

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levodopa 60 mg și carbidopa 7,5 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare flacon de 7,2 ml conține levodopa 432 mg și carbidopa 54 mg (sub formă de monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml conține 3 mg de polisorbitat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă (perfuzie).

Soluție limpede, de culoare gălbuie. pH-ul este de 9,3-9,7, iar osmolalitatea este de aproximativ 900-1 100 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Onerji este indicat pentru tratamentul fluctuațiilor motorii la pacienți cu boala Parkinson în stadiu avansat, care nu sunt ținute suficient sub control cu medicamente antiparkinsoniene orale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Onerji se administrează împreună cu o doză orală de dimineață de levodopa. După caz, se poate prescrie levodopa administrată oral suplimentar. Dacă este necesar, concomitent cu aceasta se pot administra medicamente antiparkinsoniene din alte clase și se pot ajusta după caz.

Doza maximă zilnică recomandată de Onerji este de 720 mg din componenta levodopa și 90 mg din componenta carbidopa. Tratamentul cu Onerji constă dintr-o doză zilnică individualizată administrată în decurs de 18 ore, administrarea începând cu aproximativ 3 ore înainte de ora de trezire anticipată a pacientului, și dintr-o doză nocturnă fixă administrată în decurs de 6 ore.

Inițiere și instrucțiuni de titrare

- Pasul 1: doza orală totală zilnică echivalent de levodopa trebuie calculată utilizând factorii de conversie adecvați pentru levodopa (Tabelul 1).
- Pasul 2: administrarea Onerji trebuie inițiată cu doza integrală (720 mg de levodopa) împreună cu o doză orală matinală de levodopa. Dacă pacienții luau o doză orală totală zilnică echivalent de levodopa mai mare de 720 mg înainte de inițierea administrării Onerji, trebuie adăugată levodopa oral adjuvant pe tot parcursul zilei, pentru a compensa diferența dintre doza orală totală zilnică echivalent de levodopa minus cele 720 mg de levodopa din Onerji și doza orală matinală de levodopa. Dacă împreună cu Onerji se administrează concomitent un inhibitor de catecol-O-metiltransferază (COMT), trebuie aplicat și factorul de multiplicare al inhibitorului COMT la componenta levodopa din Onerji.

- Pasul 3: doza de levodopa oral adjuvant trebuie ajustată, după caz. Dacă este necesar ca pacienților să li se reducă doza totală zilnică de levodopa, doza orală de levodopa adjuvant trebuie ajustată înainte de a reduce doza de Onerji, utilizând drept ghid Tabelul 2.

Calcularea dozei orale totale zilnice echivalent de levodopa

Trebuie stabilită doza zilnică echivalent de levodopa care provine din formulele orale de levodopa și din tratamentul cu inhibitor COMT utilizând factorii de conversie de mai jos (Tabelul 1).

Tabelul 1 Calcularea echivalentelor de levodopa

Formula de levodopa	Factor de multiplicare a dozei
Eliberare imediată	1
Eliberare controlată	0,75
Eliberare prelungită	0,5
Dacă se utilizează un inhibitor COMT, înmulțiți suma echivalentelor de levodopa calculate cu:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 pentru entacaponă • 1,5 pentru opicaponă • 1,5 pentru tolcaponă

Optimizare și întreținere

Doza zilnică de levodopa din Onerji este prescrisă de către medic în funcție de necesitățile pacientului; acesta alege dintre 8 scheme de tratament care variază între 370 mg și 720 mg (Tabelul 2).

Tabelul 2 Doza zilnică de levodopa din Onerji

Diurnă – 18 ore		Nocturnă – 6 ore		Doza totală zilnică
Debit (ml/oră)	Doza de levodopa (mg)	Debit (ml/oră)	Doza de levodopa (mg)	Doza de levodopa (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

Întreruperea tratamentului

Oprirea bruscă sau reducerea rapidă a dozei de Onerji, fără administrarea unui tratament dopaminomimetic alternativ, trebuie evitată în general, pentru a reduce riscul de hiperpirexie indusă de sevraj și confuzie.

Dacă pacientul necesită oprirea administrării Onerji, doza trebuie redusă treptat sau pacientul trebuie să efectueze conversia la levodopa administrată oral.

Administrarea Onerji poate fi întreruptă fără alte măsuri pentru perioade scurte (sub 3 ore), de exemplu atunci când pacientul face duș.

Dacă survine sau se anticipează o întrerupere prelungită a tratamentului (mai mult de 3 ore), pacienților trebuie să li se recomande să ia levodopa pe cale orală, conform instrucțiunilor cadrului medical, până când tratamentul cu Onerji poate fi reluat.

