

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 60 mg levodope i 7,5 mg karbidope (u obliku hidrata).

Jedna bočica od 7,2 ml sadrži 432 mg levodope i 54 mg karbidope (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 3 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (infuzija)

Bistra, žućkasta otopina. Vrijednost pH je 9,3 - 9,7, a osmolalnost iznosi približno 900 - 1100 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Onerji indiciran je za liječenje motoričkih fluktuacija koje nisu dovoljno kontrolirane peroralnim antiparkinsonicima u bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Onerji se primjenjuje s jutarnjom peroralnom dozom levodope. Po potrebi se može propisati dodatna peroralna levodopa. S njom se, ako je potrebno, istodobno mogu uzimati lijekovi za Parkinsonovu bolest iz neke druge skupine i prilagoditi prema potrebi.

Najviša preporučena dnevna doza lijeka Onerji je 720 mg komponente levodope i 90 mg komponente karbidope. Liječenje lijekom Onerji sastoji se od individualizirane dnevne doze koja se isporučuje tijekom 18 sati, a počinje se davati 3 sata prije očekivanog vremena buđenja bolesnika, i fiksne noćne doze koja se isporučuje tijekom 6 sati.

Upute za početak liječenja i titraciju doze

- 1. korak: Ukupna ekvivalentna dnevna doza peroralne levodope izračuna se upotrebom odgovarajućih konverzijskih faktora (tablica 1).
- 2. korak: Onerji se počinje primjenjivati u punoj dozi (720 mg levodope) zajedno s jutarnjom peroralnom dozom levodope. Ako su bolesnici prije početka primjene lijeka Onerji bili na ukupnoj ekvivalentnoj dnevnoj dozi peroralne levodope većoj od 720 mg, potrebno je dodati dodatnu dozu peroralne levodope kroz cijeli dan kako bi se nadoknadila razlika između njihove ukupne ekvivalentne dnevne doze peroralne levodope umanjene za 720 mg levodope iz lijeka Onerji i jutarnje peroralne doze levodope. Ako se s lijekom Onerji primjenjuje inhibitor katehol-O-metiltransferaze (engl. *catechol-O-methyltransferase*, COMT), treba primijeniti i faktor multiplikacije za COMT inhibitor na komponentu levodope u lijeku Onerji.

- 3. korak: Dodatnu dozu peroralne levodope treba prilagoditi prema potrebi. Ako bolesnicima treba smanjiti ukupnu dnevnu dozu levodope, dodatnu dozu peroralne levodope potrebno je prilagoditi prije smanjenja doze lijeka Onerji prema tablici 2.

Izračunavanje ukupne ekvivalentne dnevne doze peroralne levodope

Ekvivalentnu dnevnu dozu levodope koja se dobiva iz formulacija peroralne levodope kao i terapiju COMT inhibitorom treba odrediti prema konverzijskim faktorima prikazanim u daljnjem tekstu (tablica 1).

Tablica 1 Izračunavanje ekvivalenata levodope

Formulacija levodope	Faktor multiplikacije doze
S trenutnim oslobađanjem	1
S kontroliranim oslobađanjem	0,75
S produljenim oslobađanjem	0,5
Ako se primjenjuje COMT inhibitor, pomnožite zbroj izračunatih ekvivalenata levodope sa:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 za entakapon • 1,5 za opikapon • 1,5 za tolkapon

Optimizacija i održavanje

Dnevnu dozu levodope iz lijeka Onerji propisuje liječnik prema potrebama bolesnika, birajući između 8 režima u rasponu od 370 mg do 720 mg (tablica 2).

Tablica 2 Dnevna doza levodope iz lijeka Onerji

Tijekom dana – 18 sati		Tijekom noći – 6 sati		Ukupna dnevna
Brzina protoka (ml/h)	Doza levodope (mg)	Brzina protoka (ml/h)	Doza levodope (mg)	Doza levodope (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

Prekid terapije

Iznenadni prekid primjene ili brzo smanjenje doze lijeka Onerji, bez primjene dopaminomimetičke terapije kao alternative, potrebno je općenito izbjegavati kako bi se smanjio rizik hiperpireksije i konfuzije izazvanih prekidom terapije.

Ako je terapiju lijekom Onerji u bolesnika potrebno prekinuti, dozu treba postupno snižavati ili bolesnika prebaciti na peroralnu levodopu.

Primjena lijeka Onerji smije se nakratko prekinuti (kraće od 3 sata) bez dodatnih postupaka, primjerice dok se bolesnik tušira.

Ako dođe do duljeg prekida terapije (dulje od 3 sata) ili se to očekuje, bolesnicima treba savjetovati da uzimaju peroralnu levodopu, prema uputama liječnika, dok se ne nastavi liječenje lijekom Onerji.

Preporučuje se propisati rezervnu peroralnu levodopu u slučaju da isporuka lijeka Onerji bude privremeno prekinuta.

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagodbu doze treba provesti s oprezom u bolesnika u dobi od 85 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega/jetre

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike lijeka Onerji u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Doziranje lijeka Onerji prilagođava se u pojedinog bolesnika titracijom do optimalnog učinka (koji odgovara individualno optimiziranoj izloženosti levodopi i karbidopi u plazmi). Stoga su mogući učinci oštećenja funkcije jetre ili bubrega na izloženost levodopi i karbidopi neizravno uračunati pri titraciji doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Onerji u pedijatrijskoj populaciji za liječenje Parkinsonove bolesti.

Način primjene

Lijek Onerji primjenjuje se kao kontinuirana supkutana infuzija 24 sata dnevno pomoću pumpe za isporuku lijeka.

Lijek Onerji se smije primjenjivati samo pomoću jednog od sljedećih sustava za isporuku lijeka:

- Yurway sustavom za isporuku lijeka koji uključuje Yurway pumpu s punjivom baterijom i Yurway sterilni uložak za lijek za jednokratnu upotrebu (spremnike) sa spojenim nastavcima za bočicu. Yurway sustav za isporuku lijeka upotrebljava se sa sterilnim kompletima za infuziju za jednokratnu uporabu. Detaljne upute nalaze se u *korisničkom priručniku za Yurway sustav za isporuku lijeka*.
- pumpom Crono Twin ND koja se upotrebljava sa sterilnim štrcaljkama (spremnicima) za jednokratnu uporabu, nastavcima za bočicu i kompletima za infuziju. Detaljne upute nalaze se u *uputama za uporabu pumpe Crono Twin ND*.

Lijek Onerji ne smije se primjenjivati pomoću neke druge pumpe za isporuku lijeka. Samo je za Yurway sustav za isporuku lijeka i Crono Twin ND potvrđena kompatibilnost s lijekom Onerji. Oba sustava za isporuku lijeka mogu se programirati tako da osiguraju dnevnu i noćnu brzinu protoka preko dva mjesta infuzije prema propisanim režimima primjene lijeka Onerji u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i imaju jednaka funkcionalna svojstva.

Prije nego što se započne s kućnom upotrebom, liječnik mora procijeniti može li bolesnik samostalno na siguran način upotrebljavati Yurway sustav za isporuku lijeka ili Crono Twin ND. Nakon edukacije, bolesnici koji ne mogu na siguran način izvesti sve ključne zadatke moraju pri upotrebi sustava imati pomoć educiranog njegovatelja. Samo bolesnici i/ili njegovatelji koji su završili edukaciju i procijenjeni su kao kompetentni mogu rukovati Yurway sustavom za isporuku lijeka ili Crono Twin ND-om kod kuće. Ako imaju poteškoće pri uporabi sustava, treba im ponuditi tečaj obnove znanja (vidjeti dio 6.6).

Preporučena mjesta za primjenu infuzije su abdomen, bočne strane trupa i vanjska strana bedra. Po potrebi se može upotrijebiti i stražnja bočna strana nadlaktice. Pomoć odgovarajuće educiranog njegovatelja može biti potrebna kad se upotrebljavaju mjesta za primjenu infuzije koja je teško dohvatiti, kao što je bočna strana tijela.

Bolesnike i (ako je primjenjivo) njihove njegovatelje treba uputiti da svakodnevno rotiraju mjesta primjene infuzije, izbjegavajući isto mjesto primjene infuzije najmanje 2 tjedna, i da čiste područje infuzije dezinfekcijskim sredstvom koje im je preporučio zdravstveni radnik. Kanile treba postaviti u razmaku od najmanje 5 cm i na udaljenosti od najmanje 5 cm od pupka. Za primjenu infuzije treba izbjegavati mjesta u području kožnih promjena (npr. čvorić, hematoma, područja s eritemom ili

edemom) ili iznad kosti, krvnih žila, tetovaža ili ožiljnog tkiva (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Glaukom zatvorenog kuta.
- Istodobna primjena neselektivnih inhibitora monoaminooksidaze (MAO) (npr. fenelzina, tranilcipromina).
- Bolesnici sa značajnim kognitivnim poremećajima.
- Stanja u kojima su adrenergički kontraindicirani, npr. feokromocitom, hipertireoza i Cushingov sindrom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Somnolencija i epizode iznenadnog nastupa sna

Levodopa je povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna (vidjeti dio 4.7). Vrlo je rijetko zabilježen iznenadni nastup sna tijekom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima nesvjesni ili bez znakova upozorenja. Bolesnici moraju biti upoznati s time i treba im savjetovati da za vrijeme liječenja budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima (vidjeti dio 4.7). Bolesnici koji su osjetili somnolenciju i/ili imali epizodu iznenadnog nastupa sna moraju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Nadalje, može se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Hiperpireksija i konfuzija izazvane prekidom terapije

Zabilježen je splet simptoma koji nalikuju malignom neuroleptičkom sindromu (obilježja su mu povišena tjelesna temperatura, mišićna ukočenost, poremećaj svijesti i nestabilnost autonomnog živčanog sustava) bez druge jasne etiologije, koji može nastati pri brzom sniženju doze, prekidu ili promjeni dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni ishemički događaji

Levodopu treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolešću. U bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi koji imaju rezidualnu atrijalnu, nodalnu ili ventrikularnu aritmiju potrebno je osobito pažljivo nadzirati srčanu funkciju u razdoblju početnih prilagodbi doze lijeka Onerji.

