

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre (ml) yra 60 mg levodopos ir 7,5 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).
Kiekviename 7,2 ml flakone yra 432 mg levodopos ir 54 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 3 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas (infuzija).

Skaidrus gelsvas tirpalas. Tirpalo pH yra 9,3–9,7, o osmolališkumas maždaug 900–1 100 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Onerji skirtas pažengusia Parkinsono liga sergantiems pacientams motorikos svyravimams (fliktuacijoms) gydyti, kai jie nepakankamai kontroliuojami per burną vartojamais vaistiniaisiais preparatais nuo Parkinsono ligos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Onerji skiriamas kartu su rytine per burną vartojamos levodopos doze. Jeigu reikia, galima skirti per burną vartojamos levodopos papildomai. Esant poreikiui, kartu su juo galima vartoti ir atitinkamai koreguoti kitų klasių vaistinius preparatus Parkinsono ligai gydyti.

Didžiausia rekomenduojama Onerji paros dozė yra 720 mg levodopos komponento ir 90 mg karbidopos komponento. Gydymą Onerji sudaro individualiai nustatyta, per 18 valandų suleidžiama dieninė dozė, pradedama skirti maždaug 3 valandas prieš numatomą paciento prabudimo laiką, ir fiksuoto dydžio naktinė dozė, suleidžiama per 6 valandas.

Gydymo pradžia ir titravimo instrukcijos

- 1 veiksmas: bendros per burną vartojamos levodopos paros dozės atitikmuo apskaičiuojamas pagal atitinkamus levodopos konvertavimo veiksnius (1 lentelė).
- 2 veiksmas: gydymas Onerji visa doze (720 mg levodopos) pradedamas kartu su rytine per burną vartojamos levodopos doze. Jeigu prieš pradedant gydymą Onerji pacientai vartojo didesnę dozę nei 720 mg per burną vartojamos levodopos paros dozės atitikmuo, skiriama papildomų per burną vartojamos levodopos dozių, vartojamų per dieną, kad būtų kompensuotas skirtumas tarp vartotos bendros per burną vartojamos levodopos paros dozės atitikmens, atėmus 720 mg levodopos, vartojamos su Onerji, ir rytinę per burną vartojamos levodopos dozę. Jeigu su Onerji kartu vartojamas katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitorius, Onerji levodopos komponentui taikomas KOMT inhibitoriaus dauginimo koeficientas.

- 3 veiksmas: jeigu reikia, koreguojama papildomai skiriamos per burną vartojamos levodopos dozė. Jeigu reikia pacientams sumažinti bendrą per burną vartojamos levodopos dozę, prieš pagal 2 lentelę mažinant Onerji dozę, iš pradžių koreguojama papildoma per burną vartojamos levodopos dozė.

Bendros per burną vartojamos levodopos paros dozės atitikmens apskaičiavimas

Levodopos paros dozės atitikmuo, susidarantis iš per burną vartojamų levodopos formų ir KOMT inhibitoriaus terapijos, taip pat nustatomas pagal toliau pateiktus konvertavimo veiksnius (1 lentelė).

1 lentelė Levodopos atitikmenų apskaičiavimas

Levodopos formos	Dozės dauginimo koeficientas
Greito atpalaidavimo	1
Kontroliuojamo atpalaidavimo	0,75
Pailginto atpalaidavimo	0,5
Jeigu vartojamas KOMT inhibitorius, apskaičiuotą levodopos atitikmenų sumą padauginkite iš:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 – jei vartojamas entakaponas • 1,5 – jei vartojamas opikaponas • 1,5 – jei vartojamas tolkaponas

Optimizavimas ir palaikymas

Onerji levodopos paros dozę gydytojas skiria pagal paciento poreikius, parinkdamas vieną iš 8 režimų nuo 370 mg iki 720 mg (2 lentelė).

2 lentelė Onerji levodopos paros dozė

Dieninė – 18 val.		Naktinė – 6 val.		Iš viso per parą
Srauto greitis (ml/h)	Levodopos dozė (mg)	Srauto greitis (ml/h)	Levodopos dozė (mg)	Levodopos dozė (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

Gydymo nutraukimas

Jeigu netaikoma alternatyvi dopaminomimetinė terapija, paprastai reikia vengti staigiai nutraukti gydymą arba stipriai sumažinti Onerji dozę, kad sumažėtų nutraukimo sukeltos hiperpireksijos ir sumišimo rizika.

Jeigu pacientui reikia nutraukti gydymą Onerji, dozę reikia mažinti palaipsniui arba pakeisti paciento gydymą per burną vartojama levodopa.

Gydymą Onerji nesiimant priemonių galima nutraukti trumpam (trumpiau kaip 3 valandoms), pavyzdžiui, jei pacientas prausiasi duše.

Jeigu gydymas nutraukiamas ilgesniam laikui (ilgiau kaip 3 valandoms) arba tai tikėtina, pacientams reikia patarti vartoti per burną vartojamos levodopos, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas, kol vėl galės tęsti gydymą Onerji.

Rekomenduojama išrašyti atsarginį per burną vartojamos levodopos vaistinį preparatą, kuris būtų vartojamas nutraukus Onerji dozavimą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

85 metų ir vyresniems pacientams dozę koreguoti reikia atsargiai.

Inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas

Onerji farmakokinetika pacientams, kurių kepenų arba inkstų funkcija sutrikusi, netirta.

Onerji dozavimas nustatomas individualiai, titruojant iki optimalaus poveikio (atitinkančio individualiai optimizuotas levodopos ir karbidopos ekspozicijas plazmoje); todėl titruojant dozę reikia netiesiogiai atsižvelgti į galimą kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimo poveikį levodopos ir karbidopos ekspozicijoms (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Onerji nėra skirtas vaikų populiacijai Parkinsono ligos gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Onerji vartojamas nuolatinės infuzijos po oda būdu, kuri leidžiama 24 valandas per parą vaistinio preparato dozavimo pompa.

Onerji galima vartoti tik su viena iš šių dozavimo sistemų:

- Yurway dozavimo sistema kartu su įkraunama Yurway pompa, steriliu vienkartinio Yurway vaisto užtaisu (talpyklėmis) su prijungtais flakono adapteriais. Yurway dozavimo sistema naudojama su steriliais vienkartiniais infuziniais rinkiniais. Išsamias instrukcijas žr. *Yurway dozavimo sistemos naudotojo vadove*.
- Crono Twin ND pompa, naudojama su steriliais vienkartiniais švirkštais (talpyklėmis), flakonų adapteriais ir infuziniais rinkiniais. Išsamias instrukcijas žr. *Crono Twin ND naudojimo instrukcijose*.

Onerji negalima vartoti su jokia kita vaistinių preparatų dozavimo pompa. Patvirtintas tik Yurway dozavimo sistemos ir Crono Twin ND suderinamumas su Onerji. Abi dozavimo sistemas galima suprogramuoti, kad per dvi infuzijos vietas užtikrintų dieninį ir naktinį srauto greičius pagal Onerji vartojimui Parkinsono liga sergantiems pacientams skirtus režimus, ir nustatyta, kad jos vienodai veiksmingos.

Prieš pradėdant naudoti namuose, gydytojas turi įvertinti, ar pacientas gali saugiai savarankiškai naudoti Yurway dozavimo sistemą arba Crono Twin ND. Po mokymų pacientai, negebantys saugiai atlikti visų svarbiausių veiksmų, turi naudoti sistemą padedami išmokyto prižiūrinčiojo asmens. Tik išmokyti ir kaip gebantys įvertinti pacientai ir (arba) prižiūrintieji asmenys gali naudoti Yurway dozavimo sistemą arba Crono Twin ND namie. Nustačius sunkumų naudojant, mokymus reikia pakartoti (žr. 6.6 skyrių).

Rekomenduojamos infuzijos vietų sritys yra pilvas, šonai ir išorinė šlaunų dalis. Jeigu reikia, taip pat galima naudoti užpakalinę šoninę (posterolateralinę) žastų dalį. Kai kuriose sunkiai pasiekiamose infuzijos vietose, pvz., ant šonų, gali reikėti tinkamai išmokyto prižiūrinčiojo asmens pagalbos.

Pacientams ir (jei taikoma) juos prižiūrintiems asmenims reikia nurodyti kasdien keisti infuzijos vietas ir stengtis nenaudoti tos pačios vietos bent 2 savaites bei valyti infuzijos sritį dezinfekantu, kaip rekomendavo sveikatos priežiūros specialistas. Kaniules reikia išdėstyti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos ir bent 5 cm atstumu nuo bambos. Reikia vengti infuzijos vietų ant pažeistos odos (pvz., kur yra gumbelių, kraujosruva arba srityse, paveiktose paraudimo ar patinimo), srityse virš kaulų, kraujagyslių, ant tatuiruočių arba surandėjusio audinio (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Uždaro kampo glaukoma.
- Vartojimas kartu su neselektyviaisiais monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais (pvz., fenelzinu, tranilciprominu).
- Pacientams, turintiems reikšmingą kognityvinį sutrikimą.
- Sutrikimai, kuriems esant kontraindikuojami adrenerginiai vaistiniai preparatai, pvz., feochromocitoma, hipertirozė ir Kušingo (*Cushing*) sindromas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mieguistumas ir staigaus užmigimo epizodai

Levodopos vartojimas susietas su mieguistumu ir staigaus užmigimo epizodais (žr. 4.7 skyrių). Labai retais atvejais gauta pranešimų apie staigaus užmigimo atliekant kasdienę veiklą epizodus, kartais jų neįsisąmoninant ar nesant įspėjamųjų požymių. Pacientus reikia įspėti apie tai ir patarti būti atsargiems vairuojant arba valdant mechanizmus gydymo metu (žr. 4.7 skyrių). Pacientai, patyrę mieguistumą ir (arba) staigaus užmigimo epizodą turi susilaikyti nuo vairavimo arba mechanizmų valdymo. Be to, galima apsvarstyti dozės sumažinimo arba gydymo nutraukimo galimybę.

Nutraukimo sukelta hiperpireksija ir sumišimas

Gauta pranešimų apie be kitų akivaizdžių priežasčių pasireiškusių simptomų kompleksą, panašų į piktybinį neurolepsinį sindromą (kuriam būdinga pakilusi temperatūra, raumenų sąstingis, sąmonės pakitimai ir autonominis nestabilumas), susijusį su staigiu dozės sumažinimu ir (arba) dopaminerginio gydymo nutraukimu ar pakeitimu (žr. 4.2 skyrių).

Kardiovaskulinės išemijos reiškiniai

Levodopą reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems sunkia širdies ir kraujagyslių liga. Anksčiau miokardo infarktu sirgusiems pacientams, kuriems išliko prieširdžių, atrioventrikulinio mazgo arba skilvelinių aritmijų, širdies funkciją pradinio Onerji dozės koregavimo metu reikia stebėti ypač atidžiai.