Se recomandă prescrierea unui medicament de siguranță cu levodopa administrat oral în cazul în care administrarea Onerji este întreruptă.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

La pacienții cu vârsta de 85 ani și peste ajustarea dozei trebuie efectuată cu prudență.

Insuficiență renală/hepatică

Nu au fost efectuate studii privind parametrii farmacocinetici ai Onerji la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

Administrarea dozelor de Onerji este individualizată prin titrare până la efectul optim (care corespunde cu expunerea plasmatică la levodopa și carbidopa optimizată individual); prin urmare, efectele potențiale ale insuficienței hepatice sau renale asupra expunerii la levodopa și carbidopa sunt gestionate indirect prin titrarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Onerji nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul bolii Parkinson.

Mod de administrare

Onerji se administrează sub formă de perfuzie subcutanată continuă timp de 24 ore pe zi, cu o pompă de administrare a medicamentului.

Onerji trebuie utilizat numai cu unul dintre următoarele sisteme de administrare:

- Sistemul de administrare Yurway, care include o pompă reîncărcabilă Yurway, un cartuș de medicament Yurway steril, pentru o singură utilizare (rezervoare), cu adaptoare pentru flacon atașate. Sistemul de administrare Yurway se utilizează cu seturi de perfuzie sterile, pentru o singură utilizare. Pentru instrucțiuni detaliate consultați *manualul de utilizare al sistemului de administrare Yurway*.
- Pompa Crono Twin ND, care utilizează seringi sterile, pentru o singură utilizare (rezervoare), adaptoare pentru flacon și seturi de perfuzie. Pentru instrucțiuni detaliate consultați *Instrucțiunile de utilizare ale Crono Twin ND*.

Onerji nu trebuie administrat cu nicio altă pompă de administrare a medicamentelor. Numai sistemul de administrare Yurway și Crono Twin ND sunt compatibile cu Onerji. Ambele sisteme de administrare pot fi programate să asigure debite diurne și nocturne prin două locuri de administrare a perfuziei conform schemelor de administrare prescrise pentru Onerji la pacienți cu boala Parkinson și s-a constatat că funcționează în mod similar.

Înainte de inițierea utilizării la domiciliu, medicul trebuie să evalueze dacă pacientul poate utiliza în condiții de siguranță sistemul de administrare Yurway sau Crono Twin ND în mod independent. După instruire, pacienții care nu pot îndeplini în siguranță toate sarcinile esențiale trebuie să utilizeze sistemul cu ajutorul unui aparținător instruit. Numai pacienții și/sau aparținătorii care au beneficiat de instruire și au fost evaluați ca fiind competenți pot utiliza la domiciliu sistemul de administrare Yurway sau Crono Twin ND. În cazul în care în timpul utilizării sunt identificate dificultăți, trebuie asigurată o reinstruire (vezi pct. 6.6).

Locurile recomandate pentru administrarea perfuziei sunt abdomenul, părțile laterale ale acestuia și părțile exterioare ale coapselor. Dacă este necesar, se poate utiliza și zona posterolaterală a părții de sus a brațului. Pentru unele locuri de administrare a perfuziei la care accesul este dificil, cum sunt părțile laterale ale abdomenului, poate fi necesar ajutorul unui aparținător instruit corespunzător.

Pacienții și (dacă este cazul) aparținătorii acestora trebuie instruiți să alterneze zilnic locurile de administrare a perfuziei, evitând să revină în același loc timp de cel puțin 2 săptămâni, și să curețe zona de administrare a perfuziei cu dezinfectant, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății. Canulele trebuie poziționate la o distanță de cel puțin 5 cm una de alta și de cel puțin 5 cm de ombilic. Trebuie evitate locurile de administrare a perfuziei aflate pe leziuni cutanate

(de exemplu noduli, hematoame, zone cu eritem sau edem) sau pe os, vase de sânge sau țesut cicatrizat (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Glaucom cu unghi îngust.
- Administrarea concomitentă a unor inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO) (de exemplu fenelzină, tranilcipromină).
- Pacienți cu deficiențe cognitive semnificative.
- Afecțiuni în care adrenergicele sunt contraindicate, de exemplu feocromocitom, hipertiroidie și sindrom Cushing.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Somnolență și episoade de instaurare bruscă a somnului

Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de instaurare bruscă a somnului (vezi pct. 4.7). Instaurarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a conștientiza acest lucru sau fără semne de avertizare, a fost raportată foarte rar. Pacienții trebuie informați cu privire la acest aspect și trebuie să li se recomande prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului (vezi pct. 4.7). Pacienții care au manifestat somnolență și/sau un episod de instaurare bruscă a somnului trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau a folosi utilaje. Mai mult, poate fi avută în vedere o reducere a dozei sau oprirea tratamentului.