Halucinacije, psihoza, konfuzija

U bolesnika koji uzimaju levodopu postoji povećan rizik od halucinacija i psihoze.

Halucinacije se mogu pojaviti ubrzo nakon početka terapije levodopom i odgovoriti na sniženje doze levodope.

Halucinacije mogu biti praćene konfuzijom, nesanicom i intenzivnim sanjanjem. Abnormalno mišljenje i ponašanje mogu imati jedan ili više simptoma, uključujući paranoidnu ideaciju, sumanutosti, halucinacije, konfuziju, ponašanje nalik psihotičnom, dezorijentaciju, agresivno ponašanje, agitaciju i delirij.

Bolesnici s teškim psihotičnim poremećajem ili psihotičnim poremećajem u anamnezi moraju se oprezno liječiti lijekom Onerji zbog rizika od pogoršanja psihoze.

Osim toga, lijekovi čiji su učinci antagonistički učincima dopamina, a primjenjuju se u liječenju psihoze, mogu pogoršati simptome Parkinsonove bolesti i mogu smanjiti učinkovitost lijeka Onerji.

Poremećaj kontrole impulsa, kompulzivno ponašanje

Bolesnici mogu osjetiti intenzivni poriv za kockanjem, pojačan seksualni nagon, intenzivni poriv za trošenjem novca ili kompulzivnim prejedanjem i/ili druge intenzivne porive, kao i nemogućnost kontrole tih poriva dok uzimaju jedan ili više lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti koji povećavaju centralni dopaminergički tonus.

U nekim slučajevima, iako ne svima, zabilježeno je da su takvi porivi prestali sa sniženjem doze ili trajnim prekidom primjene ovog lijeka. Postoji mogućnost da bolesnici ne prepoznaju takva ponašanja kao abnormalna, stoga je važno da liječnici koji propisuju lijek ciljano pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje je li im se pojavio ili pojačao poriv za kockanjem, seksualni nagon, nekontrolirano trošenje, kompulzivno prejedanje ili drugi porivi za vrijeme liječenja lijekom Onerji.

Ako bolesnik razvije takve porive, treba razmotriti sniženje doze ili trajni prekid primjene lijeka Onerji.

Ortostatska hipotenzija

Levodopa može uzrokovati ortostatsku hipotenziju. Lijek Onerji treba primjenjivati s oprezom s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju, npr. antihipertenzivima.

Diskinezija

Lijekovi koji sadrže levodopu mogu uzrokovati diskineziju. Može biti potrebno sniziti dozu lijeka Onerji ili drugih lijekova koji se primjenjuju za liječenje Parkinsonove bolesti.

Reakcije na mjestu primjene infuzije

Lijek Onerji povezan je s lokalnim reakcijama na mjestu primjene infuzije. Bolesnicima treba savjetovati da svakodnevno rotiraju mjesta primjene infuzije, izbjegavajući isto mjesto primjene infuzije najmanje 2 tjedna, i da čiste područje infuzije dezinfekcijskim sredstvom. Kanile treba postaviti u razmaku od najmanje 5 cm i na udaljenosti od najmanje 5 cm od pupka. Potrebno je izbjegavati mjesta primjene infuzije na području kožnih promjena (npr. čvorić, hematoma, infekcija, područja s eritemom ili edemom) ili iznad kosti, krvnih žila, tetovaža ili ožiljnog tkiva.

Bolesnicima treba dati uputu da pažljivo prate svaku kožnu promjenu na mjestu primjene infuzije koja bi mogla upućivati na moguću infekciju, kao što je crvenilo s toplinom, oticanjem i boli, osobito ako je praćeno vrućicom. Većina reakcija u obliku infekcije na mjestu primjene infuzije može se riješiti topikalnim ili peroralnim antibioticima i ne zahtijeva privremeni prekid primjene lijeka Onerji. U ozbiljnijim slučajevima infekcije na mjestu primjene infuzije (npr. celulitis ili apsces) može biti potrebna hospitalizacija radi intravenske primjene antibiotika, drenaže apscesa i/ili uklanjanja inficiranog dijela kože.

Neuropatija

Bolesnike je nakon početka liječenja lijekom Onerji potrebno klinički pratiti zbog moguće neuropatije, osobito bolesnike koji već imaju neuropatiju i bolesnike koji uzimaju druge lijekove ili one koji imaju druge bolesti povezane s neuropatijom. U bolesnika koji nakon početka liječenja razviju znakove i simptome neuropatije treba izmjeriti vrijednosti vitamina B6, B9 i B12 (vidjeti dio 4.8). Njih je potrebno nadomjestiti u slučaju nedostatka, osobito ako se pronađu izrazito niske vrijednosti.

Depresija i suicidalnost

Sve bolesnike treba pažljivo promatrati zbog moguće depresije sa suicidalnim tendencijama.

Kronični glaukom otvorenog kuta

Ove se bolesnike može oprezno liječiti lijekom Onerji pod uvjetom da je intraokularni tlak dobro kontroliran i da ga se u bolesnika pažljivo prati tijekom terapije da ne dođe do promjene.

Peptička ulkusna bolest

Liječenje levodopom može povećati mogućnost krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava u bolesnika s peptičkim ulkusom u anamnezi.

Laboratorijsko praćenje

Tijekom duljeg trajanja terapije preporučuje se periodična provjera jetrene, krvotvorne, kardiovaskularne i bubrežne funkcije.

Interferencija s laboratorijskim pretragama

Levodopa može uzrokovati lažno pozitivan nalaz na ketonska tijela u mokraći kad se koristi test-traka za utvrđivanje ketonurije i ta se reakcija neće promijeniti zagrijavanjem uzorka mokraće do ključanja. Lažno negativni nalazi mogu se dobiti kod primjene metoda s glukozom-oksidadom za testiranje na glikozuriju. Oprez je potreban kad se tumače izmjerene vrijednosti kateholamina u plazmi i mokraći jer terapija levodopom može povisiti njihove vrijednosti.

Pomoćna tvar

Ovaj lijek sadrži 3 mg polisorbata 80 u jednom ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Onerji. Sljedeće interakcije poznate su iz primjene generičke kombinacije levodopa/karbidopa.

Neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO)

Levodopa je kontraindicirana u bolesnika liječenih neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO) (npr. fenelzinom, tranilciprominom, vidjeti dio 4.3), jer primjena levodope s neselektivnim MAO inhibitorima može dovesti do hipertenzivne krize. Primjenu tih inhibitora treba prekinuti najmanje 14 dana prije početka terapije lijekom Onerji.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Onerji i sljedećih lijekova:

Selektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO)

Primjena selektivnih MAO-B inhibitora (npr. razagilina i selegilina) s levodopom može biti povezana s ortostatskom hipotenzijom. Bolesnike koji uzimaju ove lijekove treba nadzirati.

COMT inhibitori (tolkapon, entakapon, opikapon)

COMT inhibitori povećavaju bioraspoloživost levodope. Može biti potrebna prilagodba doze lijeka Onerji.

Amantadin

Amantadin i levodopa imaju sinergistički učinak i amantadin može povećati učestalost događaja oštećenja funkcije bubrega i jetre povezanog s levodopom. Može biti potrebna prilagodba doze lijeka Onerji.

Triciklički antidepresivi

Rijetko su zabilježene nuspojave, uključujući hipertenziju i diskineziju, koje su posljedica istodobne primjene tricikličkih antidepresiva i levodope.

Antihipertenzivi

Istodobna primjena levodope/karbidope i antihipertenzivnih lijekova može uzrokovati simptomatsku posturalnu hipotenziju. Može biti potrebno sniziti dozu antihipertenzivnih lijekova nakon što se započne liječenje lijekom Onerji ili mu se povisi doza.

Antagonisti dopaminskih D2 receptora i izoniazid

Antagonisti dopaminskih D2 receptora (npr. fenotiazin, butirofenon, risperidon i metoklopramid) i izoniazid mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnici se moraju nadzirati zbog mogućeg pogoršanja simptoma Parkinsonove bolesti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni levodope/karbidope u trudnica. Ispitivanja levodope i karbidope na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Onerji tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Levodopa i moguće metaboliti levodope izlučuju se u majčino mlijeko. Postoje dokazi da je tijekom liječenja levodopom suprimirano stvaranje majčinog mlijeka.

Nije poznato izlučuju li se karbidopa ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karbidopa izlučuje u majčino mlijeko.

Nema dovoljno podataka o učinku levodope/karbidope ili njihovih metabolita na novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Onerji.

Plodnost

U reprodukcijским ispitivanjima nisu opaženi učinci na plodnost u štakora koji su primali levodopu/karbidopu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levodopa/karbidopa značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer može biti povezana sa somnolencijom, iznenadnim epizodama nastupa sna, omaglicom i ortostatskom hipotenzijom. Stoga je potreban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima za vrijeme liječenja lijekom Onerji. Bolesnicima u kojih se pojave somnolencija i/ili epizode iznenadnog nastupa sna mora se savjetovati da ne upravljaju vozilima i da se suzdrže od aktivnosti (npr. rada sa strojevima) dok se takve ponavljajuće epizode i somnolencija ne povuku (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene uz lijek Onerji bile su reakcije na mjestu primjene infuzije uključujući čvorici (70,4 %), hematom (64,9 %), bol (23,2 %), infekciju (19,3 %), eritem (18,4 %), esharu (12,9 %) i diskineziju (11,5 %). Vidjeti dio 4.4 za mjere za smanjenje rizika.

