu „off“ (klíčový sekundární cílový parametr), a to ve prospěch skupiny s přípravkem Onerji v porovnání s levodopou/karbidopou s okamžitým uvolňováním (-1,4 hodiny, $p < 0,0001$) (tabulka 4, obrázek 1).

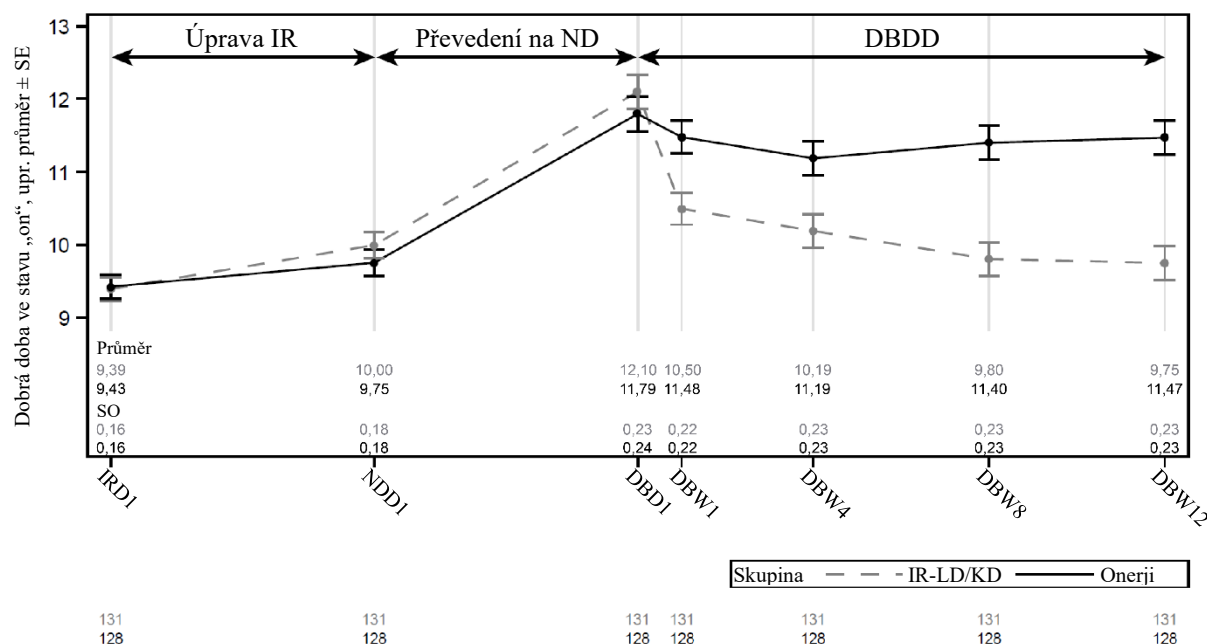
Tabulka 4 Změna doby stavu „on“ bez obtěžující dyskineze a doby stavu „off“ do 12. týdne oproti výchozí hodnotě

Skupina léčby	Výchozí průměrná hodnota	Změna průměrné hodnoty podle metody nejmenších čtverců (LS) do 12. týdne oproti výchozí hodnotě	Účinek léčby (rozdíl)
Doba ve stavu „on“ bez obtěžující dyskineze (hodiny)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/karbidopa s okamžitým uvolňováním	12,10	-2,20	
Doba ve stavu „off“ (hodiny)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/karbidopa s okamžitým uvolňováním	3,38	1,90	

^a p hodnota < 0,0001

Změna průměrné hodnoty podle metody nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě na základě analýzy kovariance

Obrázek 1 Primární analýza – průměrné hodnoty podle metody nejmenších čtverců (standardní chyba) podle návštěvy pro normalizovanou dobu ve stavu „on“ bez dyskineze (hodiny), skutečné hodnoty (soubor ITT)



Upr.: upravené (průměrné hodnoty podle metody nejmenších čtverců); DBD1: 1. den dvojitě zaslepeného období; DBDD: dvojitě zaslepené, dvojitě maskované; DBW1/4/8/12: 1., 4., 8. a 12. týden dvojitě zaslepeného období; IR: s okamžitým uvolňováním; IRD1: levodopa/karbidopa s okamžitým uvolňováním (IR-LD/CD), 1. den otevřeného období úpravy dávky; ND: Onerji; NDD1: 1. den období otevřeného převodu na přípravek Onerji; SE: standardní chyba.

Analýza skutečných hodnot při každé návštěvě po zařazovací návštěvě byla provedena samostatně a podobně jako hlavní analýza pomocí analýzy kovariance (ANCOVA) s postupem GLM v softwaru SAS® po vícenásobné imputaci za předpokladu náhodného rozložení chybějících údajů (MAR).

Statistické významnosti bylo dosaženo i u dalších sekundárních cílových parametrů podle předem definované hierarchie s využitím přístupu fixní sekvence (tabulka 5).

Tabulka 5 Další sekundární cílové parametry

Skupina léčby	Výchozí průměrná hodnota	Změna průměrné hodnoty podle metody nejmenších čtverců (LS) do 12. týdne oproti výchozí hodnotě ^a	Účinek léčby (rozdíl)
MDS-UPDRS část II M-EDL^b			
• Onerji	15,34	-0,30	-3,05 ^c
• Levodopa/karbidopa s okamžitým uvolňováním	13,53	2,75	
		Podíly zlepšení podle metody nejmenších čtverců (LS)^d	Poměry podílů pravděpodobností
Celkové vnímání změny pacientem (PGIC)			
• Onerji	---	0,70	5,31 ^c
• Levodopa/karbidopa s okamžitým uvolňováním	---	0,31	

Celkové vnímání zlepšení lékařem (CGI-I)		
• Onerji	---	0,77
• Levodopa/karbidopa s okamžitým uvolňováním	---	0,31
		7,23 ^c

^a Změna průměrné hodnoty podle metody nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě na základě analýzy kovariance

^b Sjednocená hodnotící stupnice Parkinsonovy choroby vytvořená společností *Movement Disorder Society* (MDS-UPDRS), část II Motorické aspekty zkušeností s onemocněním v každodenním životě (M-EDL)

^c p hodnota < 0,0001

^d Metoda nejmenších čtverců pro podíly na základě obecného lineárního modelu smíšených efektů (GLIMMIX)