Hiperpirexie și confuzie induse de sevraj

În asociere cu reducerea rapidă a dozei, oprirea administrării sau modificarea tratamentului dopaminergic a fost raportat un complex de simptome similar sindromului neuroleptic malign (caracterizat prin temperatură crescută, rigiditate musculară, modificare a stării de conștiență și instabilitate autonomă), fără altă etiologie evidentă (vezi pct. 4.2).

Evenimente cardiovasculare ischemice

Levodopa trebuie administrată cu prudență la pacienții cu boală cardiovasculară severă. La pacienții cu antecedente de infarct miocardic care prezintă aritmii atriale, nodale sau ventriculare reziduale, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție în perioada de ajustări inițiale ale dozei de Onerji.

Halucinații, psihoză, confuzie

Există un risc crescut de halucinații și psihoză la pacienții care iau levodopa.

Halucinațiile pot apărea la scurt timp după inițierea tratamentului cu levodopa și pot răspunde la reducerea dozei de levodopa.

Halucinațiile pot fi însoțite de confuzie, insomnie și vise excesive. Gândirea și comportamentul anormale pot apărea cu unul sau mai multe simptome, incluzând ideație paranoidă, stare delirantă, halucinații, confuzie, comportament pseudopsihotic, dezorientare, comportament agresiv, agitație și delir.

Pacienții cu tulburare psihotică majoră sau cu antecedente de tulburare psihotică trebuie tratați cu prudență cu Onerji, din cauza riscului de exacerbare a psihozei.

În plus, medicamentele care antagonizează efectele dopaminei, utilizate pentru tratamentul psihozei, pot exacerba simptomele bolii Parkinson și pot reduce eficacitatea Onerji.

Controlul impulsurilor, comportamente compulsive

Pacienții pot prezenta impulsuri intense de a juca jocuri de noroc, impulsuri sexuale crescute, impulsuri intense de a cheltui bani, mâncat necontrolat sau compulsiv și/sau alte impulsuri intense, precum și incapacitate de a controla aceste impulsuri în timp ce iau unul sau mai multe medicamente utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson care cresc tonusul dopaminergic central.

În unele cazuri, dacă nu în toate, s-a raportat că aceste impulsuri s-au oprit odată cu reducerea dozei sau dacă administrarea medicamentului a fost oprită. Deoarece este posibil ca pacienții să nu recunoască aceste comportamente ca fiind anormale, este important ca pacienților sau aparținătorilor să li se adreseze întrebări specifice despre apariția unor impulsuri noi sau crescute de a juca jocuri de noroc, impulsuri sexuale, cheltuieli necontrolate, mâncat necontrolat sau compulsiv sau alte impulsuri în timp ce sunt tratați cu Onerji.

Dacă un pacient prezintă astfel de impulsuri, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau oprirea administrării Onerji.

Hipotensiune arterială ortostatică

Levodopa poate cauza hipotensiune arterială ortostatică. Onerji trebuie administrat cu prudență împreună cu alte medicamente care pot cauza hipotensiune arterială ortostatică, de exemplu antihipertensive.

Dischinezie

Medicamentele care conțin levodopa pot cauza dischinezie. Poate fi necesară reducerea dozei de Onerji sau de alte medicamente utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson.

Reacții la locul de administrare a perfuziei

Onerji este asociat cu reacții la locul de administrare a perfuziei. Pacienții trebuie instruiți să alterneze zilnic locurile de administrare a perfuziei, evitând să revină în același loc timp de cel puțin 2 săptămâni, și să curețe zona de administrare a perfuziei cu dezinfectant. Canulele trebuie poziționate la o distanță de cel puțin 5 cm una de alta și de cel puțin 5 cm de ombilic. Trebuie evitate locurile de administrare a perfuziei aflate pe leziuni cutanate (de exemplu noduli, hematoame, infecție, zone cu eritem sau edem) sau pe os, vase de sânge sau țesut cicatrizat.