Tablični popis nuspojava

U tablici 3 u nastavku, očekivane nuspojave lijeka Onerji prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3 Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato ³
Infekcije i infestacije	reakcije na mjestu primjene infuzije ^{1,2}			infekcija mokraćnog sustava
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				maligni melanom
Poremećaji krvi i limfnog sustava				anemija, agranulocitoza, trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ¹	
Poremećaji metabolizma i prehrane	nedostatak vitamina B6 ¹	hiperhomocisteinemija, nedostatak folata ¹ , nedostatak vitamina B12 ¹	smanjen apetit	
Psijijatrijski poremećaji		anksioznost, halucinacije ¹ , nesаница	abnormalni snovi, konfuzno stanje, sumanutost, depresija ¹ , poremećaj kontrole impulsa ¹ , brzi pokreti očiju, poremećaj ponašanja u spavanju, poremećaj spavanja	razmišljanja o samoubojstvu, psihotični poremećaj, agitacija, dezorijentacija, sindrom disregulacije dopamina, eurofično raspoloženje, pojačan libido, bruksizam, paranoja
Poremećaji živčanog sustava	diskinezija	omaglica, glavobolja, pogoršanje „off“ razdoblja, periferna neuropatija ^{1,2} , tremor	akinezija, dizesteziја, sindrom diskinezije i hiperpireksije, distonija, hipokinezija, paresteziја, presinkopa, somnolencija, poremećaj osjeta okusa	kognitivni poremećaj, epizode iznenadnog nastupa sna, maligni neuroleptični sindrom, ataksija, Hornerov sindrom, demencija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato³
Poremećaji oka				zamagljen vid, diplopija, midrijaza, okulogirna kriza, blefarospazam
Srčani poremećaji				palpitacije, poremećaji srčanog ritma
Krvožilni poremećaji		hipotenzija	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, sinkopa, tromboflebitis, navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja				dispneja, abnormalno disanje, disfonija, štucanje
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	suha usta, povraćanje	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, gastrointestinalno krvarenje, peptički ulkus, disfagija, dispepsija, glosodinija, flatulencija, promjena boje sline, pojačano lučenje sline
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kontaktni dermatitis	panikulitis, osip	angioedem, hiperhidroza, pruritus, Henoch-Schonleinova purpura, urtikarija, promjena boje znoja, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bol u udovima	mišićni spazmi, trizmus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				retencija mokraće, kromaturija, urinarna inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				prijapizam

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato ³
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	eritem na mjestu primjene infuzije ^{1,2} , eshara na mjestu primjene infuzije ^{1,2} , hematoma na mjestu primjene infuzije ^{1,2} , čvorić na mjestu primjene infuzije ^{1,2} , bol na mjestu primjene infuzije ^{1,2}	diskoloracija na mjestu primjene infuzije, krvarenje na mjestu primjene infuzije, induracija na mjestu primjene infuzije, pruritus na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene infuzije (nespecificirana), oticanje na mjestu primjene infuzije ^{1,2} , vezikule na mjestu primjene infuzije, skraćeni terapijski odgovor	astenija, nelagoda, druge reakcije na mjestu primjene infuzije ¹ , periferni edem ¹ , pireksija	umor, malaksalost, poremećaj hoda, bol u prsnom košu
Pretrage				povećanje tjelesne težine, gubitak tjelesne težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad	abrazija kože	
Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom			prolijevanje lijeka na kožu koje može uzrokovati lokalnu reakciju	

¹ Grupirani pojmovi koji uključuju usko povezane preporučene pojmove.

² Vidjeti opis odabranih nuspojava.

³ Ove nuspojave nisu zabilježene uz Onerji, ali očekuju se za peroralnu levodopu.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene infuzije

Najčešće nuspojave povezane s lijekom Onerji bile su reakcije na mjestu primjene infuzije (88,8 % bolesnika tijekom srednje vrijednosti izloženosti liječenju od 1,6 godina) uključujući čvoriće, hematoma, bol, infekciju, eritem, eshar i oticanje. Reakcije na mjestu primjene infuzije većinom su bile blage po težini, nisu bile ozbiljne i bolesnici su ih mogli sami zbrinuti. Infekcije na mjestu primjene infuzije zabilježene su u 19,3 % bolesnika, a u većini slučajeva povukle su se s topikalnom ili peroralnom primjenom antibiotika, dok su u nekim slučajevima bile potrebne intravenska primjena antibiotika i/ili incizija i drenaža. Vidjeti dio 4.4 za mjere za smanjenje rizika.

Diskinezija

Diskinezija je zabilježena kao nuspojava u 11,5 % bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih lijekom Onerji. Većinom su događaji diskinezije bili blagi ili umjerene težine i povlačili su se spontano ili nakon smanjenja doze levodope. Liječenje je zbog diskinezije prekinuto u 1 % bolesnika.

Neuropatija

U kliničkim ispitivanjima, 3 % bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih lijekom Onerji razvilo je

perifernu neuropatiju (vidjeti dio 4.4). Svi su slučajevi kategorizirani kao subakutni ili kronični, a 84 % događaja bilo je blage ili umjerene težine. Neuropatija je najčešće bila opisana kao senzorička ili senzomotorička. Većina zabilježenih slučajeva bila je povezana s niskim vrijednostima vitamina B (78 % slučajeva; 61 %, 39 % i 17 % s niskim vrijednostima vitamina B6, B9 odnosno B12) i visokom dnevnom dozom levodope. Liječenje je prekinuto u 0,7 % bolesnika zbog neuropatije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja lijekom Onerji, infuziju treba zaustaviti i odvojiti pumpu za isporuku lijeka.

Predoziranje se općenito liječi isto kao i predoziranje levodopom. Piridoksin nije učinkovit u reverziji djelovanja levodope/karbidope.

Bolesnike nadzirajte i osigurajte im potpunu njegu. Potrebno je elektrokardiografsko praćenje, a bolesnika treba pažljivo promatrati zbog mogućeg razvoja srčanih aritmija; ako je potrebno, treba primijeniti odgovarajuće antiaritmike.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, dopa i derivati dope, ATK oznaka: N04BA02.

Mehanizam djelovanja

Levodopa

Levodopa, metabolički prekursor dopamina, prelazi krvno-moždanu barijeru i u mozgu se pretvara u dopamin. Smatra se da je to mehanizam djelovanja levodope kojim se liječe simptomi Parkinsonove bolesti.

Karbidopa

Levodopa se brzo dekarboksilira do dopamina u izvanmoždano tkivu tako da se samo mali udio primijenjene doze transportira neizmijenjen u središnji živčani sustav. Karbidopa je inhibitor dekarboksilaze. Budući da je inhibicijsko djelovanje karbidope na dekarboksilazu ograničeno na izvanmoždano tkivo, njezina primjena s levodopom povećava količinu levodope koja je raspoloživa u mozgu. Dodavanjem karbidope levodopi smanjuju se periferni učinci (npr. mučnina i povraćanje) zbog dekarboksilacije levodope; međutim, karbidopa ne smanjuje nuspojave koje su posljedica centralnih učinaka levodope.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Onerji ispitana je u kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji su imali motoričke fluktuacije koje se više nisu mogle poboljšati prilagodbom antiparkinsonika.

To se ispitivanje sastojalo od sljedećih uzastopnih razdoblja:

- (a) otvoreno razdoblje prilagodbe uz peroralnu primjenu levodope/karbidope s trenutnim oslobađanjem u trajanju od 4 do 6 tjedana
- (b) otvoreno razdoblje prelaska na lijek Onerji uz nadopunu peroralnom levodopom/karbidopom s trenutnim oslobađanjem u trajanju od 4 do 6 tjedana

- (c) randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje s dvostrukim placeboom u usporednim skupinama u trajanju od 12 tjedana (razdoblje primjene doze održavanja).

Bolesnici (s rezultatom ≤ 3 na modificiranoj Hoehm i Yahrovoj ljestvici u „on” fazi) bili su pogodni za sudjelovanje u ispitivanju ako su prosječno imali najmanje 2,5 sati „off” vremena dnevno uz trenutnu terapiju, s najmanje 4 doze na dan levodope / inhibitora dopa dekarboksilaze (ili najmanje 3 doze na dan levodope / inhibitora dopa dekarboksilaze s produljenim oslobađanjem) i najmanje 400 mg na dan ekvivalenta levodope. Bilo je dopušteno istodobno liječenje agonistima dopamina, selektivnim inhibitorima monoaminooksidaze B, amantadinom i antikolinergicima, pod uvjetom da su doze prije uključivanja bile stabilne.

Bolesnicima nije bilo dopušteno primiti levodopu za hitno ublažavanje simptoma ili inhibitore katehol-O-metil-transferaze tijekom ovog ispitivanja.

Ispitivanje je uključilo 381 bolesnika. Od njih je 259 bolesnika bilo randomizirano (1 : 1) u skupinu koja je primala peroralnu karbidopu/levodopu s trenutnim oslobađanjem ($n = 131$) ili skupinu koja je primala Onerji ($n = 128$), u dozama određenim u razdobljima prilagodbe i prelaska na drugi lijek, s najmanje jednom dozom peroralne karbidope/levodope s trenutnim oslobađanjem ujutro. Lijek Onerji ili otopina placebo primjenjivani su supkutano kontinuirano tijekom 24 sata kroz pumpu za isporuku lijeka.

Značajke 259 randomiziranih bolesnika (63,7 % muškaraca), kao što su srednja vrijednost dobi (63,5 godina, s time da je 44,8 % bolesnika bilo u dobi od 65 i više godina), srednja vrijednost trajanja Parkinsonove bolesti (9,6 godina), srednja vrijednost trajanja motoričkih fluktuacija (4,5 godina), srednja vrijednost „on” vremena dnevno bez problematične diskinezije (9,4 sata) i srednja vrijednost „off” vremena dnevno (6,07 sati), bile su pri uključanju slično raspoređene u obje liječene skupine.

Pri randomizaciji (početna vrijednost), srednja vrijednost (standardna devijacija) ukupne dnevne doze levodope iznosila je 1237 (447) mg u bolesnika randomiziranih na primanje lijeka Onerji (uključujući karbidopu/levodopu s trenutnim oslobađanjem kao dodatnu terapiju (engl. *add-on*)) i 1065 (409) mg u bolesnika randomiziranih na primanje karbidope/levodope s trenutnim oslobađanjem.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u tom ispitivanju bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 12. tjedna ispitivanja u srednjoj vrijednosti ukupnog „on” vremena dnevno bez problematične diskinezije, na temelju dnevnika o Parkinsonovoj bolesti normalizirano na 16-satno razdoblje budnosti. Skupina koja je primala lijek Onerji pokazala je superiornu djelotvornost u primarnoj mjeri ishoda u usporedbi sa skupinom koja je primala levodopu/karbidopu s trenutnim oslobađanjem (1,72 sata, $p < 0,0001$). Postojala je statistički značajna razlika između skupina i u srednjoj vrijednosti promjene u „off” vremenu (ključna sekundarna mjera ishoda) u korist skupine koja je primala lijek Onerji u usporedbi sa skupinom liječenom levodopom/karbidopom s trenutnim oslobađanjem (-1,4 sata, $p < 0,0001$) (tablica 4, slika 1).