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

V celém programu klinického vývoje přípravku Onerji, včetně podrobné studie QT (TQT) s karbidopou, nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na elektrokardiografické parametry.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onerji u všech podskupin pediatrické populace v indikaci Parkinsonovy choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

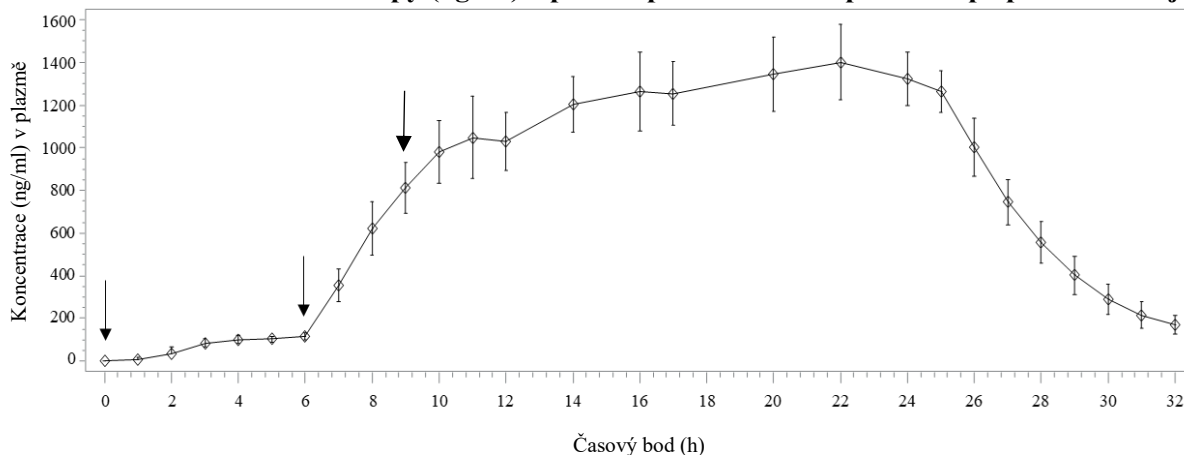
Absorpce

Přípravek Onerji je roztok levodopy/karbidopy v poměru 8 : 1 podávaný přímo subkutánně.

Po podání přípravku Onerji zdravým dobrovolníkům bylo dosaženo téměř ustálené koncentrace levodopy v plazmě přibližně do 2 hodin po předpokládaném probuzení (viz bod 4.2) a tato koncentrace zůstávala během denní infuze zachována.

Na obrázku 2 níže je znázorněna expozice levodopě po 24hodinovém podávání přípravku Onerji.

Obrázek 2 Koncentrace levodopy (ng/ml) v plazmě po 24 hodinách podávání přípravku Onerji



Přípravek Onerji v dávce 720/90 mg levodopy/karbidopy podávaný infuzí po dobu 24 hodin rychlostí 0,08 ml/h v intervalu 0 až 6 hodin a 0,64 ml/h v intervalu 6 až 24 hodin.

Šipka v čase t = 0 označuje začátek infuze noční rychlostí; šipka v čase t = 6 označuje začátek infuze denní rychlostí, kterou lze nastavit podle předpokládané doby probuzení; šipka v čase t = 9 označuje předpokládanou dobu probuzení (viz bod 4.2).

Odhadovaná biologická dostupnost levodopy z přípravku Onerji ve srovnání s perorálními tabletami s okamžitým uvolňováním levodopy/karbidopy je 1,3krát vyšší.

Odhadovaná biologická dostupnost karbidopy z přípravku Onerji ve srovnání s perorálními tabletami s okamžitým uvolňováním levodopy/karbidopy je 5,7krát vyšší.

Absorpce levodopy a karbidopy z přípravku Onerji není ovlivněna polohou místa infuze.

Distribuce

Levodopa se přibližně z 10 až 30 % váže na bílkoviny v plazmě. Levodopa je do mozku transportována pomocí přenašečového mechanismu pro velké neutrální aminokyseliny.

Karbidopa se přibližně z 36 % váže na bílkoviny v plazmě. Karbidopa neprochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Levodopa je metabolizována 4 cestami: Hlavními 2 cestami jsou dekarboxylace dopa-dekarboxylázou na dopamin, který může být dále metabolizován za vzniku kyseliny 3,4-dihydroxyfenyloctové a kyseliny homovanilové, a v menší míře 3-O-metylace katechol-O-metyltransferázou (COMT) za vzniku 3-O-metyldopy. Dalšími metabolickými cestami jsou transaminace tyrozinaminotransferázou a oxidace tyrozinázou nebo jinými oxidanty.

Karbidopa je metabolizována na 3 hlavní metabolity (kyselina 2-methyl-3-methoxy-4 hydroxy-fenylpropionová, kyselina 2-methyl-3,4-dihydroxy-fenylpropionová) a kyselina 3-hydroxy- α -methyl-fenylpropionová. Tyto 3 metabolity se primárně vylučují močí v nezměněné podobě nebo jako glukuronidové konjugáty. Nezměněná karbidopa představuje 30 % celkového vylučování močí.

Eliminace

Biologický poločas vylučování z plazmy u levodopy získané z přípravku Onerji je přibližně 2,3 hodiny.

Biologický poločas vylučování z plazmy u karbidopy získané z přípravku Onerji je přibližně 2,7 hodiny.

Linearita

Přípravek Onerji vykazuje farmakokinetiku úměrnou dávce jak pro levodopu, tak pro karbidopu při expozicích odpovídajících schválenému dávkovacímu rozmezí.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku levodopy a karbidopy po infuzi přípravku Onerji nebyl specificky hodnocen. V populační farmakokinetické analýze (věkové rozmezí 20-84 let) nebyly u levodopy a karbidopy pozorovány žádné trendy v závislosti na věku. U pacientů ve věku 85 let a starších je třeba dávku upravovat opatrně.

Porucha ledvin nebo jater

Farmakokinetika přípravku Onerji u osob s poruchou ledvin a/nebo jater nebyla stanovena. Levodopa a karbidopa jsou primárně eliminovány jinou než renální cestou. Podle populační farmakokinetické analýzy může clearance kreatininu ovlivnit eliminaci karbidopy; nicméně velikost tohoto účinku při clearance kreatininu nad 30 ml/min není považována za klinicky významnou. U pacientů se závažnou poruchou ledvin nebo jater je třeba dávkování upravovat opatrně.