Haliucinacijos, psichozė, sumišimas

Levodopą vartojantiems pacientams padidėja haliucinacijų ir psichozės rizika.

Haliucinacijų gali atsirasti greitai po gydymo levodopa pradžios, tada gali padėti levodopos dozės sumažinimas.

Haliucinacijas gali lydėti sumišimas, nemiga ir intensyvus sapnavimas. Nenormalus mąstymas ir elgsena gali pasireikšti vienu ar daugiau simptomų, įskaitant paranoidinio tipo mintis, kliedesius, haliucinacijas, sumišimą, psichozinio tipo elgseną, dezorientaciją, agresyvų elgesį, ažitaciją ir delyrą.

Pacientus, turinčius sunkų psichozinį sutrikimą arba psichozinio sutrikimo anamnezę, Onerji reikia gydyti atsargiai, nes gali paūmėti psichozė.

Be to, psichozei gydyti skiriami vaistiniai preparatai, veikiantys kaip dopamino poveikio antagonistai, gali sukelti Parkinsono ligos simptomų paūmėjimą ir sumažinti Onerji veiksmingumą.

Impulsų kontrolė, kompulsinė elgsena

Vartodami vieną ar daugiau centrinių dopaminerginių poveikį didinančių vaistinių preparatų Parkinsono ligai gydyti, pacientai gali jausti nenugalimą liguistą poreikį lošti, padidėjusius seksualinius geismus,

liguistą poreikį išlaidauti, lėbauti arba be saiko valgyti ir kitus nenugalimus troškimus bei gali negebėti jų kontroliuoti.

Gauta pranešimų, kad tam tikrais atvejais (nors ne visais) šie liguisti poreikiai dinga sumažinus dozę arba nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Kadangi pacientams tokia elgsena gali neatrodyti liguista, vaistinių preparatų išrašantys gydytojai gydymo Onerji metu turi konkrečiai paklausti pacientų arba juos prižiūrinčių asmenų, ar neatsirado naujų arba nesustiprėjo ankstesni liguisti poreikiai lošti, seksualiniai geismai, nekontroliuojamas išlaidavimas, lėbavimas, besaikis valgymas ar kiti liguisti poreikiai.

Jeigu pacientui išsivysto tokių liguistų poreikių, reikia apsvarstyti dozės sumažinimo arba gydymo Onerji nutraukimo galimybę.

Ortostatinė hipotenzija

Levodopa gali sukelti ortostatinę hipotenziją. Onerji reikia atsargiai skirti su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti ortostatinę hipotenziją, pvz., su vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos.

Diskinezija

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra levodopos, gali sukelti diskineziją. Gali reikėti sumažinti Onerji ar kitų vaistinių preparatų, vartojamų Parkinsono ligai gydyti, dozę.

Reakcijos infuzijos vietoje

Onerji susietas su lokaliomis infuzijos vietos reakcijomis. Pacientams ir juos prižiūrintiems asmenims reikia nurodyti kasdien keisti infuzijos vietas ir stengtis nenaudoti tos pačios vietos bent 2 savaites bei valyti infuzijos sritį dezinfekantu, kaip rekomendavo sveikatos priežiūros specialistas. Kaniules reikia išdėstyti bent 5 cm atstumu viena nuo kitos ir bent 5 cm atstumu nuo bambos. Reikia vengti infuzijos vietų ant pažeistos odos (pvz., kur yra gumbelių, kraujosruva, infekcijų arba srityse, paveiktose paraudimo arba patinimo), srityse virš kaulų, kraujagyslių, tatuiruočių arba surandėjusio audinio.

Pacientams reikia nurodyti, kad atidžiai stebėtų, ar neatsiranda bet kokių odos pokyčių infuzijos vietoje, kurie rodytų galimą infekciją, pvz., paraudimas, susijęs su kaitimu, patinimu ir skausmu, ypač jei kartu karščiuojama. Didžioji dalis infekcijos infuzijos vietoje reakcijų gali praeiti pavartojus išviršinių arba geriamųjų antibiotikų ir gydymo Onerji dėl jų nutraukti nereikia. Sunkesniais infuzijos vietos infekcijų atvejais (pvz., išsivysčius celiulitui arba susidarius pūliniui (abscesui)) gali reikėti hospitalizacijos, kur galima būtų taikyti gydymą į veną leidžiamais antibiotikais, drenuoti abscesą ir (arba) pašalinti infekcijos pažeistą odos audinį.

Neuropatija

Pradėjus gydymą Onerji, pacientus reikia kliniškai stebėti dėl neuropatijos, ypač tuos, kurie jau serga neuropatija ir vartoja kitų vaistinių preparatų arba turi su neuropatija susijusių sveikatos sutrikimų. Pacientams, kuriems pradėjus gydymą išsivysto neuropatijos požymių ir simptomų, reikia išmatuoti vitaminų B6, B9 ir B12 kiekį (žr. 4.8 skyrių). Esant stokai, ypač jei koncentracija labai maža, reikia skirti papildų.

Depresija ir savižudiškas elgesys

Visus pacientus reikia atidžiai stebėti dėl depresijos su polinkiu į savižudybę.

Lėtinė atviro kampo glaukoma

Pacientą galima atsargiai gydyti Onerji, jeigu tinkamai kontroliuojamas akispūdis bei atidžiai stebima, ar akispūdis nekinta gydymo metu.

Pepsinė opaligė

Gydantis levodopa gali padidėti kraujavimo iš viršutinės virškinimo trakto dalies tikimybė pepsinės opos anamnezę turintiems pacientams.

Laboratorinių rodmenų stebėjimas

Ilgalaikės terapijos metu rekomenduojama periodiškai vertinti kepenų, kraujodaros, širdies ir kraujagyslių bei inkstų funkciją.

Sąveika su laboratorinių tyrimų rodmenimis

Levodopa gali sukelti klaidingai teigiamą ketoninių kūnelių šlapime reakciją, jeigu ketonurijai nustatyti naudojama testinė juostelė, ir ši reakcija nekinta užvirus šlapimo mėginį. Testuojant gliukozuriją gliukozės oksidazės metodais galima gauti klaidingai neigiamus rezultatus. Reikia atsargiai interpretuoti katecholaminų matavimo plazmoje ir šlapime rezultatus, nes gydantis levodopa gali padidėti jų koncentracija.

Pagalbinė medžiaga

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 3 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su Onerji neatlikta. Toliau nurodyta sąveika žinoma vartojant generinį levodopos / karbidopos derinį.

Neselektyvieji monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriai

Levodopa kontraindikuojama pacientams, gydomiems neselektyviaisiais monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais (pvz., fenelzinu, tranilciprominu, žr. 4.3 skyrių), nes levodopą vartojant su neselektyviaisiais MAO inhibitoriais gali kilti hipertenzinė krizė. Šių inhibitorių vartojimą reikia nutraukti likus bent 14 parų prieš pradėdant gydymą Onerji.

Reikia imtis atsargumo priemonių, jei Onerji vartojamas su toliau išvardytais vaistiniais preparatais.

Selektyvieji monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriai

Selektyviųjų MAO-B inhibitorių (pvz., razagilino ir selegilino) vartojimas su levodopa gali būti susijęs su ortostatine hipotenzija. Šiuos vaistinius preparatus vartojančius pacientus reikia stebėti.

KOMT inhibitoriai (tolkaponas, entakaponas, opikaponas)

KOMT inhibitoriai padidina levodopos biologinį prieinamumą. Gali reikėti koreguoti Onerji dozę.

Amantadinas

Amantadinui būdingas sinerginis poveikis su levodopa, todėl gali padaugėti levodopos sukeltamų inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimų reiškinių. Gali reikėti koreguoti Onerji dozę.

Tricikliai antidepresantai

Gauta pranešimų apie retai pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant hipertenziją ir diskineziją, kurias sukėlė kartu su tricikliais antidepresantais vartojama levodopa.

Antihipertenziniai vaistiniai preparatai

Levodopą / karbidopą vartojant kartu su antihipertenziniais vaistiniais preparatais gali kilti simptominė ortostatinė hipotenzija. Pradėjus gydymą arba padidinus Onerji dozę gali reikėti sumažinti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozes.

Dopamino D2 receptorių antagonistai ir izoniazidas

Dopamino D2 receptorių antagonistai (pvz., fenotiazinai, butirofenonai, risperidonas bei metoklopramidai) ir izoniazidas gali susilpninti levodopos gydomąjį poveikį. Stebėkite, ar pacientams nestiprėja Parkinsono ligos simptomai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tinkamų duomenų apie levodopos / karbidopos vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti levodopos ir karbidopos tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Onerji nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Levodopos ir galbūt levodopos metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Turima įrodymų, kad gydantis levodopa slopinama pieno gamyba.

Nežinoma, ar karbidopos ar jos metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė karbidopos išsiskyrimą į patelių pieną.

Nėra pakankamai duomenų apie levodopos / karbidopos ar jų metabolitų poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Gydymo Onerji metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Reprodukcijos tyrimuose su žiurkėmis, kurioms skirta levodopos / karbidopos, poveikio vaisingumui nestebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levodopa / karbidopa stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes jos gali būti siejamos su mieguistumu, staigaus užmigimo epizodais, svaiguliu ir ortostatine hipotenzija. Todėl gydymo Onerji metu vairuoti arba valdyti mechanizmus reikia atsargiai. Pacientams, patiriantiems mieguistumą ir (arba) staigaus užmigimo epizodų, reikia patarti susilaikyti nuo vairavimo arba pavojingos veiklos (pvz., mechanizmų valdymo), kol tokie pasikartojantys epizodai ir mieguistumas nepraeina (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant Onerji, buvo reakcijos infuzijos vietoje, įskaitant gumbelį (70,4 %), kraujosruvą (64,9 %), skausmą (23,2 %), infekciją (19,3 %), eritemą (18,4 %), šašą (12,9 %), ir diskinezija (11,5 %). Rizikos mažinimo priemonės žr. 4.4 skyriuje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje toliau pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį išvardytos nepageidaujamos reakcijos,

kurios tikėtinos vartojant Onerji. Dažnio kategorijos apibūdintos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas ³
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija infuzijos vietoje ^{1,2}			Šlapimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)				Piktybinė melanoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Anemija, agranulocitozė, trombocitopenija, leukopenija
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas ¹	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Vitamino B6 stoka ¹	Hiperhomocisteinemija, foliatų stoka ¹ , vitamino B12 stoka ¹	Pablogėjęs apetitas	
Psichikos sutrikimai		Nerimas, haliucinacijos ¹ , nemiga	Neįprasti sapnai, sumišimo būseną, kliedesiai, depresija ¹ , impulsų kontrolės sutrikimas ¹ , staigūs akių judesiai, miego elgesio sutrikimas, miego sutrikimas	Mintys apie savižudybę, psichozinis sutrikimas, ažitacija, dezorientacija, dopamino disreguliacijos sindromas, euforinė nuotaika, sustiprėjęs libido, bruksizmas, paranoja
Nervų sistemos sutrikimai	Diskinezija	Svaigulys, galvos skausmas, „išjungimo“ laikotarpis pablogėjimas, periferinė neuropatija ^{1,2} , tremoras	Akinezija, dizestezija, diskinezijos ir hiperpireksijos sindromas, distonija, hipokinezija, parestezija, presinkopė, mieguistumas, skonio joslės sutrikimas	Kognityvinis sutrikimas, staigaus užmigimo epizodai, piktybinis neurolepsinis sindromas, ataksija, Hornerio sindromas, demencija