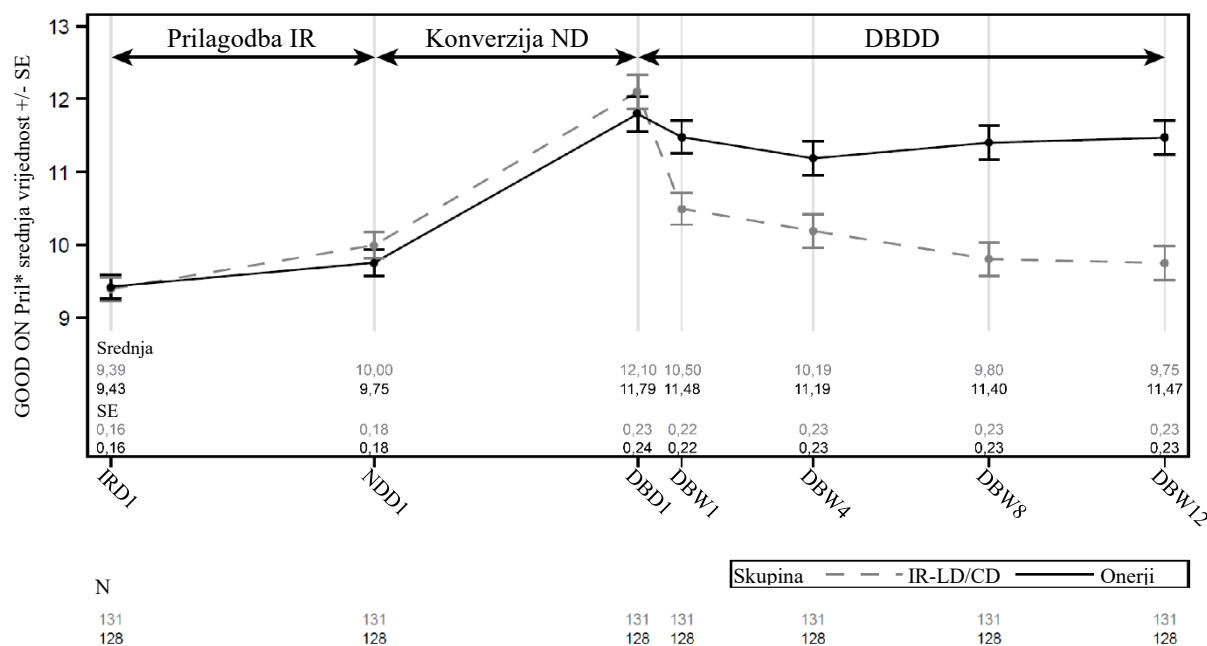
Tablica 4 Promjena od početka do 12. tjedna u „on“ vremenu bez problematične diskinezije i u „off“ vremenu

Liječena skupina	Početna srednja vrijednost	Srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. <i>least squares</i> , LS) od početka do 12. tjedna	Terapijski učinak (razlika)
„On“ vrijeme bez problematične diskinezije (sati)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/karbidopa s trenutnim oslobađanjem	12,10	-2,20	
„Off“ vrijeme (sati)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/karbidopa s trenutnim oslobađanjem	3,38	1,90	

^a p-vrijednost < 0,0001

Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata na temelju analize kovarijance

Slika 1 Primarna analiza – srednja vrijednost izračunata metodom najmanjih kvadrata (standardna pogreška) po pregledu u sklopu ispitivanja za normalizirane stvarne vrijednosti „ON“ vremena bez diskinezije (sati) (ITT skup)



Pril: prilagođeni (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata);

DBD1 (engl. *double-blind period Day 1*): dvostruko slijepo razdoblje, 1. dan; DBDD (engl. *double-blind, double-dummy*): dvostruko slijepo razdoblje s dvostrukim placebo; DBW1/4/8/12 (engl. *double-blind period Week1/4/8/12*): dvostruko slijepo razdoblje, 1./4./8./12. tjedan; IR (engl. *immediate-release*): trenutno oslobađanje; IRD1 (engl. *immediate-release levodopa/carbidopa (IR-LD/CD) open label Adjustment Period Day 1*): otvoreno razdoblje prilagodbe levodope/karbidope s trenutnim oslobađanjem (IR-LD/CD), 1. dan; ND: Onerji; NDD1: otvoreno razdoblje prelaska na Onerji, 1. dan; SE (engl. *standard error*): standardna pogreška.

Analiza stvarnih vrijednosti na svakom pregledu poslije početka ispitivanja provedena je zasebno i slično kao u primarnoj analizi pomoću analize kovarijance (ANCOVA) s GLM postupkom u programu SAS[®] nakon višestruke imputacije pod pretpostavkom slučajno distribuiranih nedostajućih podataka (engl. *missing at random*, MAR).

Statistička značajnost postignuta je i u drugim sekundarnim mjerama ishoda prema unaprijed definiranoj hijerarhiji upotrebom pristupa fiksnog slijeda (tablica 5).

Tablica 5 Druge sekundarne mjere ishoda

Liječena skupina	Početakna srednja vrijednost	Srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. <i>least square, LS</i>) od početka do 12. tjedna ^a	Terapijski učinak (razlika)
MDS-UPDRS dio II M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Levodopa/karbidopa s trenutnim oslobađanjem	13,53	2,75	
Udjeli poboljšanja dobiveni metodom najmanjih kvadrata (engl. <i>least square, LS</i>)^d			Omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i>)
Bolesnikov opći dojam o promjeni (engl. <i>Patient Global Impression of Change, PGIC</i>)			5,31 ^c
• Onerji	NP	0,70	
• Levodopa/karbidopa s trenutnim oslobađanjem	NP	0,31	
Liječnikov opći dojam o poboljšanju (engl. <i>Clinician Global Impression of Improvement, CGI-I</i>)			7,23 ^c
• Onerji	NP	0,77	
• Levodopa/karbidopa s trenutnim oslobađanjem	NP	0,31	

^a Srednja vrijednost promjene od početka dobivena metodom najmanjih kvadrata na temelju analize kovarijance

^b Objedinjena ljestvica Društva za poremećaje pokreta za ocjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS*), dio II - motorički aspekti izvršavanja svakodnevnih aktivnosti (engl. *Motor Aspects of Experiences of Daily Living, M-EDL*)

^c p-vrijednost < 0,0001

^d Najmanji kvadrat za udjele temeljen na općem linearnom mješovitom modelu (engl. *General Linear Mixed model, GLIMMIX*)

Srčana elektrofiziologija

Nisu opaženi relevantni učinci na elektrokardiografske parametre u kliničkom programu razvoja lijeka Onerji, uključujući ispitivanje utjecaja karbidope na produljenje QT intervala (engl. *thorough QT study*).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Onerji u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje Parkinsonove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

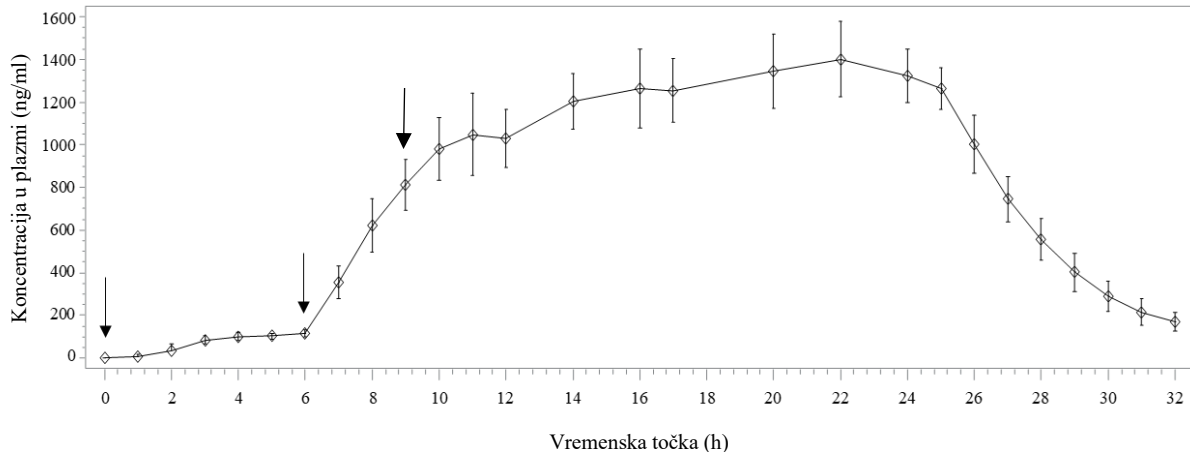
Apsorpcija

Lijek Onerji otopina je levodope/karbidope u omjeru 8 : 1 koja se primjenjuje izravno u supkutani prostor.

Nakon primjene lijeka Onerji u zdravih dobrovoljaca, postignute su razine levodope u plazmi blizu stanja dinamičke ravnoteže unutar približno 2 sata nakon očekivanog vremena buđenja (vidjeti dio 4.2) i održane su tijekom dnevne infuzije.

Slika 2 u nastavku pokazuje izloženost levodopi nakon 24-satne primjene lijeka Onerji.

Slika 2 Koncentracije levodope u plazmi (ng/ml) nakon 24-satne primjene lijeka Onerji



Doza lijeka Onerji od 720/90 mg levodope/karbidope primijenjena infuzijom tijekom 24 sata brzinom od 0,08 ml/h od 0 do 6 sati i brzinom od 0,64 ml/h od 6 do 24 sata.

Strelica na $t = 0$ označava početak noćne brzine infuzije; strelica na $t = 6$ označava početak dnevne brzine infuzije, koja se može prilagoditi prema očekivanom vremenu buđenja; strelica na $t = 9$ označava očekivano vrijeme buđenja (vidjeti dio 4.2).