Tělesná hmotnost

Vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku levodopy po infuzi přípravku Onerji nebyl specificky hodnocen. Podle populační farmakokinetické analýzy (hmotnostní rozmezí 43-136 kg) může tělesná hmotnost ovlivnit distribuční objem a tím i expozici levodopě a karbidopě. Protože jsou ale dávky individualizovány podle klinické odpovědi, není úprava podle tělesné hmotnosti nutná.

Pohlaví nebo rasa

Vliv pohlaví na farmakokinetiku po infuzi přípravku Onerji nebyl specificky hodnocen. Podle populační farmakokinetické analýzy byla clearance levodopy u žen o 13 % nižší než u mužů.

Po podání přípravku Onerji byly expozice karbidopě a levodopě u subjektů japonského původu srovnatelné s expozicemi u subjektů kavkazské rasy.

Není nutná úprava dávky podle pohlaví nebo rasy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích reprodukční toxicity způsobila levodopa i kombinace levodopa/karbidopa u králíků viscerální a kosterní malformace.

Účinky pozorované ve studii toxicity po opakovaných dávkách u miniprasat, která byla provedena s přípravkem Onerji podávaným subkutánní infuzí, se omezovaly na reakce v místě infuze. Ve zmiňované studii byly při maximální testované dávce systémové expozice levodopy a karbidopy téměř 6-8krát, resp. 1,5krát vyšší než expozice u člověka při maximální doporučené dávce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Kyselina askorbová (E 300)
Acetylcystein
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po otevření

Použijte ihned. Léčivý přípravek je třeba použít do 24 hodin (doba infuze).

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v mrazničce (–25 °C až –15 °C).
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Onerji je třeba před použitím rozmrazit. Přípravek Onerji nepoužívejte nejméně 5 hodin po vyjmutí z mrazničky.

Na určené místo na krabici se uvede datum použitelnosti po rozmrazení, které je 45 dnů po datu rozmrazení.

Po rozmrazení: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před chladem a znovu nezmrazujte. Použijte do 45 dnů (datum použitelnosti po rozmrazení na krabičce).

Nepoužívejte přípravek Onerji po uplynutí data použitelnosti po rozmrazení a/nebo doby použitelnosti.

K podání denní dávky mají být z krabičky vyjmuty vždy pouze 2 injekční lahvičky.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a královsky modrým plastovým odtrhovacím víčkem s hliníkovým těsněním.

Jedna injekční lahvička obsahuje 7,2 ml infuzního roztoku.

Velikost balení 30 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Injekční lahvičky přípravku Onerji jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Denní dávka pro infuzi má být připravena bezprostředně před podáním, aby doba mezi zahájením přípravy a ukončením denního podávání nepřesáhla 25 hodin.
- Poškozenou součást nebo součást s poškozeným obalem nepoužívejte; bezpečně ji zlikvidujte a použijte novou součást.
- Přípravek Onerji smí být používán, pouze má-li roztok nažloutlou barvu.
- Přípravek Onerji nesmí být používán, není-li roztok čirý, obsahuje-li částice nebo má-li hnědou barvu.
- Pokud roztok obsahuje bublinky, počkejte, až zmizí, a teprve potom odstraňte modré víčko z injekční lahvičky.
- Modré víčko z injekční lahvičky přípravku Onerji neodstraňujte pomocí zubů.
- Šedé pryžové zátky na hrdle injekční lahvičky přípravku Onerji se nedotýkejte, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.
- Pokud dojde k rozlití přípravku Onerji, je třeba rozlitý přípravek okamžitě odstranit, aby nedošlo k náhodnému zasažení pokožky nebo očí.
- Zásobník (zásobní vložka Yurway při použití dávkovacího systému Yurway nebo injekční stříkačka při použití pumpy Crono Twin ND) má být vyměněn, pokud se na něj vylije jakékoli množství přípravku Onerji.
- Po přenesení léčivého přípravku do zásobníku je třeba injekční lahvičku a adaptér na injekční lahvičku zlikvidovat.
- Případný zbylý léčivý přípravek v zásobnících na konci denní infuze má být zlikvidován.

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

Přípravek Onerji se podává subkutánně a smí být používán pouze některým z těchto dávkovacích systémů:

- **Dávkovací systém Yurway**, který tvoří dobíjecí pumpa Yurway a sterilní jednorázová zásobní vložka Yurway (zásobník) na roztok přípravku Onerji s připojenými adaptéry na injekční lahvičky. Používá se se sterilními jednorázovými infuzními sety. Pokud používáte dávkovací systém Yurway, řiďte se podrobnými pokyny v *uživatelské příručce k dávkovacímu systému Yurway*.
- **Pumpa Crono Twin ND**, která používá sterilní jednorázové injekční stříkačky (zásobníky), adaptéry na injekční lahvičky a infuzní sety. Pokud používáte pumpu Crono Twin ND, řiďte se podrobnými pokyny v *návodu k použití pumpy Crono Twin ND*.

Před použitím dávkovacího systému Yurway nebo pumpy Crono Twin ND a případně i poté, bude-li to nutné, je třeba pacienta a pečovatele (pokud je to relevantní) řádně proškolit. Infuzní pumpy mohou používat pouze pacienti a jejich pečovatelé, kteří byli proškoleni a jsou považováni za kompetentní.

Přehled, jak připravit infuzi přípravku Onerji k podání, je uveden v příbalové informaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2026/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCEODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Před uvedením přípravku Onerji na trh v jednotlivých členských státech se musí společnost Tanabe Pharma GmbH s národní regulační autoritou dohodnout na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních prostředků, způsobů distribuce a veškerých jiných aspektů. Edukační materiály jsou zaměřeny na minimalizaci rizika reakcí v místě podání infuze spojených s léčbou přípravkem Onerji, na zvýšení povědomí a edukaci pacientů (a/nebo jejich pečovatелů) o opatřeních, která by měli přijmout ke zmírnění tohoto rizika.