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas ³
Akių sutrikimai				Neryškus matymas, dvejinimasis (diplopija), vyzdžio išsiplėtimas (midriazė), okulogirinė krizė, blefarospazmas
Širdies sutrikimai				Palpitacijos, širdies ritmo sutrikimai
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija	Ortostatinė hipotenzija	Hipertenzija, sinkopė, tromboflebitas, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Dusulys, sutrikęs kvėpavimas, disfonija, žagsėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas	Burnos sausmė, vėmimas	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, kraujavimas iš virškinimo trakto, pepsinė opa, disfagija, dispepsija, glosodinija, meteorizmas, pakitusi seilių spalva, sustiprėjęs seilėtekis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Kontaktinis dermatitas	Panikulitas (poodinio ląstelyno uždegimas), išbėrimas	Angioneurozinė edema, hiperhidrozė (per gausus prakaitavimas), niežėjimas, Henoko-Šionlaino [<i>Henoch-Schönlein</i>] purpura, dilgėlinė, pakitusi prakaito spalva, alopecija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Galūnių skausmas	Raumenų spazmai, trizmas

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas ³
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Šlapimo susilaikymas, chromaturija, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Priapizmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Eritema infuzijos vietoje ^{1, 2} , šašas infuzijos vietoje ^{1, 2} , kraujosruva infuzijos vietoje ^{1, 2} , gumbelis infuzijos vietoje ^{1, 2} , skausmas infuzijos vietoje ^{1, 2}	Spalvos pokytis infuzijos vietoje, hemoragija infuzijos vietoje, sukietėjimas infuzijos vietoje, niežėjimas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje (nepatikslinta), patinimas infuzijos vietoje ^{1, 2} , pūslelės infuzijos vietoje, sutrumpėjęs terapinis atsakas	Astenija, diskomfortas, kitos reakcijos infuzijos vietoje ¹ , periferinė edema ¹ , karščiavimas	Nuovargis, negalavimas, eisenos sutrikimas, skausmas krūtinėje
Tyrimai				Kūno masės padidėjimas, kūno masės sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Griuvimai	Odos abrazijos	
Vaistinio preparato problemos			Vaistinio preparato nutekėjimas ant odos, galintis sukelti vietinę reakciją	

¹ Sugrupuoti terminai, apimantys stipriai susijusius pirmenybinius terminus.

² Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą.

³ Apie šias nepageidaujamas reakcijas nepranešta vartojant Onerji, tačiau jų gali pasireikšti levodopos vartojant per burną.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Reakcijos infuzijos vietoje

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Onerji, buvo reakcijos infuzijos vietoje (88,8 % pacientų per vidutinę 1,6 metų gydymo ekspoziciją), įskaitant gumbelius, kraujosruvą, skausmą, infekciją, eritemą, šašą ir patinimą. Dauguma reakcijų infuzijos vietoje buvo silpno intensyvumo, nesunkios ir jas pacientai suvaldydavo patys. Infekcijos infuzijos vietoje registruotos 19,3 % pacientų ir daugeliu atvejų praeidavo vartojant išviršinių ar geriamųjų antibiotikų, nors keliais atvejais reikėjo gydyti į veną leidžiamais antibiotikais ir (arba) atlikti įpjovimą bei drenažą. Rizikos mažinimo priemonės žr. 4.4 skyriuje.

Diskinezija

Diskinezija kaip nepageidaujama reakcija registruota 11,5 % Parkinsono liga sergančių pacientų,

gydytų Onerji. Dauguma diskinezijos reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo ir praėjo savaime arba sumažinus levodopos dozę. Dėl diskinezijos gydymas buvo nutrauktas 1 % pacientų.

Neuropatija

Klinikinių tyrimų metu 3 % Parkinsono liga sergančių pacientų, gydytų Onerji, išsivystė periferinė neuropatija (žr. 4.4 skyrių). Visi atvejai klasifikuoti kaip poūmiai arba lėtiniai, o 84 % atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Neuropatija dažniausiai apibūdinta kaip sensorinė arba sensomotorinė. Dauguma atvejų registruota kartu su sumažėjusia B grupės vitaminų koncentracija (78 % atvejų; o 61 %, 39 % ir 17 % atvejų buvo sumažėjusi atitinkamai vitamino B6, B9 arba B12 koncentracija) ir didele levodopos paros doze. Dėl neuropatijos gydymas buvo nutrauktas 0,7 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Onerji perdozavimo atveju infuziją reikia nutraukti ir atjungti vaistinio preparato dozavimo pompą.

Perdozavimo suvaldymo priemonės iš esmės tokios pačios, kaip perdozavus levodopos. Piridoksinu levodopos / karbidopos poveikio veiksmingai pašalinti negalima.

Stebėkite pacientus ir teikite palaikomąją priežiūrą. Reikia registruoti elektrokardiogramas ir atidžiai stebėti pacientą, ar neatsiranda širdies aritmijų; jeigu reikia, taikyti tinkamą antiaritminių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antiparkinsoniniai vaistiniai preparatai, *DOPA* ir *DOPA* dariniai; ATC kodas – N04BA02.

Veikimo mechanizmas

Levodopa

Metabolinė dopamino pirmtakė levodopa pereina per kraujo ir galvos smegenų barjerą ir smegenyse konvertuojama į dopaminą. Manoma, kad veikiant šiam mechanizmui levodopa gydo Parkinsono ligos simptomus.

Karbidopa

Levodopa staigiai dekarboksilinama į dopaminą už galvos smegenų audinių ribų, todėl tik nedidelis suvartotos dozės kiekis nepakitusio pavidalo patenka į centrinę nervų sistemą. Karbidopa yra dekarboksilazės inhibitorius. Kadangi jos dekarboksilazės slopinamasis poveikis apribotas tik sritimi už galvos smegenų audinių ribų, karbidopą skiriant kartu su levodopa daugiau levodopos patenka į galvos smegenis. Vartojant levodopą su karbidopa, sumažėja periferinis nepageidaujamas poveikis (pvz., pykinimas ir vėmimas), sukliamas levodopos dekarboksilinimo, tačiau karbidopa nesumažina nepageidaujamų reakcijų, patiriamų dėl centrinio levodopos poveikio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Onerji veiksmingumas tirtas klinikiniame tyrime, atliktame su Parkinsono liga sergančiais pacientais, patiriančiais motorikos fliktuacijų, kurių daugiau nebuvo galima pagerinti koreguojant antiparkinsoninių vaistinių preparatų dozę.

Šį tyrimą sudarė šie trys paeilui einantys periodai:

- a) 4-6 savaitių trukmės atvirasis dozės koregavimo periodas su per burną vartojama greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa;
- b) 4-6 savaitių trukmės atvirasis perėjimo prie Onerji periodas, papildytas per burną vartojama greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa, jeigu reikia;
- c) 12 savaitių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dvigubai maskuotas, lygiagrečių grupių, veikliąja medžiaga kontroliuojamas tyrimas (palaikomasis laikotarpis).

Pacientai (kuriems pagal modifikuotą *Hoehn* ir *Yahr* skalę nustatyta ≤ 3 stadijos liga „įjungimo“ [„On“] laikotarpiu) buvo tinkami dalyvauti tyrime, jeigu taikant dabartinį gydymą ne mažiau kaip 4 dozėmis per parą levodopos / dihidroksifenilalanino (angl. *DOPA*) dekarboksilazės inhibitoriaus (arba bent 3 dozėmis per parą pailginto atpalaidavimo levodopos / *DOPA* dekarboksilazės inhibitoriaus) ir ne mažiau kaip 400 mg per parą levodopos atitiktens, jie patirdavo vidutiniškai bent 2,5 val. trukmės „išjungimo“ („Off“) laikotarpius per parą. Dopamino agonistus, selektyviuosius monoamino oksidazės-B inhibitorius, amantadiną ir anticholinerginius vaistinius preparatus leista vartoti, tik jeigu prieš įtraukimą jų dozės buvo stabilios.

Tyrimo metu pacientams neleista taikyti gelbstimojo gydymo levodopa arba katechol-O-metiltransferazės inhibitoriais.

Į tyrimą buvo įtrauktas 381 pacientas. Iš jų, 259 pacientai atsitiktinių imčių būdu (1:1) suskirstyti vartoti greito atpalaidavimo per burną vartojamas karbidopą / levodopą (n = 131) arba Onerji (n = 128) tokiomis dozėmis, kurios nustatytos dozės koregavimo ir perėjimo periodų metu, su bent viena greito atpalaidavimo per burną vartojamų karbidopos / levodopos doze ryte. Onerji arba placebo tirpalas buvo nuolat leistas po oda 24 valandas per vaistinio preparato dozavimo pompos sistemą.

Įtraukimo metu 259 atsitiktinių imčių būdu suskirstytų pacientų (63,7 % vyrų) vidutinio amžiaus (63,5 metų, 44,8 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni), vidutinės Parkinsono ligos trukmės (9,6 metų), vidutinės motorikos fluktuacijų trukmės (4,5 metų), vidutinės paros „įjungimo“ laikotarpio be varginančios diskinezijos trukmės (9,4 val.) ir vidutinės paros „išjungimo“ trukmės (6,07 val.) rodikliai gydymo grupėse buvo pasiskirstę panašiai.

Skirstymo atsitiktinių imčių būdu metu (atliekant pradinį vertinimą), vidutinė (su standartiniu nuokrypiu) bendroji levodopos paros dozė buvo 1 237 (447) mg pacientams, patekusiems į Onerji (kartu su papildoma greito atpalaidavimo karbidopa / levodopa) grupę, ir 1 065 (409) mg pacientams, patekusiems į greito atpalaidavimo karbidopos / levodopos grupę.