Procijenjena bioraspodivnost levodope iz lijeka Onerji u usporedbi s tabletama levodope/karbidope s trenutnim oslobađanjem za peroralnu primjenu je 1,3 puta viša.

Procijenjena bioraspodivnost karbidope iz lijeka Onerji u usporedbi s tabletama levodope/karbidope s trenutnim oslobađanjem za peroralnu primjenu je 5,7 puta viša.

Mjesto primjene infuzije ne utječe na apsorpciju levodope i karbidope iz lijeka Onerji.

Distribucija

Približno 10 – 30 % levodope vezano je za proteine plazme. Levodopa se prenosi u mozak mehanizmom prijenosnika za velike neutralne aminokiseline.

Približno 36 % karbidope vezano je za proteine plazme. Karbidopa ne prelazi krvnomoždanu barijeru.

Biotransformacija

Levodopa se metabolizira 4 putevima: Dva glavna su dekarboksilacija putem dopa dekarboksilaze do dopamina, koji se može dalje metabolizirati do 3,4-dihidroksifenilacetatne kiseline i homovanilinske kiseline i, u manjoj mjeri, 3-O-metilacija putem katehol-O-metiltransferaze (COMT) do 3-O-metildope. Drugi metabolički putevi su transaminacija putem tirozin aminotransferaze i oksidacija putem tirozinaze ili drugih oksidansa.

Karbidopa se metabolizira do 3 glavna metabolita (2-metil-3-metoksi-4 hidrokisifenilpropionatne kiseline, 2-metil-3,4-dihidroksifenilpropionatne kiseline) i 3-hidroksi- α -metil-fenilpropionatne kiseline. Ta 3 metabolita primarno se eliminiraju mokraćom u neizmijenjenom obliku ili kao glukuronidni konjugati. Nepromijenjena karbidopa čini 30 % karbidope ukupno izlučene mokraćom.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije levodope iz lijeka Onerji iz plazme iznosi približno 2,3 sata.

Poluvrijeme eliminacije karbidope iz lijeka Onerji iz plazme iznosi približno 2,7 sati.

Linearnost

Lijek Onerji pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi i za levodopu i za karbidopu pri

izloženosti koja odgovara odobrenom rasponu doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Utjecaj dobi na farmakokinetiku levodope i karbidope nakon infuzije lijeka Onerji nije posebno ocijenjen. U analizi populacijske farmakokinetike (raspon dobi: 20 - 84 godine), nisu opaženi trendovi povezani s dobi ni za levodopu ni za karbidopu. Prilagodbu doze treba provesti s oprezom u bolesnika u dobi od 85 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Farmakokinetika lijeka Onerji u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre nisu ustanovljene. Levodopa i karbidopa primarno se eliminiraju nebubrežnim putevima. Prema analizi populacijske farmakokinetike, klirens kreatinina može utjecati na eliminaciju karbidope; međutim, veličina učinka na klirens kreatinina iznad 30 ml/min ne smatra se klinički značajnom. Prilagodbu doze treba provesti s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Tjelesna težina

Utjecaj tjelesne težine na farmakokinetiku levodope nakon infuzije lijeka Onerji nije posebno ocijenjen. Prema analizi populacijske farmakokinetike (raspon tjelesne težine od 43 do 136 kg), tjelesna težina može utjecati na volumen distribucije pa tako i na izloženost levodopi i karbidopi. Međutim, kako se doze određuju individualno prema kliničkom odgovoru, nije potrebna prilagodba na temelju tjelesne težine.

Spol ili rasna pripadnost

Utjecaj spola na farmakokinetiku nakon infuzije lijeka Onerji nije posebno ocijenjen. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, klirens levodope u žena bio je 13 % manji nego u muškaraca.

Nakon primjene lijeka Onerji, izloženost levodopi i karbidopi u japanskih ispitanika bile su usporedive s onima u bjelačkih ispitanika.

Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola ili rasne pripadnosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, i levodopa i kombinacija levodope/karbidope uzrokovale su visceralne i koštane malformacije u kunića.

Učinci opaženi u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u mini svinja, provedenog s formulacijom lijeka Onerji koja se primjenjuje supkutanom infuzijom, bili su ograničeni na reakcije na mjestu primjene infuzije. U tom ispitivanju, pri najvišoj ispitanoj dozi, sistemska izloženost levodopi i karbidopi bila je gotovo 6 - 8 puta odnosno 1,5 puta viša od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

arginin
askorbatna kiselina (E 300)
acetilcistein
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon otvaranja

Primijeniti odmah. Lijek se mora primijeniti u roku od 24 sata (vrijeme infuzije).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču (na temperaturi od -25 °C do -15 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek Onerji mora se odmrznuti prije primjene. Nemojte primjenjivati lijek Onerji najmanje 5 sati nakon vađenja iz zamrzivača.

U prostoru predviđenom na kutiji zabilježiti datum do kojeg treba primijeniti lijek („Upotrijebiti do:“), što je 45 dana nakon datuma odmrzavanja.

Nakon odmrzavanja: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili ponovno zamrzavati. Primijeniti u roku od 45 dana (datum naveden nakon „Upotrijebiti do:“ na originalnom pakiranju).

Nemojte primjenjivati lijek Onerji ako je prošao datum naveden nakon „Upotrijebiti do:“ i/ili mu je istekao rok valjanosti.

Iz kutije treba izvaditi samo 2 bočice kad je vrijeme za primjenu dnevne doze.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa I s čepom od klorobutilne gume i *flip-off* plastičnom kapicom kraljevsko plave boje s aluminijskim prstenom.

Jedna bočica sadrži 7,2 ml otopine za infuziju.

Veličina pakiranja od 30 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Bočice lijeka Onerji samo su za jednokratnu uporabu.
- Dnevna doza za infuziju mora se pripremiti neposredno prije primjene kako bi se osiguralo da razdoblje od početka pripreme do kraja dnevne primjene ne bude dulje od 25 sati.
- Oštećeni dijelovi ili dijelovi u oštećenom pakiranju ne smiju se upotrijebiti; zbrinite na siguran način i upotrijebite novi dio.
- Lijek Onerji smije se primijeniti samo ako je boja otopine žućkasta.
- Lijek Onerji ne smije se primijeniti ako otopina nije bistra ili sadrži čestice i/ili je smeđe boje.
- Ako otopina sadrži mjehuriće, pričekajte da nestanu prije nego što nastavite s uklanjanjem plave kapice s bočice.
- Ne uklanjajte zubima plavu kapicu s bočice lijeka Onerji.

- Radi smanjenja rizika od kontaminacije, sivi gumeni čep na vrhu bočice lijeka Onerji ne smije se dodirivati.
- Ako se lijek Onerji prolije, odmah se mora počistiti kako bi se spriječio nenamjeran kontakt s kožom i očima.
- Spremnik (Yurway uložak za lijek u slučaju da upotrebljavate Yurway sustav za isporuku lijeka ili štrcaljka ako upotrebljavate pumpu Crono Twin ND) se mora zamijeniti ako se po njemu prolije imalo lijeka Onerji.
- Bočicu i nastavak za bočicu treba baciti nakon što se lijek prenese u spremnik.
- Preostali lijek u spremnicima na kraju dnevne infuzije treba baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek Onerji primjenjuje se supkutano i smije se primjenjivati samo pomoću jednog od sljedećih sustava za isporuku:

- **Yurway sustav za isporuku lijeka**, koji uključuje Yurway pumpu s punjivom baterijom, Yurway sterilni uložak za lijek za jednokratnu upotrebu (spremnik) sa spojenim nastavcima za bočicu. Upotrebljava se sa sterilnim kompletima za infuziju za jednokratnu uporabu. Kad upotrebljavate Yurway sustav za isporuku lijeka, provjerite detaljne upute u *korisničkom priručniku za Yurway sustav za isporuku lijeka*.
- **Pumpa Crono Twin ND**, uz koju se upotrebljavaju sterilne štrcaljke za jednokratnu upotrebu (spremnici), nastavci za bočice i kompleti za infuziju. Pri upotrebi pumpe Crono Twin ND, provjerite detaljne upute u *uputama za upotrebu Crono Twin ND*.

Bolesniku i njegovatelju (ako je primjenjivo) treba osigurati odgovarajuću edukaciju prije nego što počnu upotrebljavati Yurway sustav za isporuku lijeka ili pumpu Crono Twin ND, kao i poslije toga po potrebi. Pumpe za infuziju smiju upotrebljavati samo bolesnici i njihovi njegovatelji koji su educirani i smatraju se sposobnima rukovati pumpama.

Prikaz postupka kako pripremiti infuziju lijeka Onerji za primjenu nalazi se u uputi o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tanabe Pharma GmbH
 Schiessstrasse 47
 40549 Duesseldorf
 Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2026/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Prije stavljanja u promet lijeka Onerji® u svakoj državi članici tvrtka Tanabe Pharma GmbH mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa uključujući komunikacijske kanale, načine distribucije i sve druge aspekte programa. Cilj je edukacijskog programa minimizacija rizika od reakcija na mjestu primjene infuzije povezanih s liječenjem lijekom Onerji®, podizanje svijesti i edukacija bolesnika (i/ili njihovih njegovatelja) o mjerama koje moraju poduzeti kako bi se taj rizik smanjio.

Tvrtka Tanabe Pharma GmbH osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Onerji® stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Onerji® imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu koji će moći uručiti svojim bolesnicima:

- Paket s informacijama za bolesnika

Paket s informacijama za bolesnika sastoji se od informativnog letka za bolesnike, korisničkog priručnika priloženog uz sustav za isporuku lijeka u kojem su detaljno opisane upute za upotrebu i odgovarajuće rukovanje infuzijskom pumpom (Yurway sustav za isporuku lijeka ili Crono Twin ND pumpa) i vodiča za bolesnika/njegovatelja.