Společnost Tanabe Pharma GmbH zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Onerji uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, od nichž se očekává, že budou přípravek Onerji předepisovat, přístup k následujícím edukačním materiálům a poskytl je svým pacientům:

- Edukační materiály pro pacienta

Edukační materiály pro pacienta se skládají z příbalové informace pro pacienta, uživatelské příručky dodávané s dávkovacím systémem, která podrobně popisuje návod k použití a vhodné zacházení s infuzní pumpou (dávkovací systém Yurway nebo pumpa Crono Twin ND), a příručky pro pacienta/pečovatele.

Příručka pro pacienta bude obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis reakcí v místě podání infuze, včetně příznaků, které by mohly být známkami zánětu nebo infekce.
- Podrobné informace o tom, jak minimalizovat bezpečnostní riziko reakcí v místě podání infuze, včetně zajištění, že místo vpichu podkožní infuze bude každý den a systematicky střídáno, aby se stejné místo nepoužilo po dobu alespoň 2 týdnů.
- Opatření, která je třeba dodržet v případě, že u pacienta dojde k reakci v místě podání infuze.
- Odkaz na příbalovou informaci a/nebo uživatelskou příručku.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzní roztok
levodopa/karbidopa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 60 mg levodopy a 7,5 mg karbidopy (jako monohydrát).
Jedna 7,2ml injekční lahvička obsahuje 432 mg levodopy a 54 mg karbidopy.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, kyselina askorbová (E 300), acetylcystein, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
30 injekčních lahviček
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
K jednorázovému použití.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v mrazničce při $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Po rozmrazení: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před chladem a znovu nezmrazujte.
Datum použitelnosti po rozmrazení: (Maximálně 45 dnů. Přeškrtněte dřívější datum použitelnosti.)

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2026/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Onerji

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuze
levodopa/karbidopa
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzní roztok levodopa/karbidopa

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Onerji a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onerji používat
3. Jak se přípravek Onerji používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onerji uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Pokyny k přípravě infuze Onerji na podání

1. Co je přípravek Onerji a k čemu se používá

Přípravek Onerji obsahuje léčivé látky levodopu a karbidopu, které patří do třídy přípravků označovaných jako antiparkinsonika.

Přípravek Onerji se používá k léčbě střídajících se změn pohybových schopností (motorických fluktuací) u pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, pokud je nelze dostatečně zvládat jinými přípravky užívanými ústy. Parkinsonova choroba je postupně se zhoršující onemocnění nervové soustavy, které způsobuje třes, ztuhlost, pomalé pohyby a potíže s udržením rovnováhy.

Lidem s Parkinsonovou chorobou začínají v mozku odumírat buňky, které vytvářejí chemický přenašeč dopamin. To způsobuje pokles množství dopaminu v mozku. Léčivá látka přípravku Onerji levodopa zvyšuje koncentraci dopaminu v těle, protože tělo levodopu přeměňuje na dopamin. To pomáhá zmírňovat příznaky Parkinsonovy choroby. Druhá léčivá látka přípravku Onerji karbidopa zvyšuje účinek levodopy tím, že zabraňuje jejímu předčasnému rozkladu v těle, takže se jí do mozku dostane více. Tím se také snižují nežádoucí účinky, takže levodopa může být používána účinněji.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onerji používat

Nepoužívejte přípravek Onerji

- jestliže jste alergický(á) na levodopu, karbidopu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte glaukom (zelený zákal) s uzavřeným úhlem, poškození očního nervu způsobené rychlým zvýšením nitroočního tlaku v důsledku zhoršeného odtoku tekutiny.
- jestliže užíváte přípravky k léčbě deprese zvané neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO), např. fenelzin nebo tranlycypromin.
- jestliže máte významné potíže s jasným myšlením a zapamatováním (porucha kognitivních funkcí).
- jestliže máte nádor nadledvin (feochromocytom).
- jestliže máte nějakou hormonální poruchu, např. příliš mnoho kortizolu (Cushingův syndrom)

nebo příliš vysokou hodnotu hormonů štítné žlázy (hypertyreóza).
Nepoužívejte přípravek Onerji, pokud se Vás týká některý z výše uvedených bodů. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Onerji se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže se Vás týká některý z těchto bodů:

- prodělal(a) jste srdeční příhodu (infarkt myokardu), měl(a) jste neprůchodné cévy v srdci nebo jiné srdeční potíže včetně nepravidelného srdečního rytmu;
- máte chronický glaukom (zelený zákal) s otevřeným úhlem, což je oční onemocnění, při kterém zvýšený tlak v oku postupně poškozuje oční nerv. Budete muset pravidelně docházet na kontrolu nitroočního tlaku;
- máte žaludeční vřed;
- slyšíte, vidíte nebo cítíte věci, které neexistují (halucinace), což může způsobovat zmatenost, poruchy spánku (insomnie) nebo živé sny, nebo máte neobvyklé myšlenky a chování, např. paranoia, zmatenost, agresivní chování nebo neklid;
- máte depresi se sebevražednými myšlenkami;
- máte nutkání nebo touhu chovat se způsobem, který je pro Vás neobvyklý, nebo nedokážete odolat impulsu, nutkání nebo pokušení dělat něco, co by mohlo ublížit Vám nebo ostatním. Takové chování se nazývá impulzivní porucha a může zahrnovat návykové hraní, nadměrné jedení nebo utrácení, nezvykle vysokou sexuální touhu nebo častější sexuální myšlenky nebo pocity;
- máte pocit závratě nebo točení hlavy při vstávání ze sedu kvůli poklesu krevního tlaku (ortostatická hypotenze);
- cítíte se velmi ospalý(á) nebo při běžných denních činnostech náhle usínáte;
- máte mimovolní a nekontrolovatelné pohyby končetin, zad, krku nebo brady nebo zvýšenou ztuhlost či zpomalení pohybů (dyskineze);
- cítíte slabost, bolest, necitlivost nebo máte ztrátu citlivosti prstů nebo chodidel (polyneuropatie). Lékař Vás před zahájením léčby přípravkem Onerji vyšetří, zda nemáte tyto známky a příznaky, a poté Vás bude pravidelně sledovat. Informujte svého lékaře, pokud už máte nějaké onemocnění nervů;
- zaznamenáte kožní změny v místě, do kterého je Vám podávána infuze (kapačka) přípravku Onerji. Může to být zarudnutí kůže, pocit tepla, otok nebo bolest svědčící o infekci, zejména je-li spojena s horečkou.