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinės paros „įjungimo“ laikotarpio be varginančios diskinezijos trukmės pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės, remiantis Parkinsono ligos dienynu, rodmenį normalizavus pagal 16 valandų trukmės būdravimo laikotarpį. Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, Onerji grupėje nustatytas pranašesnis veiksmingumas, palyginti su greito atpalaidavimo levodopos / karbidopos grupe (1,72 val., $p < 0,0001$). Onerji vartojusiųjų grupės naudai, palyginti su greito atpalaidavimo levodopos / karbidopos poveikiu, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas vertinant vidutinį „išjungimo“ laikotarpio trukmės pokytį (svarbiausia papildoma vertinamoji baigtis) (-1,4 val., $p < 0,0001$) (4 lentelė, 1 pav.).

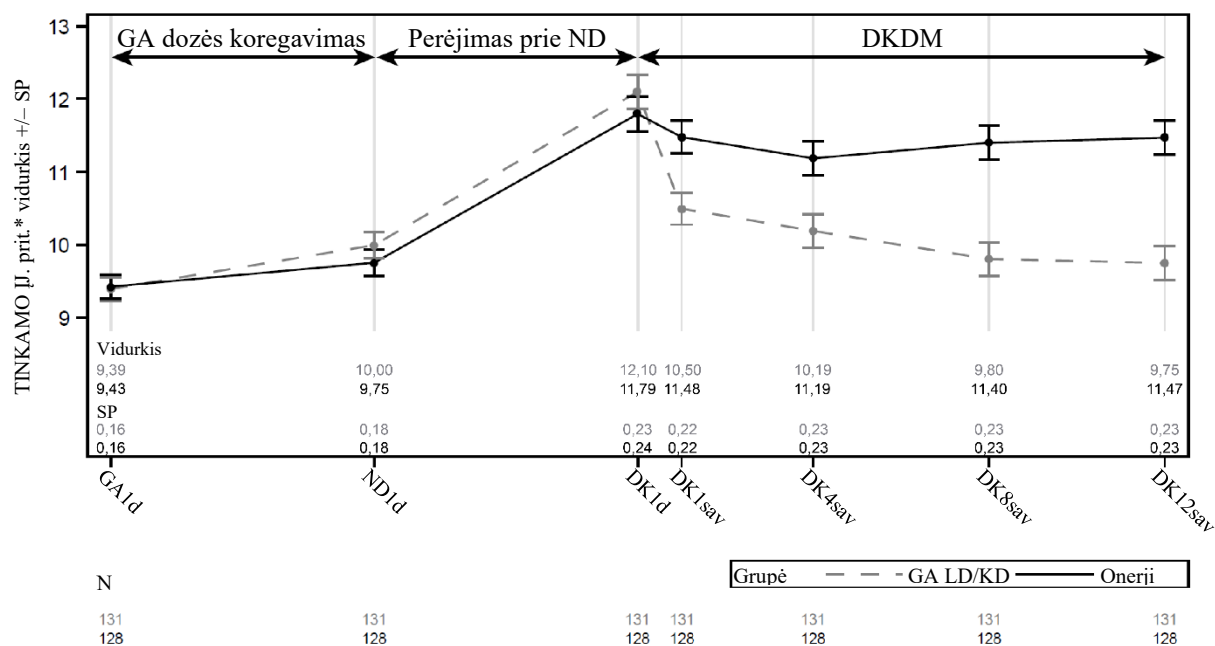
4 lentelė „Įjungimo“ laikotarpio be varginančios diskinezijos ir „išjungimo“ laikotarpio trukmės pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės

Gydymo grupė	Pradinio vertinimo vidurkis	Mažiausiųjų kvadratų (MK) vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės	Gydymo poveikis (skirtumas)
„Įjungimo“ laikotarpio be varginančios diskinezijos trukmė (valandomis)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa	12,10	-2,20	
„Išjungimo“ laikotarpio trukmė (valandomis)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa	3,38	1,90	

^a p vertė < 0,0001

Mažiausiųjų kvadratų vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo, remiantis kovariantiškumo analize

1 pav. Pirminė analizė – normalizuotos „įjungimo“ laikotarpio trukmės be diskinezijos (valandomis) faktinių verčių mažiausiųjų kvadratų vidurkiai (su standartine paklaida) pagal vizitus (ketintų gydyti tiriamųjų [angl. ITT] imtis)



Prit.: pritaikytasis (mažiausiųjų kvadratų vidurkis); DK1d: dvigubai koduoto periodo 1-oji diena; DKDM: dvigubai koduotas, dvigubai maskuotas; DK1/4/8/12sav: dvigubai koduoto periodo 1-oji, 4-oji, 8-oji, 12-oji savaitės; GA: greito atpalaidavimo; GA1d: greito atpalaidavimo levodopos / karbidopos (GA LD/KD) atvirojo koregavimo periodo 1-oji diena; ND: Onerji; ND1d: atvirojo perėjimo prie Onerji periodo 1-oji diena; SP: standartinė paklaida.

Faktinių kiekvieno vizito po pradinio vertinimo verčių analizė atlikta atskirai ir, panašiai kaip pirminei analizei, taikant kovariantiškumo analizę (ANCOVA) su bendrojo tiesinio modelio (angl. GLM) procedūra, atliekama programinėje įrangoje SAS® po dauginio trūkstumų duomenų įrašymo darant prielaidas dėl atsitiktinių praleistų reikšmių (angl. MAR).

Statistiškai reikšmingas rezultatas gautas ir vertinant kitas antrines vertinamąsias baigtis pagal iš anksto nustatytą hierarchiją, taikant fiksuotos sekos metodą (5 lentelė).

5 lentelė Kitos antrinės vertinamosios baigtys

Gydymo grupė	Pradinio vertinimo vidurkis	Mažiausiųjų kvadratų (MK) vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės ^a	Gydymo poveikis (skirtumas)
MDS-UPDRS II dalis M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa	13,53	2,75	
		Mažiausieji kvadratai (MK) Pagerėjimo proporcinės dalys^d	Šansų santykis
Paciento bendrasis įspūdis apie pokytį (PBĮaP)			5,31 ^c
• Onerji	netaikoma	0,70	
• Greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa	netaikoma	0,31	
Klinicisto bendrasis įspūdis apie gerėjimą (KBĮaG)			7,23 ^c
• Onerji	netaikoma	0,77	
• Greito atpalaidavimo levodopa / karbidopa	netaikoma	0,31	

^a Mažiausiųjų kvadratų vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo, remiantis kovariantiškumo analize

^b Pasaulinės judėjimo sutrikimų draugijos vieningos Parkinsono ligos vertinimo skalės (angl. *Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS*) II dalis – kasdienio gyvenimo patirčių su motorika susiję aspektai (angl. *Motor Aspects of Experiences of Daily Living (M-EDL)*)

^c p vertė < 0,0001

^d Proporcinių dalių mažiausieji kvadratai, remiantis bendruoju tiesiniu mišriuoju modeliu (angl. *General Linear Mixed model, GLIMMIX*)

Širdies elektrofiziologija

Vykdamas Onerji klinikinio vystymo programą, įskaitant išsamią QT (TQT) studiją su karbidopa, reikšmingo poveikio elektrokardiografiniams parametrams nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Onerji tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis Parkinsono ligos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

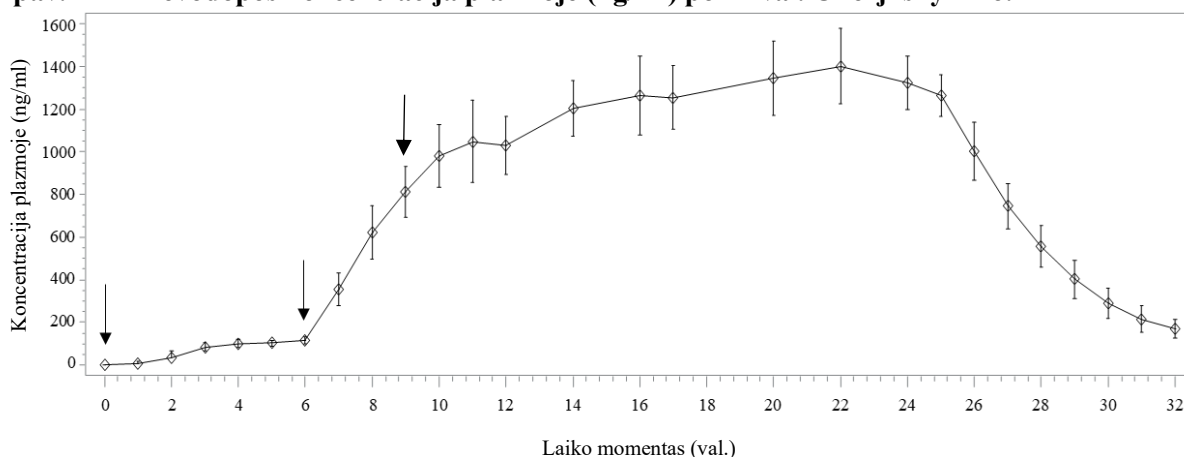
Absorbcija

Onerji yra 8:1 santykio levodopos / karbidopos tirpalas, leidžiamas tiesiog į poodinę ertmę.

Suleidus Onerji sveikiems savanoriams, beveik nuostoviosios koncentracijos levodopos vertės susidarė maždaug po 2 valandų po numatyto prabudimo laiko (žr. 4.2 skyrių) ir išliko dienos infuzijos laikotarpiu.

2 pav. toliau pavaizduota levodopos ekspozicija po 24 valandų Onerji skyrimo.

2 pav. Levodopos koncentracija plazmoje (ng/ml) po 24 val. Onerji skyrimo.



Onerji dozės, kurią sudarė 720/90 mg levodopos / karbidopos, infuzija atlikta per 24 val. 0,08 ml/h greičiu laikotarpiu nuo 0 iki 6 val. ir 0,64 ml/h greičiu laikotarpiu nuo 6 iki 24 val.

Rodykle ties $t = 0$ parodyta naktinio infuzijos greičio perjungimo pradžia; rodykle ties $t = 6$ parodyta dienos infuzijos greičio perjungimo pradžia, nustatoma pagal numatomą prabudimo laiką; rodykle ties $t = 9$ parodytas numatomas prabudimo laikas (žr. 4.2 skyrių).

Apskaičiuotas levodopos iš Onerji biologinis prieinamumas, palyginti su per burną vartojamomis greito atpalaidavimo levodopos / karbidopos tabletėmis, yra 1,3 kartus didesnis.

Apskaičiuotas karbidopos iš Onerji biologinis prieinamumas, palyginti su per burną vartojamomis greito atpalaidavimo levodopos / karbidopos tabletėmis, yra 5,7 kartus didesnis.

Levodopos ir karbidopos iš Onerji absorbcijai infuzijos vietos sritis įtakos neturi.

Pasiskirstymas

Maždaug 10–30 % levodopos jungiasi su plazmos baltymais. Į galvos smegenis levodopa pernešama veikiant stambiųjų neutralių aminorūgščių pernašos mechanizmui.

Maždaug 36 % karbidopos jungiasi su plazmos baltymais. Karbidopa kraujo ir galvos smegenų barjero nekerta.