Vodič za bolesnike mora uključivati sljedeće ključne elemente:

- opis reakcija na mjestu primjene infuzije, uključujući simptome, koje mogu biti znak upale ili infekcije
- detaljne upute o tome kako smanjiti rizik od reakcija na mjestu primjene infuzije, uz to kako osigurati da se svakodnevno mijenja i sustavno rotira mjesto za potkožnu primjenu infuzije da bi se izbjegla upotreba istog mjesta za infuziju najmanje 2 tjedna
- mjere kojih se treba pridržavati u slučaju da u bolesnika nastupi reakcija na mjestu infuzije
- upućivanje na uputu o lijeku i/ili korisnički priručnik.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml otopina za infuziju
levodopa/karbidopa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 60 mg levodope i 7,5 mg karbidope (u obliku hidrata).
Jedna bočica od 7,2 ml sadrži 432 mg levodope i 54 mg karbidope.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: arginin, askorbatna kiselina (E 300), acetilcistein, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
30 bočica
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.
Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -25 °C do -15 °C.

Nakon odmrzavanja: Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili ponovno zamrzavati.

Upotrijebiti do: (Maksimalno 45 dana. Prekrižite prethodni rok valjanosti.)

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2026/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Onerji

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzija
levodopa/karbidopa
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml otopina za infuziju levodopa/karbidopa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Onerji i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Onerji
3. Kako primjenjivati Onerji
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Onerji
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute kako pripremiti infuziju lijeka Onerji za primjenu

1. Što je Onerji i za što se koristi

Lijek Onerji sadrži djelatne tvari levodopu i karbidopu, koje pripadaju skupini lijekova pod nazivom antiparkinsonici.

Lijek Onerji koristi se za liječenje naizmjenične promjene u sposobnosti kretanja (motoričkih fluktuacija) u odraslih s Parkinsonovom bolešću kad se one ne mogu odgovarajuće kontrolirati drugim lijekovima koji se uzimaju kroz usta. Parkinsonova bolest progresivna je bolest živčanog sustava koja uzrokuje nevoljno drhtanje, ukočenost, usporene kretnje i probleme s održavanjem ravnoteže.

U osoba s Parkinsonovom bolešću, moždane stanice koje proizvode kemijski glasnik po nazivu dopamin počinju odumirati, zbog čega se količina dopamina u mozgu smanjuje. Djelatna tvar u lijeku Onerji, levodopa, povećava dopamin u tijelu zato što se levodopa u tijelu pretvara u dopamin. To smanjuje simptome Parkinsonove bolesti. Druga djelatna tvar u lijeku Onerji, karbidopa, pojačava djelovanje levodope tako što sprječava njezinu preranu razgradnju u tijelu, pa veća količina levodope dolazi do mozga. To također smanjuje nuspojave levodope jer se učinkovitije iskorištava.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Onerji

Nemojte primjenjivati Onerji

- ako ste alergični na levodopu, karbidopu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate glaukom zatvorenog kuta, oštećenje živca oka prouzročeno brzim povišenjem tlaka unutar oka zbog onemogućenog istjecanja tekućine iz oka
- ako uzimate lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju neselektivni inhibitori monoamino oksidaze (MAO), kao što su fenelzin, tranilcipromin
- ako Vam je jako teško jasno razmišljati i pamtit (kognitivni poremećaj)
- ako imate tumor nadbubrežne žlijezde (feokromocitom)
- ako imate problema s hormonima, kao što je višak kortizola (Cushingov sindrom) ili su Vam vrijednosti hormona štitnjače previsoke (hipertireoza).

Nemojte primjenjivati lijek Onerji ako se nešto od prethodnog odnosi na Vas. Provjerite s liječnikom

ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije ili tijekom primjene lijeka Onerji ako nešto od sljedećeg vrijedi za Vas:

- imali ste srčani udar, začepljenje krvne žile u srcu ili bilo koje druge probleme sa srcem uključujući nepravilan srčani ritam;
- imate glaukom otvorenog kuta, očni poremećaj u kojem povišen tlak u oku postupno oštećuje očni živac. Morat ćete redovito ići na provjeru tlaka u oku;
- imate vrijed na želucu;
- čujete, vidite ili osjećate stvari koje ne postoje (halucinacije) i koje mogu uzrokovati smetenost, imate poteškoće sa spavanjem (nesanica) i živopisne snove ili imate neobične misli i ponašanja, kao što su paranoja, smetenost, agresivno ponašanje ili nemir;
- imate depresiju i razmišljate o samoubojstvu;
- imate jaki poriv ili žudnju da se ponašate na način koji za Vas nije uobičajen ili se ne možete oduprijeti porivu, nagonu ili iskušenju da činite nešto što može naškoditi Vama ili drugima. Takvo se ponašanje naziva poremećajem kontrole impulsa i može uključivati ovisnost o kockanju, prejedanje ili prekomjerno trošenje novca, iznimno pojačan seksualni nagon ili seksualne misli ili osjećaje;
- osjećate omaglicu i ošamućenost pri ustajanju ili uspravljanju u sjedeći položaj zbog naglog sniženja krvnog tlaka (ortostatska hipotenzija);
- jako ste pospani ili iznenada zaspíte tijekom svakodnevnih aktivnosti;
- imate nevoljne i nekontrolirane pokrete udova, leđa, vrata ili brade, povećanu ukočenost ili usporenost pokreta (diskinezija);
- osjećate slabost, bol, utrnulost ili gubitak osjeta u prstima ili stopalima (polineuropatija). Liječnik će provjeriti imate li te znakove i simptome prije nego što počnete primati lijek Onerji i periodično poslije toga. Obavijestite svog liječnika ako već imate neke živčane poremećaje;
- nastaju Vam promjene na mjestu primjene infuzije (dripa) lijeka Onerji. To uključuje crvenilo, toplinu, oticanje ili bol koji upućuju na infekciju, osobito ako su povezani s vrućicom.

Nemojte prestati primjenjivati lijek Onerji ako Vam to nije rekao liječnik. Nagli prestanak primjene ili brzo sniženje doze lijeka Onerji može uzrokovati ozbiljni problem koji se naziva hiperpireksija i smetenost izazvani prekidom terapije. Obilježavaju ga vrućica, mišićna ukočenost, ubrzano disanje, prekomjerno znojenje i promjene svijesti.

Tijekom liječenja preporučuju se redoviti liječnički pregledi jetre, bubrega, srčane funkcije, krvi i cirkulacije.

Lijek Onerji može utjecati na određene vrijednosti pretraga koje uključuju mjerenja u krvi i mokraći.

Djeca i adolescenti

Lijek Onerji ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Onerji

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti:

- lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO), kao što su fenelzin, tranilcipromin. Nemojte primjenjivati lijek Onerji kad uzimate te lijekove. S njihovom primjenom trebate prestati najmanje dva tjedna prije početka uzimanja lijeka Onerji.

Također recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate:

- lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju triciklički antidepressivi kao što su trimipramin, amitriptilin
- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti pod nazivom:

- selektivni MAO-B inhibitori kao što su razagilin i selegilin
- COMT (katehol-O-metil transferaza) inhibitori kao što su entakapon, opikapon, tolkapon
- amantadin
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka
- lijekove za liječenje mentalnih poremećaja ili poremećaja tjeskobe kao što su fenotiazini, butirofenoni, risperidon
- lijekove protiv mučnine i povraćanja – osobito metoklopramid
- izoniazid, lijek za liječenje tuberkuloze

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite lijek Onerji.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijekova koji sadrže levopodu i karbidopu u trudnica. Međutim, ispitivanja na životinjama pokazala su da može uzrokovati oštećenje u nerođenog djeteta. Lijek Onerji ne preporučuje se tijekom trudnoće ni u žena koje mogu zatrudnjeti a ne koriste učinkovitu kontracepciju (sredstva za kontrolu začeća).

Dojenje se ne preporučuje za vrijeme liječenja lijekom Onerji.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Onerji značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i upotrebljavanja alata/strojeva. Uzrok je taj što od lijeka Onerji možete biti jako pospani ili ponekad možete iznenada zaspati (napadaji spavanja). Lijek Onerji može Vam sniziti krvni tlak, zbog čega možete osjetiti ošamućenost ili omaglicu. Nemojte upravljati vozilima ili upotrebljavati alate ili strojeve dok ne saznate kako Onerji utječe na Vas.

Nemojte upravljati vozilima, upotrebljavati alate ili strojeve dok se potpuno ne razbudite i dok se više ne osjećate ošamućenost ili omaglicu.

Onerji sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 3 mg polisorbata 80 u jednom ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Onerji

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako imate nekih pitanja.

Prestanite uzimati lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (MAO), kao što su fenelzin, tranilcipromin najmanje dva tjedna prije nego što počnete primjenjivati lijek Onerji.

Prije upotrebe kod kuće, Vi i Vaš njegovatelj (ako je primjenjivo) educirat ćete se za rukovanje lijekom Onerji i pumpom za isporuku lijeka. Vi i Vaš njegovatelj možete upotrebljavati pumpe za infuziju samo nakon što ste se educirali i ako Vas se smatra sposobnim za to. Potrebno je osigurati obnavljanje znanja ako se prepoznaju poteškoće pri uporabi.

Prije primjene lijeka Onerji pročitajte upute za upotrebu pumpe za isporuku lijeka koje se nalaze u dijelu 7.

Ako upotrebljavate Yurway sustav za isporuku lijeka, provjerite i detaljne upute u korisničkom priručniku za Yurway sustav za isporuku lijeka.

Pri upotrebi pumpe Crono Twin ND provjerite detaljne upute u uputama za upotrebu Crono Twin ND.

Uvijek se pridržavajte sterilnih tehnika kad primjenjujete lijek Onerji, mijenjajte mjesto primjene infuzije i svaki dan upotrijebite novi komplet za infuziju. Izbjegavajte primjenu infuzije na mjestima s kožnim promjenama kao što su čvorići, modrice, crvena ili otečena područja, iznad kosti, krvnih žila ili ožiljnog tkiva.

Koliko lijeka primijeniti

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Liječnik će odlučiti koliko ćete lijeka Onerji primijeniti i po potrebi će Vam prilagoditi druge lijekove. Propisat će Vam dnevnu dozu levodope u lijeku Onerji prema Vašim potrebama, pri čemu će odabrati jedan od 8 režima u rasponu od 370 mg do 720 mg.

Lijek Onerji primjenjuje se uz jutarnju dozu levodope koja se uzima kroz usta (oralno).

Liječnik Vam može prilagoditi dozu lijeka Onerji kad uzimate COMT inhibitore.