Nepřestávejte používat přípravek Onerji, pokud Vám to nedoporučí lékař. Náhlé ukončení léčby nebo rychlé snížení dávky přípravku Onerji může způsobit závažný problém označovaný jako hyperpyrexie a zmatenost vyvolané náhlým vysazením. Ten se vyznačuje horečkou, svalovou ztuhlostí, zrychleným dýcháním, nadměrným pocením a změnami vědomí.

Během léčby se doporučují pravidelná vyšetření jater, ledvin, srdeční činnosti, krve a krevního oběhu lékařem.

Přípravek Onerji může ovlivnit některé hodnoty vyšetření, např. vyšetření krve a moči.

Děti a dospívající

Přípravek Onerji nemá být podáván dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože v této věkové skupině nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Onerji

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

- přípravky k léčbě deprese, tzv. neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO), např. fenelzin nebo tranlylcypromin. Nepoužívejte přípravek Onerji při užívání těchto přípravků. Musejí být vysazeny nejméně dva týdny před zahájením léčby přípravkem Onerji.

Svého lékaře nebo lékárníka informujte také v případě, že užíváte:

- přípravky k léčbě deprese, tzv. tricyklická antidepresiva, např. trimipramin nebo amitriptylin
- přípravky k léčbě Parkinsonovy choroby, tzv.
 - selektivní inhibitory MAO-B, např. rasagilin a selegilin
 - inhibitory COMT (katechol-O-methyltransferázy), např. entakapon, opikapon nebo tolkapon
 - amantadin
- přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku
- přípravky k léčbě duševních nebo úzkostných poruch, např. fenothiaziny, butyrofenony nebo risperidon
- přípravky proti pocitu na zvracení nebo proti zvracení – zejména metoklopramid.
- isoniazid: přípravek k léčbě tuberkulózy

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Onerji užívat.

Nejsou dostupné odpovídající údaje o užívání léčiv obsahujících levodopu a karbidopu těhotnými ženami. Studie na zvířatech ale prokázaly, že mohou způsobit poškození nenarozeného dítěte. Podávání přípravku Onerji se v těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení se během léčby přípravkem Onerji nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Onerji může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat nástroje/stroje. Je to proto, že přípravek Onerji může způsobit, že se budete cítit velmi ospale, nebo se někdy může stát, že náhle usnete (tzv. záchvaty spánku). Přípravek Onerji může snižovat krevní tlak, což může způsobovat pocit závratě nebo malátnosti. Neříd'te dopravní prostředky a nepoužívejte žádné nástroje nebo stroje, dokud si nebudete jistý(á), jak na Vás přípravek Onerji působí.

Neříd'te dopravní prostředky, nepoužívejte nástroje ani stroje, dokud se nebudete cítit zcela při vědomí, nepřestane se Vám točit hlava nebo nepřestanete mít závratě.

Přípravek Onerji obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg polysorbátu 80 v jednom ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Onerji používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Přestaňte užívat přípravky k léčbě deprese nazývané neselektivní inhibitory monoaminoxidázy (MAO), např. fenelzin, tranilcypromin, už nejméně dva týdny před zahájením léčby přípravkem Onerji.

Před domácím použitím budete Vy a případně Váš pečovatel proškoleni v zacházení s přípravkem Onerji a s dávkovací pumpou. Infuzní pumpy smíte Vy, resp. Váš pečovatel používat pouze po proškolení a poté, co se potvrdí, že je umíte používat. Pokud se zjistí potíže při používání, má být znovu provedeno školení.

Před použitím přípravku Onerji si přečtete návod k použití dávkovací pumpy v bodě 7.

Pokud používáte dávkovací systém Yurway, říd'te se podrobnými pokyny v uživatelské příručce k dávkovacímu systému Yurway.

Pokud používáte pumpu Crono Twin ND, řiďte se také podrobnými pokyny v návodu k použití pumpy Crono Twin ND.

Při používání přípravku Onerji vždy dodržujte sterilní postupy, střídejte místo infuze a každý den používejte nové infuzní sety. Nezavádějte infuzní sety do míst s jakoukoli změnou kůže, např. uzlíky, zhmožděniny, zarudnutí nebo otok, do míst nad kostmi nebo cévami a do tetování nebo zjizvené tkáně.

Kolik přípravku používat

Vždy používejte tento přípravek podle pokynů svého lékaře. Lékař rozhodne, kolik přípravku Onerji budete používat, a případně upraví dávku dalších léků, které užíváte. Denní dávku levodopy z přípravku Onerji Vám předepíše lékař podle Vašich potřeb. Zvolí některý z 8 režimů v rozmezí od 370 mg do 720 mg.

Přípravek Onerji se podává s ranní dávkou levodopy užívanou ústy (perorálně).

Váš lékař Vám může upravit dávku přípravku Onerji, pokud užíváte inhibitory COMT.

Jak se přípravek Onerji podává

Přípravek Onerji se podává infuzí pod kůži (podkožně) na břicho, na boku (do místa na boku těla mezi spodními žebry a kyčlí) nebo na vnějších stranách stehen. V případě potřeby lze použít i vnější zadní stranu paže. Infuze se podává pumpou (dávkovacím systémem Yurway nebo pumpou Crono Twin ND). Přípravek Onerji je podáván nepřetržitě po dobu 24 hodin při každém cyklu.

Každý den používejte jiné místo podání infuze a stejné místo nepoužívejte znovu dříve než za 2 týdny. Očistěte místo infuze dezinfekčním prostředkem podle doporučení lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Nezavádějte infuze do míst s jakoukoli změnou kůže (např. hrbolky na kůži, zarudlá nebo oteklá kůže), nad kostmi nebo cévami a do tetování nebo zjizvené tkáně (viz bod 7).

Tenké hadičky, které se připojují k infuzním pumpám a umožňují proudění léčiva do těla (kanyly), zavádějte nejméně 5 cm od sebe a nejméně 5 cm od pupku.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Onerji

Pokud zapomenete použít přípravek Onerji, co nejdříve spusťte pumpu s normální dávkou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Onerji

Nepřestávejte používat přípravek Onerji, pokud Vám neřekne lékař. Náhlé přerušení podávání přípravku Onerji může způsobit závažný problém zvaný hyperpyrexie a zmatenost vyvolané náhlým vysazením (viz také upozornění a opatření).