Biotransformacija

Levodopos metabolizmas vyksta 4 būdais: 2 pagrindiniai – dekarboksilinimas veikiant *DOPA* dekarboksilazei į dopaminą, kuris gali būti toliau metabolizuojamas susidarant 3,4-dihidroksifenilacto rūgščiai ir homovanilino rūgščiai, bei (mažesne apimtimi) 3-O-metilinimas veikiant katechol-O-metiltransferazei (KOMT) ir susidarant 3-O-metildopai. Kiti metabolizmo būdai apima transamininimą veikiant tirozinaaminotranzferazei ir oksidavimą veikiant tirozinazei arba kitiems oksidantams.

Karbidopa metabolizuojama į 3 pagrindinius metabolitus 2-metil-3-metoksi-4 hidroksi-fenilpropiono rūgštį, 2-metil-3,4-dihidroksi-fenilpropiono rūgštį ir 3-hidroksi- α -metil-fenilpropiono rūgštį. Šie 3 metabolitai daugiausiai eliminuojami su šlapimu nepakitusio pavidalo arba kaip gliukuronido konjugatai. Visą su šlapimu šalinamą kiekį sudaro 30 % nepakitusio pavidalo karbidopos.

Eliminacija

Levodopos iš Onerji eliminacijos iš plazmos pusėjimo trukmė siekia maždaug 2,3 val. Karbidopos iš Onerji eliminacijos iš plazmos pusėjimo trukmė siekia maždaug 2,7 val.

Tiesinis pobūdis

Onerji nustatyta dozei proporcinga levodopos ir karbidopos komponentų farmakokinetika, kai ekspozicija atitinka patvirtintą dozavimo diapazoną.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Amžiaus įtaka levodopos ir karbidopos farmakokinetikai po Onerji infuzijos specialiai vertinta nebuvo. Atlikus populiacijos farmakokinetikos (popFK) analizę (amžiaus intervalas 20-84 metai) nepastebėta, kad levodopos ir karbidopos duomenys turėtų tendenciją keistis, priklausomai nuo amžiaus. 85 metų ir vyresniems pacientams dozę koreguoti reikia atsargiai.

Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Onerji farmakokinetika asmenims, kurių inkstų ir (arba) kepenų funkcija sutrikusi, neištirta. Levodopa ir karbidopa visų pirma eliminuojamos nerenaliniais būdais. Remiantis popFK analize, kreatinino klirensas gali turėti įtakos karbidopos eliminacijai, tačiau manoma, kad kreatinino klirensui esant didesniai kaip 30 ml/min, šio poveikio mastas nėra kliniškai reikšmingas. Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija stipriai sutrikusi, dozę koreguoti reikia atsargiai.

Kūno masė

Kūno masės įtaka levodopos farmakokinetikai po Onerji infuzijos specialiai vertinta nebuvo. Remiantis popFK analize (kai masės intervalas 43-136 kg), kūno masė gali turėti įtakos pasiskirstymo tūriui ir taip pat levodopos bei karbidopos ekspozicijai, tačiau kadangi dozės individualiai nustatomos pagal klinikinį atsaką, vien tik dėl kūno masės dozės koreguoti nereikia.

Lytis arba rasė

Lyties įtaka farmakokinetikai po Onerji infuzijos specialiai vertinta nebuvo. Remiantis popFK analize, levodopos klirensas moterims buvo 13 % mažesnis nei vyrams.

Po Onerji skyrimo karbidopos ir levodopos ekspozicijos tiriamiesiems japonams buvo panašios į nustatytąsias europidams.

Atsižvelgiant į lytį arba rasę dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio reprodukcijai metu levodopa ir levodopos / karbidopos derinys sukėlė vidaus organų ir skeleto formavimosi ydų triušiams.

Poveikis, stebėtas kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su miniatiūrinėmis kiaulaitėmis, kurioms naudota Onerji infuzijos po oda farmacinė forma, apsiribojo tik reakcijomis infuzijos vietoje. Šiame tyrime didžiausios skirtos dozės atitiko sisteminę levodopos ir karbidopos ekspoziciją, kuri atitinkamai beveik 6-8 kartus ir 1,5 karto buvo didesnė už ekspoziciją, susidarantią didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančiam žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Argininas

Askorbo rūgštis (E 300)

Acetilcisteinas

Polisorbatas 80 (E 433)

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Atidarius

Vartoti nedelsiant. Vaistinį preparatą reikia suvartoti per 24 valandas (per infuzijos periodą).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldiklyje (nuo $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant Onerji reikia atitirpinti. Negalima vartoti Onerji, kol po išėmimo iš šaldiklio nepraėjo bent 5 valandos.

Tinkamumo vartoti data (45 dienos po atitirpinimo datos) turi būti įrašyta tam skirtoje vietoje ant kartoninės dėžutės.

Atitirpinus: laikyti ne aukštesnėje kaip $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Negalima šaldyti ar kartotinai užšaldyti. Suvartoti per 45 dienas (tinkamumo vartoti data ant gamintojo pakuotės).

Nevartoti Onerji pasibaigus tinkamumo vartoti ir (arba) galiojimo datai.

Kasdienės dozės skyrimo metu iš kartoninės dėžutės pakuotės galima išimti tik 2 flakonus.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrus I tipo stiklo flakonas su chlorbutilo gumos kamščiu ir mėlynu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu su aliumininiu sandarikliu.

Kiekviename flakone yra 7,2 ml infuzinio tirpalo.

Pakuotės dydis: 30 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Onerji flakonai skirti naudoti tik vieną kartą.
- Infuzijos paros dozę reikia paruošti prieš pat skyrimą, siekiant užtikrinti, kad tarp ruošimo pradžios ir paros dozės skyrimo pabaigos praeitų ne daugiau kaip 25 valandos.
- Negalima naudoti pažeisto komponento arba jei pažeista jo pakuotė; tokiu atveju juos reikia išmesti ir naudoti kitą gaminį.
- Onerji galima vartoti, tik jeigu tirpalo spalva gelsva.
- Onerji negalima vartoti, jeigu tirpalas neskaidrus arba jame matoma dalelių ir (arba) jeigu tirpalo spalva ruda.
- Jeigu tirpale yra burbuliukų, reikia palaukti, kol jie išnyks, tik po to galima nuimti nuo flakono mėlyną dangtelį.

- Nenuiminėkite Onerji flakono mėlyno dangtelio dantimis.
- Negalima liesti pilko guminio Onerji flakono kamščio, kad sumažėtų užkrėtimo rizika.
- Jeigu kažkiek Onerji išsitaškė, reikia nedelsiant išvalyti, siekiant išvengti netyčinio sąlyčio su oda ir akimis.
- Jeigu kažkiek Onerji užtiško ant talpyklės (Yurway vaisto užtaiso, jeigu naudojama Yurway dozavimo sistema, arba švirkšto, jeigu naudojama Crono Twin ND pompa), talpyklę reikia pakeisti.
- vaistinį preparatą perkėlus į talpyklę, flakoną ir flakono adapterį reikia išmesti.
- Jeigu atlikus paros infuziją talpyklėje liko vaistinio preparato, jį reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Onerji skiriamas po oda ir jį galima vartoti tik su viena iš šių dozavimo sistemų:

- **Yurway dozavimo sistema** kartu su įkraunama Yurway pompa, steriliu vienkartinio Yurway vaisto užtaisu (talpykle) Onerji tirpalui su prijungtais flakono adapteriais. Ji naudojama su steriliais vienkartiniais infuziniais rinkiniais. Jeigu naudojama Yurway dozavimo sistema, išsamias instrukcijas žr. *Yurway dozavimo sistemos naudotojo vadove*.
- **Crono Twin ND pompa**, naudojama su steriliais vienkartiniais švirkštais (talpyklėmis), flakonų adapteriais ir infuziniais rinkiniais. Jeigu naudojama Crono Twin ND, išsamias instrukcijas žr. *Crono Twin ND naudojimo instrukcijose*.

Pacientas ir jį prižiūrintis asmuo (jeigu taikoma) turi būti tinkamai išmokyti prieš pradėdant Yurway dozavimo sistemą arba Crono Twin ND naudoti namuose ir, jeigu reikia, vėliau. Infuzines pompas galima savarankiškai naudoti tik tiems pacientams ir prižiūrintiesiems asmenims, kurie įvertinti kaip tai gebantys.

Onerji infuzijos paruošimo vartoti apžvalga pateikta pakuotės lapelyje.

7. REGISTRUOTOJAS

Tanabe Pharma GmbH
 Schiessstrasse 47
 40549 Duesseldorf
 Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2026/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Prieš pradėdant tiekti Onerji® kiekvienoje valstybėje narėje, bendrovė Tanabe Pharma GmbH turi suderinti su nacionaline kompetentingąja institucija mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus. Mokomąją programą turi būti siekiama sumažinti reakcijų infuzijos vietoje riziką, susijusią su gydymu Onerji®, padidinti budrumą ir išmokyti pacientus (ir (arba) juos prižiūrinčius asmenis), kokių priemonių jie turi imtis šiai rizikai sumažinti.

Bendrovė Tanabe Pharma GmbH užtikrins, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas Onerji®, visi sveikatos priežiūros specialistai, galintys išrašyti Onerji®, turėtų pasiekti ir savo pacientams perduoti šį mokomąjį paketą, kurį sudaro:

- Paciento informacijos paketas

Į paciento informacijos paketą įeina pacientui skirtas pakuotės lapelis, kartu su vaistinio preparato dozavimo sistema tiekiamas naudotojo vadovas su išsamiais infuzinės pompos įrenginio (Yurway dozavimo sistemos arba Crono Twin ND pompos) naudojimo ir tinkamo tvarkymo instrukcijomis bei paciento (prižiūrinčiojo asmens) gairėmis.

Paciento gairėse bus pateikti šie pagrindiniai elementai:

- reakcijų infuzijos vietoje apibūdinimas, įskaitant simptomus, kurie gali rodyti uždegimą arba infekciją;
- išsami informacija, kaip sumažinti su reakcijomis infuzijos vietoje susijusias saugumo problemas, įskaitant nurodymą, kad infuziją po oda kasdien reikia atlikti į kitą vietą ir jas sistemingai keisti, kad į tą pačią vietą infuzija nebūtų atliekama bent 2 savaites;
- priemonės, kurių reikia imtis pacientui patyrus reakciją infuzijos vietoje;
- nuoroda į pakuotės lapelį ir (arba) naudotojo vadovą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzinis tirpalas
levodopa / karbidopa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre (ml) yra 60 mg levodopos ir 7,5 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).
Kiekviename 7,2 ml flakone yra 432 mg levodopos ir 54 mg karbidopos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: argininas, askorbo rūgštis (E 300), acetilcisteinas, polisorbato 80 (E 433),
injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
30 flakonų
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldiklyje nuo –25 °C iki –15 °C temperatūroje.