Kako se Onerji primjenjuje

Lijek Onerji primjenjuje se kao infuzija (drip) pod kožu (supkutano) trbuha (abdomena), bočnih strana trupa (u području između donjih rebara i bokova) ili vanjske strane bedara. Ako je potrebno, može se upotrijebiti i stražnja vanjska strana nadlaktice.

Infuzija se primjenjuje pomoću pumpe (Yurway sustav za isporuku lijeka ili Crono Twin ND). Onerji se kroz tu pumpu primjenjuje kontinuirano tijekom 24 sata svakog ciklusa primjene.

Svakog dana upotrijebite drugo mjesto primjene infuzije i nemojte ponovno upotrijebiti to isto mjesto najmanje 2 tjedna. Očistite područje infuzije dezinfekcijskim sredstvom koje Vam je preporučio liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Izbjegavajte mjesto za primjenu infuzije u području kožnih promjena (npr. čvorića, crvenila ili oticanje) ili iznad kosti, krvnih žila, tetovaža ili ožiljnog tkiva (pogledajte dio 7).

Postavite cjevčice koje izlaze iz infuzijske pumpe i omogućuju dotok lijeka u tijelo (kanile) u razmaku od najmanje 5 cm i na udaljenosti od najmanje 5 cm od pupka.

Ako ste zaboravili primijeniti Onerji

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Onerji, što prije pokrenite pumpu s normalnom dozom.

Ako prestanete primjenjivati Onerji

Nemojte prestati primjenjivati lijek Onerji ako Vam to nije rekao liječnik. Iznenadni prestanak primjene doza lijeka Onerji može uzrokovati ozbiljan problem koji se naziva hiperpireksija i smetenost izazvani prekidom terapije (pogledajte također upozorenja i mjere opreza).

Primjena lijeka Onerji može se zaustaviti na kratko vrijeme, primjerice za vrijeme tuširanja. Ako se primjena lijeka Onerji zaustavi na dulje od 3 sata, uzimajte lijek levodopu kroz usta prema uputama liječnika dok ne nastavite s liječenjem lijekom Onerji.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primjenjivati lijek Onerji i odmah se obratite liječniku ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- oticanje lica, jezika ili grla, koje otežava gutanje ili disanje, ili kožni osip nalik koprivnjači. To mogu biti simptomi teške alergijske reakcije.

Učestalost tih događaja ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Vaš će liječnik odlučiti smijete li i dalje primjenjivati lijek Onerji.

Druge nuspojave lijeka Onerji

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- infekcija na mjestu primjene infuzije
- crvenilo (eritem) na mjestu primjene infuzije
- suha, tamna krasta (eshara) na mjestu primjene infuzije
- nakupina krvi pod kožom (hematom) na mjestu primjene infuzije
- bol na mjestu primjene infuzije
- čvorić (nodul) na mjestu primjene infuzije
- poremećaji pokreta (diskinezija), obilježeni nevoljnim pokretima mišića
- niske vrijednosti vitamina B6 u krvi

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- promjena boje kože (diskoloracija) na mjestu primjene infuzije
- krvarenje (hemoragija) na mjestu primjene infuzije
- otvrdnuće (induracija) na mjestu primjene infuzije
- svrbež (pruritus) na mjestu primjene infuzije
- reakcije na mjestu primjene infuzije
- oticanje na mjestu primjene infuzije
- mjehurići (vezikule) na mjestu primjene infuzije
- slabija kontrola simptoma Parkinsonove bolesti kako se učinci lijeka sve brže gube (pogoršanje „off“ razdoblja)
- niske vrijednosti vitamina B12 u krvi
- niske razine folata u krvi
- vide se, čuju ili osjećaju stvari koje ne postoje (halucinacije)
- problemi sa živcima u šakama ili stopalima, kao što su slabost, bol, utrnulost, gubitak osjeta (periferna neuropatija)
- upala kože (kontaktni dermatitis)
- mučnina
- omaglica
- padanje
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- nekontrolirana tresavica (tremor)
- tjeskoba
- nesanica (insomnija)
- glavobolja
- povišena vrijednost homocisteina u krvi (hiperhomocisteinemija), tvari potrebne za izgradnju proteina u tijelu

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- slabost (astenija)
- reakcije na mjestu primjene infuzije (osim gore navedenih), nadražaj, guljenje ili pucanje vanjskih slojeva kože i druge koje nastaju kao posljedica istjecanja lijeka
- osjećaj omaglice ili ošamućenosti pri ustajanju ili uspravljanju u sjedeći položaj zbog naglog sniženja krvnog tlaka (ortostatska hipotenzija)
- neugodan, abnormalan osjet dodira (disestezija)
- abnormalni osjeti, kao što su trnci, utrnulost, žarenje ili bockanje (parestezija)
- oticanje potkoljenica ili šaka uzrokovano prevelikom količinom tekućine (periferni edem)
- pospanost (somnia) (somnia)
- abnormalni snovi
- poteškoća ili nemogućnost izvođenja pokreta (hipokinezija)
- nemogućnost voljnog pokretanja mišića (akinezija)
- smanjen apetit
- mišićni grčevi koje ne možete kontrolirati – zahvaćaju oči, glavu, vrat i tijelo (distonija)
- smetenost (konfuzija)

- pogrešna uvjerenja (zablude)
- depresija
- nelagoda
- suha usta
- gubitak ili promjena okusa (poremećaj osjeta okusa)
- alergijska reakcija
- osip
- otežano kontroliranje postupaka ili reakcija (poremećaji kontrole impulsa)
- bol u rukama ili nogama (udovima)
- upala u masnom tkivu ispod kože (panikulitis)
- osjećaj prijeteće nesvjestice (presinkopa)
- vrućica
- poremećaj spavanja u kojem fizički izvodite ono što sanjate tijekom živopisnih, često neugodnih snova, uz vokalizacije i nagle pokrete (poremećaj ponašanja u snu)
- san loše kvalitete (poremećaj spavanja)
- povraćanje
- nevoljni pokreti, zajedno s vrućicom i drugim simptomima kao što su poremećaj svijesti (sindrom diskinezija-hiperpireksija)
- brzi pokreti očiju

Nepoznato: ove nuspojave nisu zabilježene uz lijek Onerji, ali se očekuju:

- mokraćna infekcija
- nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura
- obojena mokraća
- curenje mokraće
- rak kože
- nizak broj crvenih krvnih stanica (što uzrokuje umor, slabost)
- vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (agranulocitoza)
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- nizak broj krvnih pločica
- misli o samoozljeđivanju
- gubitak dodira sa stvarnošću (psihotični poremećaj)
- uznemirenost
- dezorijentacija
- nekontrolirani porivi (sindrom deregulacije dopamina)
- iznimno jak osjećaj sreće ili visoke razine energije
- pojačan spolni nagon
- neutemeljeni strah ili sumnje
- problemi s mišljenjem, pamćenjem ili koncentracijom
- iznenadno padanje u san bez upozorenja
- vrućica, mišićna ukočenost, ubrzano disanje, prekomjerno znojenje i promjene svijesti (maligni neuroleptički sindrom)
- gubitak koordinacije (nesiguran hod)
- spuštene vjeđe, sužene zjenice, izostanak znojenja na jednoj strani lica (Hornerov sindrom)
- slabljenje vještina pamćenja i mišljenja
- замуćen vid
- dvoslike
- proširene zjenice
- ukočen pogled prema gore ili u stranu (okulogirna kriza)
- nekontrolirano titranje vjeđe ili treptanje
- palpitacije
- abnormalni srčani ritam
- visok krvni tlak
- nesvjestica

- upala vena s krvnim ugrušcima
- iznenadne navale vrućine
- nedostatak zraka
- nepravilno disanje
- promukao ili promijenjen glas
- štucanje
- bol u želucu
- tvrda stolica
- mekana stolica
- vjetrovi
- krvarenje iz crijeva
- vrijed na sluznici želuca
- otežano gutanje
- probavne tegobe
- bolno žarenje jezika
- zaključana čeljust (usta se ne mogu potpuno otvoriti)
- škrgutanje zubima
- promjena boje sline
- prevelika količina sline
- oticanje ispod kože (lice, usne)
- prekomjerno znojenje
- svrbež kože
- osip s malim ljubičastim mrljama (Henoch-Schonleinova purpura)
- koprivnjača
- promjena boje znoja
- gubitak kose
- mišićni grčevi
- dugotrajna, bolna erekcija
- iznimno jak umor
- loše osjećanje
- nesiguran hod
- bol u prsnom košu
- povećanje tjelesne težine
- gubitak tjelesne težine

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Onerji

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se do izdavanja bolesnicima ili njegovateljima čuva u zamrzivaču. Vi ili Vaš njegovatelj dobit ćete lijek Onerji tek nakon odmrzavanja.

Primijenite odmah nakon otvaranja. Lijek se mora primijeniti u roku od 24 sata (vrijeme infuzije).

Nakon odmrzavanja, ne čuvajte lijek Onerji na temperaturi iznad 25 °C i **nemojte ga odlagati u hladnjak ili ponovno zamrzavati**. Kad se jednom izvade iz zamrzivača, neotvorene bočice mogu se čuvati do 45 dana (do datuma navedenog nakon „Upotrijebiti do:“). Nemojte primjenjivati lijek nakon datuma navedenog nakon „Upotrijebiti do:“.

Iz kutije treba izvaditi samo 2 bočice kad je vrijeme za primjenu dnevne doze. Preostale bočice lijeka Onerji čuvajte u originalnom pakiranju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Onerji sadrži

- Djelatne tvari su levodopa i karbidopa. Jedan mililitar sadrži 60 mg levodope i 7,5 mg karbidope (u obliku hidrata). Jedna bočica od 7,2 ml sadrži 432 mg levodope i 54 mg karbidope (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su arginin, askorbatna kiselina (E 300), acetilcistein, polisorbitat 80 (E 433) (pogledajte dio 2 „Onerji sadrži polisorbitat 80“), voda za injekcije.

Kako Onerji izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek Onerji bistra je, žućkasta otopina za infuziju (infuzija). Dostupan je u bočicama od prozirnog stakla s gumenim čepom i kraljevski plavom *flip-off* kapicom s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 7,2 ml otopine za infuziju.