Používání přípravku Onerji lze na krátkou dobu přerušit, například při sprchování. Pokud přerušíte používání přípravku Onerji na dobu delší než 3 hodiny, užívejte perorální levodopu podle pokynů lékaře až do obnovení léčby přípravkem Onerji.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Přestaňte přípravek Onerji používat a okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- otok tváře, jazyka nebo hrdla, který způsobuje potíže s polykáním nebo dýcháním nebo kožní vyrážka typu kopřivky. Může se jednat o příznaky závažné alergické reakce.

Četnost těchto příhod nelze z dostupných údajů určit. Váš lékař rozhodne, zda můžete přípravek Onerji dál používat.

Další nežádoucí účinky přípravku Onerji

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- infekce v místě infuze
- zarudnutí kůže (erytém) v místě infuze
- suchý, tmavý strup (příškvár) v místě infuze
- hromadění krve pod kůží (hematom) v místě infuze
- bolest v místě infuze
- bulka (uzlík) v místě infuze
- pohybové poruchy (dyskineze) charakterizované mimovolnými pohyby svalů
- nízká koncentrace vitamínu B6 v krvi

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- změna barvy kůže (zbarvení) v místě infuze
- krvácení v místě infuze
- ztvrdnutí kůže (indurace) v místě infuze
- svědění (pruritus) v místě infuze
- reakce v místě infuze
- otok v místě infuze
- puchýřky v místě infuze
- horší zvládnání příznaků Parkinsonovy choroby, protože účinek léčiva rychle vymizí (zhoršení stavů „off“)
- nízká koncentrace vitamínu B12
- nízká koncentrace folátu v krvi
- vidění, slyšení nebo cítění věcí, které neexistují (halucinace)
- onemocnění nervů v rukou nebo nohou, např. slabost, bolest, necitlivost, ztráta citlivosti (periferní neuropatie)
- zánět kůže (kontaktní dermatitida)
- pocit na zvracení
- závrať
- pády
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- nezvladatelný třes (tremor)
- úzkost
- nespavost (insomnie)
- bolest hlavy
- zvýšená koncentrace homocysteinu v krvi (hyperhomocysteinemie), látky, která pomáhá tvořit bílkoviny v těle

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- slabost (astenie)
- reakce v místě infuze (jiné než výše uvedené): podráždění, olupování nebo porušení vnějších vrstev kůže a jiné v důsledku uniku přípravku
- pocit závratě nebo točení hlavy ve stoje nebo při zvedání ze sedu kvůli poklesu krevního tlaku (ortostatická hypotenze)
- nepříjemný, abnormální vjem při dotyku (dysestezie)
- abnormální cití, např. brnění, necitlivost, pálení nebo píchání (parestezie)
- otékání nohou od kolena dolů nebo rukou způsobené nadměrným množstvím tekutiny (periferní edém)
- spavost (somnia)
- abnormální sny
- potíže provádět pohyby (hypokyneze)
- neschopnost vůlí pohybovat svaly (akineze)
- nechutenství

- svalové křeče, které nemůžete ovládat – postihují oči, hlavu, krk a tělo (dystonie)
- zmatenost (stav zmatenosti)
- falešná přesvědčení (bludy)
- deprese
- nepříjemné pocity
- sucho v ústech
- zhoršená nebo změněná chuť (porucha chuti)
- alergická reakce
- vyrážka
- potíže s ovládáním činů nebo reakcí (impulzivní poruchy)
- bolest v rukou nebo nohou (končetinách)
- zánět podkožní tukové tkáně (panikulitida)
- pocit na omdlení (presynkopa)
- horečka
- porucha spánku, při níž fyzicky prožíváte živé, často nepříjemné sny s hlasovými projevy a náhlými pohyby (porucha chování ve spánku)
- nekvalitní spánek (porucha spánku)
- zvracení
- mimovolní pohyby spolu s horečkou a dalšími příznaky, např. poruchou vědomí (syndrom dyskineze s hyperpyrexii)
- rychlý pohyb očí

Není známo: Tyto nežádoucí účinky nebyly u přípravku Onerji hlášeny, ale očekávají se:

- infekce močových cest
- nemožnost zcela vyprázdnit močový měchýř
- zbarvená moč
- únik moči
- zhoubné nádorové onemocnění kůže
- nízký počet červených krvinek (způsobující únavu, slabost)
- velmi nízký počet bílých krvinek (agranulocytóza)
- nízký počet bílých krvinek (leukopenie)
- nízký počet krevních destiček
- myšlenky na sebepoškození
- ztráta kontaktu s realitou (psychotická porucha)
- rozrušení (agitovanost)
- dezorientace
- nekontrolované nutkání (dopaminový dysregulační syndrom)
- extrémní pocit štěstí nebo velké energie
- zvýšená sexuální touha
- neopodstatněný strach nebo podezíravost
- potíže s myšlením, pamětí nebo soustředěním
- náhlé usnutí bez varování
- horečka, svalová ztuhlost, zrychlené dýchání, nadměrné pocení a změny vědomí (neuroleptický maligní syndrom)
- ztráta koordinace (nejistá chůze)
- pokles horního víčka, zúžená zornice, absence potu na jedné straně obličeje (Hornerův syndrom)
- zhoršení paměti a myšlení
- rozmazané vidění
- dvojité vidění
- rozšířené zornice
- obrácení očí v sloup nebo do strany (okulogyrní krize)
- nekontrolovatelné záškuby očních víček nebo mrkání
- pocit bušení srdce

- poruchy srdečního rytmu
- vysoký krevní tlak
- mdloby
- zánět žil s krevními sraženinami
- náhlé návaly horka
- dušnost
- nepravidelné dýchání
- chraptavý nebo změněný hlas
- škytavka
- bolest břicha
- obtížné vyprazdňování stolice
- řídká stolice
- plynatost
- krvácení do střev
- vřed na žaludeční sliznici
- potíže s polykáním
- zažívací potíže
- pálení jazyka
- zablokování čelistí (nelze zcela otevřít ústa)
- skřípání zubů
- zabarvení slin
- nadměrné slinění
- otoky pod kůží (obličej, rty)
- nadměrné pocení
- svědění kůže
- vyrážka s malými fialovými skvrnami (Henochova-Schönleinova purpura)
- kopřivka
- změna barvy potu
- vypadávání vlasů
- svalové křeče
- přetrvávající, bolestivá erekce
- pocit extrémní únavy
- pocit, kdy se člověk necítí dobře
- nejistá chůze
- bolest na hrudi
- nárůst tělesné hmotnosti
- pokles tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Onerji uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici. Doba použitelnosti ve vztahu k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Před vydáním pacientům nebo pečovatelům se tento přípravek uchovává v mrazničce. Vy nebo Váš pečovatel dostanete přípravek Onerji až po rozmrazení.