Atitirpinus: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima šaldyti ar kartotinai užšaldyti. Tinkamumo vartoti data: (Ne daugiau kaip 45 dienos. Ankstesnį tinkamumo laiką išbraukti.)

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2026/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Onerji

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzija
levodopa / karbidopa
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infuzinis tirpalas levodopa / karbidopa

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Onerji ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Onerji
3. Kaip vartoti Onerji
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Onerji
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Onerji infuzijos paruošimo vartoti instrukcijos

1. Kas yra Onerji ir kam jis vartojamas

Onerji sudėtyje esančios veikliosios medžiagos levodopa ir karbidopa priskiriamos vaistų nuo Parkinsono ligos (vadinamųjų antiparkinsoninių vaistų) grupei.

Onerji vartojamas gebėjimo judėti svyravimams (motorikos fliktuacijoms) gydyti pažengusia Parkinsono liga sergantiems suaugusiesiems, kai tokių sutrikimų nepavyksta tinkamai kontroliuoti per burną vartojamais vaistais. Parkinsono liga – tai progresuojanti nervų sistemos liga, kuriai būdingas drebulys, sąstingis, sulėtėję judesiai ir pusiausvyros išlaikymo problema.

Parkinsono liga sergančių žmonių galvos smegenyse ima nykti ląstelės, gaminančios dopaminu vadinamą cheminį nešiklį, todėl smegenyse sumažėja dopamino kiekis. Onerji veiklioji medžiaga levodopa padidina dopamino kiekį organizme, nes organizme levodopa virsta dopaminu. Tai padeda sumažinti Parkinsono ligos simptomus. Kita Onerji veiklioji medžiaga karbidopa padeda levodopai geriau veikti, nes sustabdo ankstyvą šio vaisto irimą organizme, tad daugiau jo patenka į galvos smegenis. Karbidopa taip pat sumažina šalutinį poveikį, todėl gydymas levodopa gali būti veiksmingesnis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Onerji

Onerji vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija levodopai, karbidopai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate uždaro kampo glaukoma, kai pažeidžiamas akies nervas, nes dėl negalinčio nutekėti skysčio staigiai padidėja akispūdis;
- jeigu vartojate vaistų depresijai gydyti, vadinamų neselektyviaisiais monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais, pvz., fenelziną, tranilciprominą;
- jeigu labai sunku aiškiai galvoti ir prisiminti dalykus (tai vadinama kognityvinių arba pažinimo funkcijų sutrikimu);
- jeigu turite antinksčių naviką (feochromocitomą);
- jeigu turite hormonų sutrikimą, pvz., per daug kortizolio (Kušingo sindromą) arba per didelį

skydliaukės hormonų aktyvumą (hipertirozę).
Nevartokite Onerji, jeigu turite bent vieną iš pirmiau nurodytų sutrikimų. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Onerji, jeigu Jums taikoma viena ar daugiau iš šių būklių:

- patirtas širdies smūgis (miokardo infarktas), turite užsikimšusias kraujagysles širdyje arba kitų širdies sutrikimų, pvz., nereguliarių širdies plakimą;
- lėtinė atviro kampo glaukoma – akių liga, kai dėl pakilusio akispūdžio laipsniškai pažeidžiamas akies nervas. Jums reikės reguliariai tikrintis akispūdį;
- skrandžio opaligė;
- nesamų dalykų girdėjimas, matymas arba jautimas (haliucinacijos), galintys kelti sumišimą, nemigą ir ryškius sapnus. Arba neįprastos mintys ir elgsena, pvz. paranoja, sumišimas, agresyvus elgesys arba nenustygimas vietoje;
- depresija ir mintys apie savižudybę;
- troškimai ar potraukiai, kurie Jums nebūdingi arba negalėjimas atsispirti impulsui, poreikiui arba pagundai imtis veiksmų, galinčių pakenkti Jums arba kitiems asmenims. Tokia elgsena vadinama impulsų kontrolės sutrikimais, tai gali būti nenugalimas noras lošti, besotiškas valgymas arba nesaikingas išlaidavimas, neįprastai didelis seksualinis geismingumas arba su seksualumu susijusių minčių ar pojūčių padaugejimas;
- svaigulys arba alpimo pojūtis stojantis arba sėdantis (iš gulimos padėties) dėl kraujospūdžio kryčio (ortostatinė hipotenzija);
- stiprus mieguistumas arba užmigimas atliekant kasdienę veiklą;
- nevalingi ir nevaldomi galūnių, nugaros, kaklo arba smakro judesiai ar sustiprėjęs judėjimo sąstingis bei lėtumas (diskinezija);
- pirštų arba pėdų silpnumas, skausmas, tirpulis arba jie tampa nejautrūs (polineuropatija). Gydytojas patikrins, ar nėra šių požymių ir simptomų, prieš Jums pradėdant gydytis Onerji ir periodiškai po to. Jei žinote, kad jau turite nervų sutrikimų, pasakykite gydytojui;
- odos pokyčiai vietoje, kur atliekama Onerji infuzija (statoma lašinė). Tai gali būti paraudimas, kaitimas, patinimas arba skausmas, galintys rodyti infekciją, ypač jei tai susiję su karščiavimu.

Nenustokite vartoti Onerji, kol nepasako gydytojas. Staigiai nutraukus vartojimą arba per greitai sumažinus Onerji dozę gali kilti sunkus sutrikimas, vadinamas vaisto vartojimo nutraukimo sukelta hiperpireksija ir sumišimu. Jis pasireiškia karščiavimu, raumenų sąstingiu, pagreitėjusiu kvėpavimu, stipriu prakaitavimu ir sąmonės sutrikimu.

Rekomenduojama, kad gydymo metu gydytojas reguliariai tikrintų kepenų, inkstų ir širdies funkciją bei kraują ir kraujotaką.

Onerji gali turėti įtakos tam tikrų tyrimų rezultatų vertėms, įskaitant kraujo ir šlapimo tyrimų vertėms.

Vaikams ir paaugliams

Onerji negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes jis netirtas su šios amžiaus grupės pacientais.

Kiti vaistai ir Onerji

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote toliau nurodytų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- vaistų depresijai gydyti, vadinamų neselektyviaisiais monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais, pvz., fenelzina, tranilciprominą. Nevartokite Onerji kartu su šiais vaistais. Juos reikia nustoti vartoti bent dvi savaites prieš pradėdant gydymą Onerji.

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- vaistų depresijai gydyti, vadinamų tricikliais antidepresantais, pvz., trimipraminą, amitriptiliną;
- vaistų Parkinsono ligai gydyti:

- vadinamų selektyviaisiais MAO-B inhibitoriais, pvz., razagiliną ir selegiliną,
- vadinamų KOMT (katechol-O-metiltransferazės) inhibitoriais, pvz., entakaponą, opikaponą, tolkaponą,
- amantadiną;
- vaistų aukštam kraujospūdžiui gydyti;
- vaistų psichikos sutrikimams arba nerimui gydyti, pvz., fenotiazinus, butirofenonus, risperidoną;
- vaistų nuo pykinimo arba vėmimo, ypač metoklopramidą;
- izoniazidą, vaistą tuberkuliozei gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Onerji pasitarkite su gydytoju.

Tinkamų duomenų apie vaistų, kurių sudėtyje yra levodopos ir karbidopos, vartojimą nėštumo metu nėra, tačiau tyrimai su gyvūnais parodė, kad šie vaistai gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Onerji nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir galinčioms pastoti moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos (apsisaugojimo nuo nėštumo) priemonių.

Gydantis Onerji žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Onerji gali stipriai veikti gebėjimą vairuoti arba naudoti įrenginius ir valdyti mechanizmus. Toks poveikis galimas, nes vartodami Onerji galite jaustis labai mieguisti arba kartais galite netikėtai užmigti (miego priepuoliai). Vartojant Onerji gali sumažėti kraujospūdis, todėl galite jausti alpimą arba svaigulį. Nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų, kol neišsiaiškinsite, kaip Onerji Jus veikia.

Nevairuokite, nenaudokite įrenginių ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite visiškai budrūs, praeis alpimo pojūtis arba svaigulys.

Onerji sudėtyje polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 3 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Onerji

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu turite klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vaistus depresijai gydyti, vadinamus neselektyviaisiais monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriais (pvz., fenelziną, tranilciprominą) nustokite vartoti bent dvi savaites prieš pradėdami vartoti Onerji.

Prieš pradėdami vartoti vaistą namie, Jus arba Jus prižiūrintį asmenį (jei taikoma) atitinkamai išmokykite, kaip naudoti Onerji ir dozavimo pompą. Jums ir Jus prižiūrinčiam asmeniui galima naudoti infuzines pompas savarankiškai, tik jeigu būsite specialiai išmokyti ir įvertinti, kaip tai gebantys. Nustačius sunkumų naudojant, mokymus reikia pakartoti.

Prieš naudojant Onerji reikia perskaityti dozavimo pompos naudojimo instrukcijas, pateiktas 7 skyriuje.

Jeigu naudojate Yurway dozavimo sistemą, taip pat vadovaukitės išsamiomis instrukcijomis, pateiktomis Yurway dozavimo sistemos naudotojo vadove.

Jeigu naudojate Crono Twin ND, taip pat vadovaukitės išsamiomis instrukcijomis, pateiktomis Crono Twin ND naudojimo instrukcijose.

Naudodami Onerji visada laikykitės sterilumo taisyklių, keiskite infuzijos vietas ir kasdien naudokite naujus infuzijos rinkinius. Reikia vengti infuzijos vietų ant pažeistos odos (pvz., kur yra gumbelių, kraujosruvų arba srityse, paveiktose paraudimo arba patinimo), srityse virš kaulų, kraujagyslių, tatuiruočių arba surandėjusio audinio.

Kiek vaisto vartoti

Visada vartokite šį vaistą, kaip nurodė gydytojas. Gydytojas nuspręs, kiek Onerji turite vartoti ir nustatys kitų reikiamų vaistų kiekį. Onerji levodopos paros dozę gydytojas skirs pagal Jūsų poreikius, parinkdamas vieną iš 8 režimų nuo 370 mg iki 720 mg.

Onerji vartojamas kartu su rytine levodopos doze, vartojama per burną.

Jeigu vartojate KOMT inhibitorių, gydytojas gali pakeisti Onerji dozę.

Kaip vartojamas Onerji

Onerji vartojamas infuzijos, lašinamos po oda, būdu. Ji gali būti leidžiama į vieną iš šių sričių: pilvą, šonus (kūno šonines sritis tarp apatinių šonkaulių ir klubų) ir šlaunų išorinę dalį. Jeigu reikia, taip pat galima naudoti užpakalinę šoninę žastų dalį.