Veličina pakiranja od 30 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Njemačka

Proizvođač

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Upute kako pripremiti infuziju lijeka Onerji za primjenu

Opće mjere opreza pri pripremi lijeka Onerji za primjenu

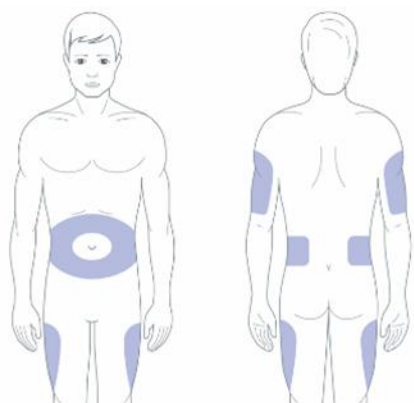
- Bočice lijeka Onerji samo su za jednokratnu uporabu.
- Pripremite dnevnu dozu za infuziju neposredno prije primjene kako ne bi proteklo više od 25 sati od početka pripreme do kraja dnevne primjene.
- Nemojte upotrijebiti nijedan sastavni dio ako je taj dio ili pakiranje oštećeno; zbrinite na siguran način i upotrijebite novi dio.
- Nemojte primjenjivati Onerji ako je otopina smeđe boje.
- Ako otopina sadrži mjehuriće, pričekajte da nestanu prije nego što uklonite plavu kapicu s bočice.

- Nemojte zubima uklanjati plavu kapicu s bočice lijeka Onerji.
- Nemojte dodirivati sivi gumeni čep (sivu pregradu) na vrhu bočice lijeka Onerji kako bi se rizik od kontaminacije sveo na najmanju mjeru.
- Ako se lijek Onerji prolije, odmah se mora počistiti kako bi se spriječio nenamjeran kontakt s kožom i očima.
- Lijek koji preostane u spremniku na kraju dnevne infuzije treba baciti.

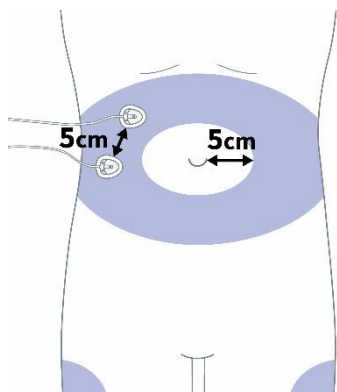
Odabir mjesta za primjenu infuzije

Lijek Onerji primjenjuje se pod kožu:

- trbuha
- bočne strane trupa
- vanjske strane bedra
- po potrebi, stražnje vanjske strane nadlaktice.



Postavite kanile u razmaku od najmanje 5 cm i **na udaljenosti** od najmanje 5 cm od pupka.



Ne upotrebljavajte sljedeća mjesta za primjenu infuzije:

- kožne promjene, kao što su čvorici, crvenilo, oticanje, nadražena područja, krvarenje, modrica, infekcije
- iznad kosti, krvnih žila
- tetovaže
- ožiljno tkivo

Svakodnevno (svaka 24 sata) mijenjajte mjesto primjene infuzije i izbjegavajte ponovno upotrijebiti neko mjesto za primjenu infuzije najmanje 2 tjedna. Stoga, sistematično rotirajte mjesta za primjenu infuzije.

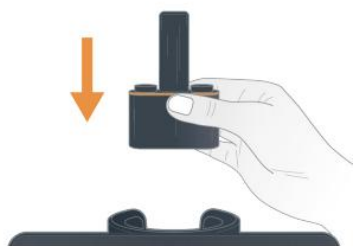
Lijek Onerji može se primjenjivati samo pomoću jednog od sljedećih sustava za isporuku:

- **Yurway sustav za isporuku lijeka**
- **Pumpa Crono Twin ND**

Priprema infuzije lijeka Onerji kad se upotrebljava Yurway sustav za isporuku lijeka

Detaljne upute za isporuku lijeka Onerji kad upotrebljavate Yurway sustav za isporuku lijeka potražite u korisničkom priručniku za Yurway sustav za isporuku lijeka.

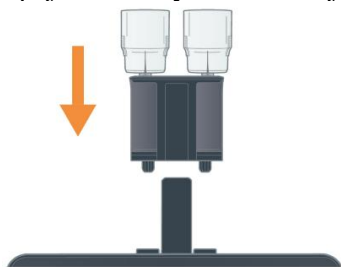
- Temeljito operite ruke vodom i sapunom.
- Pripremite čisto radno područje na ravnoj i glatkoj površini.
- Prikupite pribor: 1 uložak Yurway (u koji su već uložena 2 nastavka za bočice), alkoholne maramice, 2 kompleta za infuziju, 2 bočice lijeka Onerji, 2 čiste komprese od gaze
- Postavite Yurway kontrolnu stanicu prema uputama u dijelu 4.3.2 korisničkog priručnika za Yurway sustav za isporuku lijeka.
- Umetnite pumpu u stalak za pumpu.



- Umetnite Yurway punjivu pumpu u stalak za pumpu.
- Pričekajte dok Yurway kontrolna stanica ne uspostavi vezu s Yurway pumpom s punjivom baterijom (približno 30 sekundi).

Nemojte upotrijebiti Yurway uložak za lijek ako je ispao; zbrinite ga na siguran način i upotrijebite novi uložak.

- Spojite Yurway uložak za lijek s pumpom.

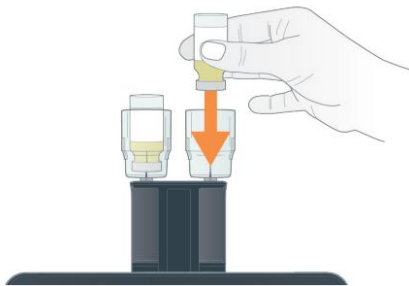


- Otvorite novi Yurway uložak za lijek i izvadite ga iz ambalaže.
- Umetnite Yurway uložak za lijek u Yurway pumpu s punjivom baterijom.
- Pritisnite „**NEXT**“ („DALJE“) na monitoru Yurway kontrolne stanice kako biste nastavili s postupkom.

- Provjerite otopinu Onerji u bočicama.
 - Pažljivo okrenite svaku bočicu lijeka Onerji 5 puta. Nemojte ih tresti da se ne stvore mjehurići.
 - Tekućina mora biti bistra, žućkasta i bez čestica.



- Umetnite bočicu u nastavak za bočicu spojen s uloškom (spremnik).



- Uklonite plavu kapicu s bočice lijeka Onerji.
 - Odložite plavu kapicu u otpad.
 - Umetnite dvije bočice lijeka Onerji, okrenute prema dolje, u nastavke za bočice tako da „kliknu“ na mjesto.
 - Pritisnite „**NEXT**“ („DALJE“) na monitoru Yurway kontrolne stanice kako biste nastavili s postupkom.
- Provjerite jesu li bočice ispravno umetnute.



- Pritisnite svaku bočicu lijeka Onerji kako biste bili sigurni da su potpuno umetnute.
 - Pritisnite tipku na Yurway kontrolnoj stanici prema uputi u dijelu 4.4.3 korisničkog priručnika za Yurway.
- Pričekajte dok se Yurway uložak za lijek ne napuni.



- Ostavite Yurway infuzijsku pumpu (Yurway pumpa s punjivom baterijom spojena s Yurway uloškom za lijek) u stalku za pumpu dok se punjenje ne dovrši. To traje približno 7 minuta.
 - Yurway kontrolna stanica pokazuje kako napreduje punjenje i signalizira završetak tog procesa.
- Uklonite nastavke za bočicu iz Yurway uloška za lijek.



- Zakretanjem (u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu) odvojite nastavke za bočice; može preostati nešto otopine u bočicama lijeka Onerji, to je normalno.
- Upotrijebljene bočice i spojene nastavke za bočice treba zbrinuti prema nacionalnim propisima.

Sljedeći koraci opisani su u korisničkom priručniku za sustav za isporuku Yurway.

Priprema infuzije lijeka Onerji kad se upotrebljava Crono Twin ND

Detaljne upute za isporuku lijeka Onerji kad upotrebljavate Crono Twin ND potražite u uputama za uporabu pumpe Crono Twin ND.

- Temeljito operite ruke vodom i sapunom.
- Pripremite čisto radno područje na ravnoj i glatkoj površini.
- Prikupite pribor: 2 CRN Crono štrcaljke od 10 ml s *luer-lock* nastavkom, 2 nastavka za bočice, alkoholne maramice, 2 kompleta za infuziju, 2 bočice lijeka Onerji, 2 čiste komprese od gaze
- Provjerite otopinu Onerji u bočicama:
 - Pažljivo okrenite svaku bočicu lijeka Onerji 5 puta. **Nemojte** ih tresti da se ne stvore mjehurići.
 - Tekućina mora biti bistra, žućkasta i bez čestica.



- Uzmite 2 bočice lijeka Onerji i uklonite plave kapice.



- Spojite nastavke za bočice s bočicama (spojite 2 bočice).
 - Ogulite cijeli poklopac s nastavka za bočicu.



- Čvrsto držite bočicu na tvrdoj površini; pritisnite podložak s nastavkom ravno na bočicu dok ne „klikne“.



- Podignite podložak s nastavkom za bočicu ravno s bočice, držeći ga za vanjski rub.



- Spojite štrcaljke s bočicama.
 - Izvadite štrcaljku iz pakiranja.



- Zakretanjem u smjeru kazaljke na satu spojite štrcaljku s konektorom nastavka za bočicu.



- Izvucite otopinu iz bočica.
 - Okrenite bočicu. Potiskujte klip dok se ne zaustavi.



- Držite okomito i povucite klip kako biste izvukli 6,5 ml.



- Provjerite jeste li izvukli najmanje 6,5 ml prije nego što odvojite bočicu.

- Odvojite bočice od štrcaljki.
 - Okrenite bočicu i odvojite štrcaljku zakretanjem u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu.



- Odložite iskorištene bočice lijeka Onerji i spojene nastavke za bočice prema nacionalnim propisima.

Sljedeći koraci opisani su u uputama za upotrebu pumpe Crono Twin ND.