Po otevření: použijte ihned. Přípravek je třeba použít do 24 hodin (doba infuze).

Po rozmrazení neuchovávejte přípravek Onerji při teplotě nad 25 °C. **Chraňte ho před chladem a znovu nezmrazujte.** Neotevřené injekční lahvičky lze po vyjmutí z mrazničky uchovávat až 45 dnů (datum použitelnosti po rozmrazení). Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí data použitelnosti po rozmrazení.

K podání denní dávky mají být z krabičky vyjmuty vždy pouze 2 injekční lahvičky. Zbývající injekční lahvičky přípravku Onerji uchovávejte v původním obalu.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Onerji obsahuje

- Léčivými látkami jsou levodopa a karbidopa. Jeden mililitr obsahuje 60 mg levodopy a 7,5 mg karbidopy (jako monohydrát). Jedna 7,2ml injekční lahvička obsahuje 432 mg levodopy a 54 mg karbidopy (jako monohydrát).
- Dalšími složkami jsou arginin, kyselina askorbová (E 300), acetylcystein, polysorbát 80 (E 433) (viz bod 2 „Přípravek Onerji obsahuje polysorbát 80“), voda pro injekci.

Jak přípravek Onerji vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Onerji je čirý, nažloutlý infuzní roztok (infuze). Dodává se v injekčních lahvičkách z čirého skla s pryžovou zátkou a královsky modrým plastovým odtrhovacím víčkem s hliníkovým těsněním. Jedna injekční lahvička obsahuje 7,2 ml infuzního roztoku. Velikost balení 30 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Německo

Výrobce

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

7. Pokyny k přípravě infuze Onerji na podání

Obecná opatření při přípravě přípravku Onerji k podání

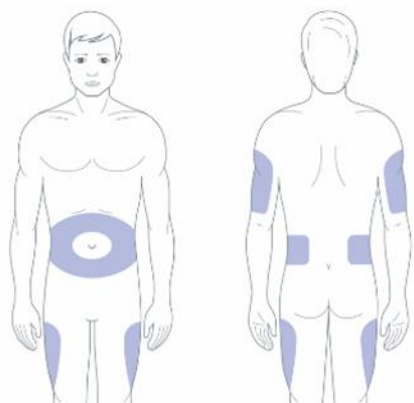
- Injekční lahvičky přípravku Onerji jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Denní infuzi připravujte až bezprostředně před podáním, aby mezi zahájením přípravy a ukončením denního podávání neuplynulo více než 25 hodin.

- Poškozenou součást nebo součást s poškozeným obalem nepoužívejte; bezpečně ji zlikvidujte a použijte novou součást.
- Přípravek Onerji nepoužívejte, má-li roztok hnědou barvu.
- Pokud roztok obsahuje bublinky, počkejte, až zmizí, a teprve potom odstraňte modré víčko z injekční lahvičky.
- Modré víčko z injekční lahvičky přípravku Onerji neodstraňujte pomocí zubů.
- Šedé pryžové zátky (šedé přepážky) na hrdle injekční lahvičky přípravku Onerji se nedotýkejte, aby se minimalizovalo riziko kontaminace.
- Pokud dojde k rozlité přípravku Onerji, je třeba rozlité množství okamžitě odstranit, aby nedošlo k náhodnému zasažení pokožky nebo očí.
- Případný zbylý přípravek v zásobníku na konci denní infuze má být zlikvidován.

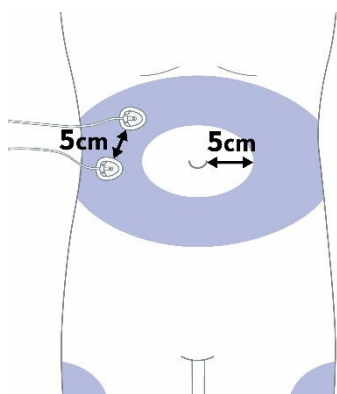
Výběr místa infuze

Přípravek Onerji se podává pod kůži těchto částí těla:

- břicho
- boky
- vnější strana steh
- v případě potřeby vnější zadní strana paže



Kanyly zavádějte nejméně 5 cm od sebe a nejméně 5 cm od pupku.



Nepoužívejte pro infuzi tato místa:

- jakékoli změny kůže, např. bulky na kůži, zarudlá, oteklá nebo podrážděná kůže, krvácení, krevní podlitina, infekce
- nad kostmi, cévami
- tetování
- zjizvená tkáň

Místa pro infuzi střídejte každý den (každých 24 hodin) a totéž místo pro infuzi použijte znovu nejdříve za 2 týdny. Místa pro infuzi tak systematicky střídejte.

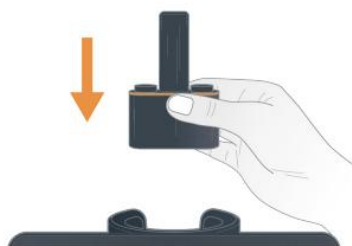
Přípravek Onerji smí být používán pouze jedním z těchto dvou dávkovacích systémů:

- **Dávkovací systém Yurway**
- **Pumpa Crono Twin ND**

Příprava infuze přípravku Onerji při použití dávkovacího systému Yurway

Podrobné pokyny, jak podávat přípravek Onerji pomocí dávkovacího systému Yurway naleznete v uživatelské příručce k dávkovacímu systému Yurway.

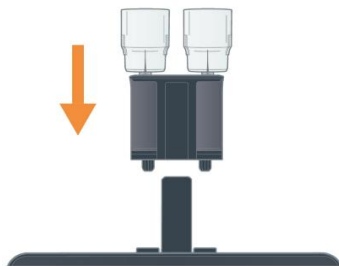
- Umyjte si ruce důkladně mýdlem a vodou.
- Připravte si čistý pracovní prostor na hladké a vodorovné ploše.
- Připravte si všechny součásti: 1 zásobní vložka Yurway (předem sestavená se 2 adaptéry na injekční lahvičky), alkoholové tampony, 2 infuzní sety, 2 injekční lahvičky přípravku Onerji, 2 čisté gázové polštářky
- Nastavte řídicí stanici Yurway podle bodu 4.3.2 uživatelské příručky k dávkovacímu systému Yurway.
- Vložte pumpu do držáku pumpy.