Infuzija atliekama naudojant pompą (Yurway dozavimo sistemą arba Crono Twin ND). Pompa lašina Onerji nepertraukiamai, 24 valandų laikotarpį kiekvieno ciklo metu.

Kasdien naudokite vis kitą infuzijos vietą ir nenaudokite tos pačios vietos bent 2 savaites. Nuvalykite infuzijos sritį dezinfekantu, kaip rekomendavo gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Venkite infuzijos vietų ant pažeistos odos (pvz., kur yra gumbelių, kurios paraudusios arba patinusios), srityse virš kaulų, kraujagyslių, ant tatuiruočių arba surandėjusio audinio (žr. 7 skyrių).

Prie infuzijos pompų prijungtus plonus vamzdelius, kuriais vaistas lašinamas į organizmą (kaniules), išdėstykite bent 5 cm atstumu vieną nuo kito ir bent 5 cm atstumu nuo bambos.

Pamiršus pavartoti Onerji

Jeigu pamiršote pavartoti Onerji, paleiskite pompą su įprasta doze, kai tik prisiminsite.

Nustojus vartoti Onerji

Nenustokite nuolat vartoti Onerji, kol taip nepasako gydytojas. Staigiai nutraukus Onerji vartojimą gali kilti sunkus sutrikimas, vadinamas vaisto vartojimo nutraukimo sukelta hiperpireksija ir sumišimu (taip pat žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Onerji galima trumpam nutraukti, pavyzdžiui, prausiantis duše. Jeigu nutraukėte gydymą Onerji ilgiau kaip 3 valandoms, suvartokite geriamojo vaisto levodopos, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas, kol vėl galėsite tęsti gydymą Onerji.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite vartoti Onerji ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėsite bent vieną iš šių sunkaus šalutinio poveikio reiškinių:

- veido, liežuvio arba gerklės patinimą, dėl kurios sunku nuryti arba kvėpuoti, arba į dilgėlinę panašų išbėrimą ant odos. Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos simptomai.

Šių reiškinių dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis. Gydytojas nuspręs, ar galite toliau vartoti Onerji.

Kitas šalutinis Onerji poveikis

Labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- infekcija infuzijos vietoje;
- paraudimas (eritema) infuzijos vietoje;
- sausa, tamsi plutelė (šašas) infuzijos vietoje;
- kraujo sanakaupa po oda (kraujosruva arba hematoma) infuzijos vietoje;
- skausmas infuzijos vietoje;
- gumbas (mazgelis) infuzijos vietoje;
- judėjimo sutrikimai (diskinezija), apibūdinami kaip nevalingi raumenų judesiai;
- maža vitamino B6 koncentracija kraujyje.

Dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- odos spalvos pokytis infuzijos vietoje;
- kraujavimas (hemoragija) infuzijos vietoje;
- sukietėjimas infuzijos vietoje;
- niežėjimas infuzijos vietoje;
- reakcijos infuzijos vietoje;
- patinimas infuzijos vietoje;
- pūslelės infuzijos vietoje;
- susilpnėjusi Parkinsono ligos simptomų kontrolė dėl greitesnio vaisto poveikio baigimosi („išjungimo“ periodų pablogėjimas);
- maža vitamino B12 koncentracija kraujyje;
- maža foliatų koncentracija kraujyje;
- neegzistuojančių dalykų matymas, girdėjimas arba jautimas (haliucinacijos);
- plaštakų arba pėdų nervų sutrikimai, pvz., silpnumas, skausmas, tirpulis arba jautrumo praradimas (periferinė neuropatija);
- odos uždegimas (kontaktinis dermatitas);
- pykinimas;
- svaigulys;
- griuvimai;
- nukritęs kraujospūdis (hipotenzija);
- nekontroliuojamas drebulys (tremoras);
- nerimas;
- nemiga (insomnija);
- galvos skausmas;
- padidėjusi homocisteino (medžiagos, padedančios organizme gamintis baltymams) koncentracija kraujyje (hiperhomocisteinemija).

Nedažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- silpnumas (astenija);
- reakcijos infuzijos vietoje (kitokios, nei išvardytos pirmiau): sudirginimas, išorinių odos sluoksnių lupimasis arba irimas ir kitos reakcijos, kurias sukėlė ištekėjęs vaistas;
- svaigulys arba alpimo pojūtis stojantis arba sėdantis (iš gulimos padėties) dėl kraujospūdžio kryčio (ortostatinė hipotenzija);
- nemalonus, neįprastas lytėjimo pojūtis (dizestezija);
- neįprasti pojūčiai, pvz., dilgčiojimas, tirpulis, deginimas arba badymas (parestezija);
- apatinių kojų dalių arba plaštakų patinimas dėl skysčių pertekliaus (periferinė edema);
- mieguistumas (somnia);
- neįprasti sapnai;
- sunkumas atlikti judesius (hipokinezija);
- negalėjimas valingai atlikti judesių (akinezija);
- pablogėjęs apetitas;
- nesuvaldomi raumenų spazmai, paveikiantys akis, galvą, kaklą ir kūną (distonija);
- sumišimas (sumišimo būklė);

- klaidingi įsitikinimai (kliedesiai);
- depresija;
- nemaloni savijauta (diskomfortas);
- burnos sausmė;
- pažeistas arba pakitęs skonio pojūtis (skonio pojūčio sutrikimas);
- alerginė reakcija;
- išbėrimas;
- sunkumas suvaldyti veiksmus ar reakcijas (impulsų kontrolės sutrikimai);
- rankų arba kojų (galūnių) skausmas;
- riebalinių sluoksnių, esančių po oda, uždegimas (panikulitas);
- alpulio pojūtis (presinkopė);
- karščiavimas;
- miego sutrikimas, kuriam būdingi neįprastai ryškių, dažnai nemalonių sapnų sukeliama fiziniai veiksmai – lydimi garsų ir staigių judesių (elgsenos miegant sutrikimas);
- prastos kokybės miegas (miego sutrikimas);
- vėmimas;
- nevalingi judesiai kartu su karščiavimu ir kitais simptomais, pvz., sąmonės pritemimu (diskinezijos ir hiperpireksijos sindromas);
- staigūs akių judesiai.

Dažnis nežinomas, apie šį šalutinį poveikį vartojant Onerji nepranešta, bet jis tikėtinas:

- šlapimo takų infekcija;
- negalėjimas iki galo pasišlapinti;
- neįprastos spalvos šlapimas;
- šlapimo nelaikymas;
- odos vėžys;
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (sukeliantis nuovargį, silpnumą);
- labai mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičius (agranulocitozė);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičius (leukopenija);
- mažas trombocitų skaičius;
- mintys apie savęs žalojimą;
- santykio su tikrove praradimas (psichozinis sutrikimas);
- ažitacija (neįprastas jaudulys ir neramumas);
- dezorientacija;
- nekontroliuojami troškimai (dopamino disreguliacijos sindromas);
- ypatingas laimingumo pojūtis arba energijos perteklius;
- padidėjęs seksualinis geismingumas;
- nepagrįsta baimė arba įtarumas;
- mąstymo, atminties arba gebėjimo susikaupti sutrikimai;
- staigus užmigimas be įspėjamųjų ženklų;
- karščiavimas, raumenų sąstingis, pagreitėjęs kvėpavimas, stiprus prakaitavimas ir sąmonės sutrikimas (piktybinis neurolepsinis sindromas);
- koordinacijos praradimas (negebėjimas stabiliai vaikščioti);
- apdribęs viršutinis vokas, susiaurėjęs vyzdys ir išnykęs prakaitavimas vienoje veido pusėje (Hornerio sindromas);
- atminties ir mąstymo gebėjimų suprastėjimas;
- neryškus matymas;
- vaizdo dvejinimasis;
- išsiplėtę vyzdžiai;
- į viršų ar šoną fiksuotas žvilgsnis (okulogirinė krizė);
- nekontroliuojamas vokų tvinkčiojimas arba mirksėjimas;
- juntamas širdies plakimas (palpitacijos);
- sutrikęs širdies ritmas;
- aukštas kraujospūdis;

- apalpinimas;
- venų uždegimas dėl krešulių;
- staigios karščio bangos;
- dusulys;
- nereguliarus kvėpavimas;
- užkimęs arba pakitęs balsas;
- žagsėjimas;
- pilvo skausmas,
- apsunkintas tuštinimasis;
- išmatų nelaikymas;
- dujų sanakaupa žarnyne (meteorizmas);
- kraujavimas į žarnyną,
- skrandžio gleivinės žaizda (opalgė);
- sutrikęs rijimas;
- nevirškinimas (dispepsija);
- deginantis liežuvio skausmas;
- žandikaulio užstrigimas (negalėjimas iki galo išsižioti);
- griežimas dantimis;
- pakitusi seilių spalva;
- seilėtekis;
- poodinio audinio patinimas (veido, lūpų);
- stiprus prakaitavimas;
- niežtinti oda;
- išbėrimas smulkiomis violetinėmis dėmelėmis (Henoko-Šionlaino purpura);
- dilgėlinė;
- pakitusi prakaito spalva;
- plaukų slinkimas;
- raumenų spazmai;
- ilgalaikė skausminga erekcija;
- nenugalimas nuovargis;
- prasta savijauta;
- nestabili eisena;
- krūtinės srities skausmas;
- kūno masės padidėjimas;
- kūno masės sumažėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Onerji

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš išduodant pacientui arba prižiūrinčiajam asmeniui, šis vaistas laikomas šaldiklyje. Jums arba Jus prižiūrinčiam asmeniui Onerji duos tik vaistui atitirpus.

Atidarius: vartoti iškart. Vaistą reikia suvartoti per 24 valandas (infuzijos periodą).

Atitirpinus Onerji laikomas ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir jo **negalima šaldyti ar kartotinai užšaldyti**. Išimtus iš šaldiklio neatidarytus flakonus galima laikyti 45 dienas (tinkamumo vartoti data). Nevartokite šio vaisto praėjus nurodytai tinkamumo datai.

Kasdienės dozės skyrimo metu iš kartoninės dėžutės galima išimti tik 2 flakonus. Likusius Onerji flakonus laikykite gamintojo pakuotėje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Onerji sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra levodopa ir karbidopa. Kiekviename mililitre yra 60 mg levodopos ir 7,5 mg karbidopos (monohidrato pavidalu). Kiekviename 7,2 ml flakone yra 432 mg levodopos ir 54 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra argininas, askorbo rūgštis (E 300), acetilcisteinas, polisorbatas 80 (E 433) (žr. „Onerji sudėtyje yra polisorbato 80“ 2 skyriuje), injekcinis vanduo.

Onerji išvaizda ir kiekis pakuotėje

Onerji yra skaidrus gelsvas infuzinis tirpalas (infuzija). Jis tiekiamas skaidraus stiklo flakonuose su gumos kamščiu ir mėlynu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu su aliumininiu sandarikliu. Kiekviename flakone yra 7,2 ml infuzinio tirpalo.

Pakuotės dydis: 30 flakonų.

Registruotojas

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Vokietija

Gamintojas

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>.

7. Onerji infuzijos paruošimo vartoti instrukcijos

Bendrosios atsargumo priemonės ruošiant vartoti Onerji

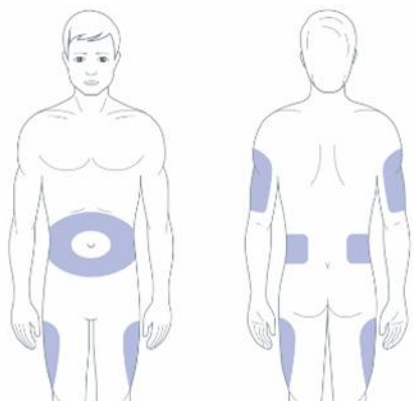
- Onerji flakonai skirti naudoti tik vieną kartą.
- Ruoškite infuzijos paros dozę prieš pat skyrimą, kad užtikrintumėte, jog tarp ruošimo pradžios ir paros dozės skyrimo pabaigos praeis ne daugiau kaip 25 valandos.
- Nenaudokite jokio komponento, jei jis arba jo pakuotė pažeisti; tokiu atveju juos reikia išmesti ir naudoti naują gaminį.
- Nevartokite Onerji, jeigu tirpalo spalva ruda.
- Jeigu tirpale yra burbuliukų palaukite, kol jie išnyks, tik po to galite nuimti nuo flakono mėlyną dangtelį.

- Nenuiminėkite Onerji flakono mėlyno dangtelio dantimis.
- Nelieskite pilko guminio kamščio (pilkos pertvaros) Onerji flakono viršuje, kad sumažėtų užteršimo rizika.
- Jeigu kažkiek Onerji išsitaškė, reikia nedelsiant išvalyti, siekiant išvengti netyčinio sąlyčio su oda ir akimis.
- Jeigu atlikus paros infuziją talpyklėje liko vaisto, jį reikia išmesti.

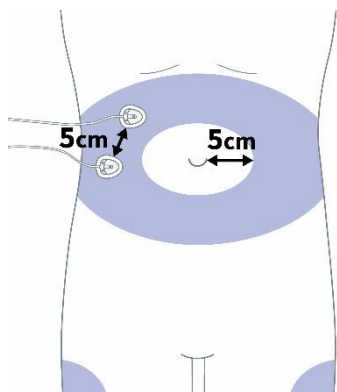
Infuzijos vietos pasirinkimas

Onerji leidžiamas po oda šiose srityse:

- pilvo,
- šonų,
- išorinėse šlaunų dalyse,
- užpakalinėse šoninėse žastų dalyse (jeigu reikia).



Kaniules išdėstykite bent 5 cm atstumu viena nuo kitos ir bent 5 cm **atstumu** nuo bambos.



Nenaudokite infuzijai šių vietų:

- kuriose yra odos pažeidimų, pvz., gumbelių, paraudimų, patinimų, sudirginimų, kraujavimų, kraujosruvų, infekcijų;
- virš kaulų, virš kraujagyslių;
- ant tatuiruočių;
- ant randuoto audinio.

Kasdien (kas 24 valandas) keiskite infuzijos vietos sritis ir stenkitės nenaudoti tos pačios infuzijos vietos bent 2 savaites. Tai reiškia, sistemingai keiskite infuzijos vietos sritis.

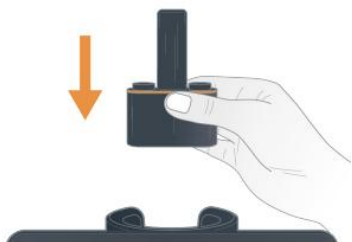
Onerji galima vartoti tik su viena iš šių dozavimo sistemų:

- **Yurway dozavimo sistema**
- **Crono Twin ND pompa**

Pasiruošimas Onerji infuzijai naudojant Yurway dozavimo sistemą

Išsamias instrukcijas, kaip vartoti Onerji naudojant Yurway dozavimo sistemą, žr. Yurway dozavimo sistemos naudotojo vadove.

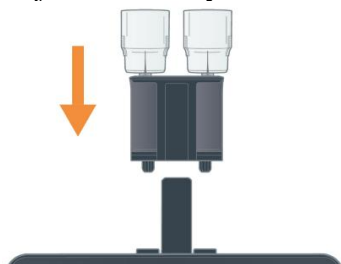
- Kruopščiai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu.
- Paruoškite švarią darbo vietą ant plokščio lygaus paviršiaus.
- Pasiruoškite reikiamas priemones: 1 Yurway užtaisą (su iš anksto pritvirtintais 2 flakonų adapteriais), alkoholiu suvilgytas servetėles, 2 infuzinius rinkinius, 2 Onerji flakonus, 2 švairius medvilninius tvarsčius.
- Nustatykite Yurway valdymo stotelės parametrus pagal Yurway dozavimo sistemos naudotojo vadovo 4.3.2 skyrių.
- Įstatykite pompą į jai skirtą laikiklį.



- Įstatykite Yurway įkraunamą pompą į jai skirtą laikiklį.
- Palaukite, kol Yurway valdymo stotelė užmegs ryšį su Yurway užpildoma pompa (maždaug 30 sekundžių).

Nenaudokite Yurway vaisto užtaiso, jei jis buvo nukritęs; tokiu atveju jį reikia išmesti ir naudoti naują užtaisą.

- Prijunkite Yurway vaisto užtaisą prie siurblio.

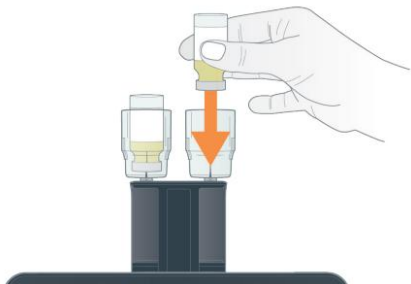


- Atidarykite naują Yurway vaisto užtaisą ir išimkite iš pakuotės.
- Užmaukite Yurway vaistų užtaisą ant Yurway įkraunamos pompos.
- Paspauskite **NEXT** (TOLIAU) Yurway valdymo stotelės ekrane, kad tęstumėte.

- Patikrinkite Onerji tirpalą flakonuose.
 - Atsargiai pavartykite kiekvieną Onerji flakoną 5 kartus. Nekratykite, kad neatsirastų burbuliukų.
 - Tirpalas turi būti skaidrus, gelsvas, jame neturi būti dalelių.



- Įstatykite flakoną į jam skirtą adapterį, prijungtą prie užtaiso (talpyklių).



- Nuimkite mėlynus dangtelius nuo Onerji flakonų.
- Išmeskite mėlynus dangtelius su būtinėmis atliekomis.
- Įstatykite du Onerji flakonus kakleliais žemyn į flakonų adapterius, kol spragtelės ir užsifiksuos.
- Paspauskite **NEXT** (TOLIAU) Yurway valdymo stotelės ekrane, kad tęstumėte.

- Patikrinkite, ar tinkamai įstatyti flakonai.



- Paspauskite žemyn Onerji flakonus, kad užtikrintumėte, jog jie gerai įstatyti.
- Paspauskite mygtuką Yurway valdymo stotelėje pagal Yurway naudotojo vadovo 4.4.3 skyrių.

- Palaukite, kol Yurway vaisto užtaisas užsipildys.



- Palikite Yurway infuzinę pompą (Yurway įkraunamą pompą, sujungtą su Yurway vaisto užtaisu) pompos laikiklyje, kol baigsis užpildymas. Tai trunka maždaug 7 minutes.
- Yurway valdymo stotelė rody's pildymo eigą ir pateiks informaciją, kai procesas bus baigtas.

- Nuimkite flakono adapterius nuo Yurway vaisto užtaiso.



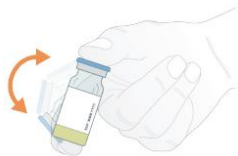
- Atsukite flakonų adapterius (prieš laikrodžio rodyklę); Onerji flakonuose gali būti užsilikę tirpalas – tai normalu.
- Išmeskite naudotus flakonus su prijungtais flakonų adapteriais pagal vietos reikalavimus.

Tolesnius veiksmus žr. Yurway dozavimo sistemos naudotojo vadove.

Pasiruošimas Onerji infuzijai naudojant Crono Twin ND

Išsamias instrukcijas, kaip vartoti Onerji naudojant Crono Twin ND, žr. Crono Twin ND naudojimo instrukcijose.

- Kruopščiai nusiplaukite rankas vandeniu su muilu.
- Paruoškite švarią darbo vietą ant plokščio lygaus paviršiaus.
- Pasiruoškite reikiamas priemones: 2 CRN Crono 10 ml švirkštus su Luerio jungtimis, 2 flakonų adapterius, alkoholiu suvilgytas servetėles, 2 infuzinius rinkinius, 2 Onerji flakonus, 2 švarius medvilninius tvarsčius.
- Patikrinkite Onerji tirpalą flakonuose:
 - Atsargiai pavartykite kiekvieną Onerji flakoną 5 kartus. **Nekratykite**, kad neatsirastų burbuliukų.
 - Tirpalas turi būti skaidrus, gelsvas, jame neturi būti dalelių.



- Paimkite 2 Onerji flakonus ir nuimkite mėlynus dangtelius.



- Prijunkite flakonų adapterius prie flakonų (atlikite tai su 2 flakonais).
 - Visiškai nulupkite flakono adapterio dengiamąją plėvelę.



- Laikydami flakoną tvirtai ant kieto paviršiaus, įspauskite adapterio dėkliuką ant flakono, kol spragtelės.



- Keldami aukštyn už išorinio apvado, nuimkite flakono adapterio dėkliuką nuo flakono.



- Prijunkite prie flakonų švirkštus.
 - Išimkite švirkštus iš pakuotės.



- Prisukite švirkštą pagal laikrodžio rodyklę ant flakono adapterio jungties.



- Išsiurbkite tirpalą iš flakonų.
 - Apverskite flakoną. Stumkite stūmoklį, kol sustos.



- Laikydami vertikaliai patraukite stūmoklį, kad išsiurbtumėte 6,5 ml.



- Prieš atjungdami flakoną dar kartą patikrinkite, ar išsiurbėte ne mažiau kaip 6,5 ml.

- Atjunkite flakonus nuo švirkštų.
 - Apverskite flakoną ir atsukite prieš laikrodžio rodyklę, kad nuimtumėte švirkštą.



- Išmeskite naudotus Onerji flakonus su prijungtais flakonų adapteriais pagal vietos reikalavimus.

Tolesnius veiksmus žr. Crono Twin ND naudojimo instrukcijoje.