- Vložte dobíjecí pumpu Yurway do držáku pumpy.
- Počkejte, dokud řídicí stanice Yurway nenaváže spojení s dobíjecí pumpou Yurway (přibližně 30 sekund).

Nepoužívejte zásobní vložku Yurway, pokud vám spadla na zem; bezpečně ji zlikvidujte a použijte novou zásobní vložku.

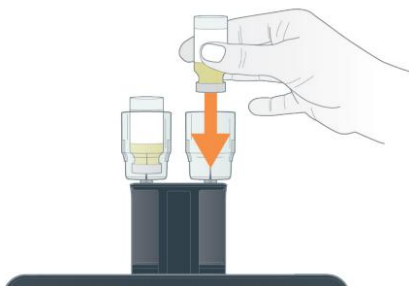
- Připojte zásobní vložku Yurway k pumpě.



- Otevřete novou zásobní vložku Yurway a vyjměte ji z obalu.
 - Nasuňte zásobní vložku Yurway na dobíjecí pumpu Yurway.
 - Na obrazovce řídicí stanice Yurway klepněte na položku **NEXT** (DALŠÍ) a pokračujte.
- Zkontrolujte roztok přípravku Onerji v injekčních lahvičkách
 - Každou injekční lahvičku přípravku Onerji 5krát opatrně obraťte dnem vzhůru. Neprotřepávejte ji, aby se netvořily bubliny.
 - Roztok má být čirý, nažloutlý a bez přítomnosti částic.



- Vložte injekční lahvičku do adaptéru na injekční lahvičky připojenému k zásobní vložce (zásobníku).



- Odstraňte modré víčko z injekčních lahviček přípravku Onerji.
 - Modrá víčka vyhoďte do koše.
 - Vložte dvě injekční lahvičky přípravku Onerji hrdlem dolů do adaptéru na injekční lahvičky tak, aby zacvakly na místo.
 - Na obrazovce řídicí stanice Yurway klepněte na položku **NEXT** (DALŠÍ) a pokračujte.
- Zkontrolujte, zda jsou injekční lahvičky správně vloženy.



- Zatlačte na injekční lahvičky přípravku Onerji, abyste se přesvědčil(a), že jsou zasunuté celé.
 - Stiskněte tlačítko na řídicí stanici Yurway podle bodu 4.4.3 uživatelské příručky k dávkovacímu systému Yurway.
- Počkejte, dokud se zásobní vložka Yurway nenaplní.



- Infuzní pumpu Yurway (dobíjecí pumpu Yurway připojenou k zásobní vložce Yurway) nechte v držáku pumpy, dokud se plnění nedokončí. Bude to trvat asi 7 minut.
 - Řídicí stanice Yurway zobrazuje průběh plnění a upozorní Vás, až plnění skončí.
- Odstraňte adaptéry na injekční lahvičky ze zásobní vložky Yurway.



- Odšroubujte adaptéry na injekční lahvičky (otáčením proti směru hodinových ručiček); v injekčních lahvičkách přípravku Onerji může zůstat zbytek roztoku, to je normální.
- Použité injekční lahvičky a připojené adaptéry na injekční lahvičky zlikvidujte podle místních předpisů.

Další kroky najdete v uživatelské příručce k dávkovacímu systému Yurway.

Příprava infuze přípravku Onerji při použití pumpy Crono Twin ND

Podrobné pokyny, jak podávat přípravek Onerji pomocí pumpy Crono Twin ND naleznete v návodu k použití k pumpě Crono Twin ND.

- Umyjte si ruce důkladně mýdlem a vodou.
- Připravte si čistý pracovní prostor na hladké a vodorovné ploše.
- Připravte si všechny součásti: 2 injekční stříkačky CRN Crono o objemu 10 ml s adaptérem Luer-Lock, 2 adaptéry na injekční lahvičky, alkoholové tampony, 2 infuzní sety, 2 injekční lahvičky přípravku Onerji, 2 čisté gázové polštářky.
- Zkontrolujte roztok přípravku Onerji v injekčních lahvičkách:
 - Každou injekční lahvičku přípravku Onerji 5krát opatrně obraťte dnem vzhůru. **Neprotřepávejte** ji, aby se netvořily bubliny.
 - Roztok má být čirý, nažloutlý a bez přítomnosti částic.



- Vezměte 2 injekční lahvičky přípravku Onerji a odstraňte z nich modrá víčka.



- Připojte adaptéry na injekční lahvičky (proved'te tento krok pro obě injekční lahvičky).
 - Sloupněte víčko z adaptéru na injekční lahvičku.



- Postavte injekční lahvičku na tvrdý povrch a pevně ji držte. Zatlačte vložku s adaptérem přímo dolů na injekční lahvičku, dokud nezacvakne.



- Uchopte vložku od adaptéru za vnější okraj a sejměte ji tahem přímo vzhůru od injekční lahvičky.



- Připojte injekční stříkačky na injekční lahvičky.

- Vyměňte injekční stříkačku z obalu.



- Našroubujte injekční stříkačku otáčením ve směru hodinových ručiček na konektor adaptéru na injekční lahvičku.



- Natáhněte roztok z injekčních lahviček.

- Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru. Zatlačte píst vzhůru, dokud se nezastaví.



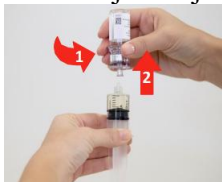
- Držte injekční lahvičku svisle a vytahujte píst dolů, abyste odebral(a) 6,5 ml.



- Než injekční lahvičku odpojíte, zkontrolujte, zda jste odebral(a) minimálně 6,5 ml.

- Odpojte injekční lahvičky z injekčních stříkaček.

- Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru a otáčením proti směru hodinových ručiček ji odšroubujte z injekční stříkačky.



- Použité injekční lahvičky od přípravku Onerji a připojené adaptéry na injekční lahvičky zlikvidujte podle místních předpisů.

Další kroky najdete v návodu k použití pumpy Crono Twin ND.