Pacienții trebuie instruiți să se monitorizeze cu atenție pentru a identifica eventualele modificări cutanate la locul de administrare a perfuziei care ar putea indica o posibilă infecție, de exemplu înroșire asociată cu căldură, edem și durere, mai ales dacă sunt asociate cu febră. Majoritatea reacțiilor de infecție la locul de administrare a perfuziei pot fi tratate cu antibiotice topice sau orale și nu necesită întreruperea administrării Onerji. În cazurile mai grave de infecție la locul de administrare a perfuziei (de exemplu celulită sau abces), poate fi necesară spitalizarea pentru administrare intravenoasă de antibiotice, drenaj al unui abces și/sau excizarea țesutului cutanat infectat.

Neuropatie

Pacienții trebuie monitorizați clinic pentru identificarea neuropatiei după inițierea tratamentului cu Onerji, mai ales pacienții cu neuropatie preexistentă și cei care iau alte medicamente sau care au afecțiuni medicale asociate cu neuropatie. La pacienții care manifestă semne și simptome de neuropatie după inițierea tratamentului trebuie determinate concentrațiile vitaminelor B6, B9 și B12 (vezi pct. 4.8). Trebuie administrate suplimente în caz de deficit, mai ales dacă se observă concentrații extrem de scăzute.

Depresie și ideea suicidară

Toți pacienții trebuie ținuți cu atenție sub observație pentru a identifica eventuala apariție a depresiei

cu tendințe suicidare.

Glaucom cronic cu unghi deschis

Pacienții pot fi tratați cu prudență cu Onerji, cu condiția ca tensiunea intraoculară să fie bine controlată, iar pacientul să fie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea modificărilor tensiunii intraoculare.

Ulcer peptic

Tratamentul cu levodopa poate crește posibilitatea de hemoragie gastro-intestinală superioară la pacienții cu antecedente de ulcer peptic.

Monitorizarea analizelor de laborator

În timpul tratamentului prelungit se recomandă evaluarea periodică a funcției hepatice, hematopoietice, cardiovasculare și renale.

Interferențe cu analize de laborator

Levodopa poate cauza o reacție fals pozitivă pentru corpi cetonici urinari dacă se utilizează o bandeletă de test pentru determinarea cetonuriei, iar această reacție nu va fi modificată prin fierberea probei de urină. Pot apărea rezultate fals negative ale testului dacă se utilizează metode de glucozoxidază pentru testarea glicozuriei. Este necesară prudență la interpretarea valorilor plasmatică și din urină ale catecolaminelor, întrucât tratamentul cu levodopa poate crește concentrațiile acestora.

Excipient

Acest medicament conține 3 mg de polisorbat 80 per fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Onerji. Următoarele interacțiuni sunt cunoscute din asocierea generică levodopa/carbidopa.

Inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO)

Levodopa este contraindicată la pacienții tratați cu inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO) (de exemplu fenelzină, tranilcipromină, vezi pct. 4.3), întrucât administrarea concomitentă de levodopa cu inhibitori neselectivi MAO poate duce la o criză hipertensivă. Administrarea acestor inhibitori trebuie oprită cu cel puțin 14 zile anterior inițierii tratamentului cu Onerji.

Este necesară prudență în cazul administrării Onerji concomitent cu următoarele medicamente:

Inhibitori selectivi de monoaminoxidază (MAO)

Utilizarea de inhibitori selectivi ai MAO-B (de exemplu rasagilină și selegilină) împreună cu levodopa poate fi asociată cu hipotensiune arterială ortostatică. Pacienții care iau aceste medicamente trebuie monitorizați.

Inhibitori COMT (tolcaponă, entacaponă, opicaponă)

Inhibitorii COMT cresc biodisponibilitatea levodopa. Poate fi necesară ajustarea dozei de Onerji.

Amantadină

Amantadina are un efect sinergic cu levodopa și poate accentua evenimentele de insuficiență renală și hepatică asociate cu levodopa. Poate fi necesară ajustarea dozei de Onerji.

Antidepresive triciclice

Au fost raportate cazuri rare de reacții adverse, care au inclus hipertensiune arterială și dischinezie, rezultate din administrarea concomitentă de antidepresive triciclice și levodopa.

Antihipertensive

Utilizarea concomitentă de levodopa/carbidopa și antihipertensive poate cauza hipotensiune arterială posturală simptomatică. Poate fi necesară reducerea dozei de antihipertensive după inițierea tratamentului sau creșterea dozei de Onerji.

Antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2 și izoniazidă

Antagoniștii receptorilor dopaminergici D2 (de exemplu fenotiazine, butirofenone, risperidonă și metoclopramid) și izoniazida pot reduce efectul terapeutic al levodopa. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea agravării simptomelor bolii Parkinson.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele adecvate provenite din utilizarea levodopa/carbidopa la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale efectuate cu levodopa și carbidopa au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Onerji nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Levodopa și, posibil, metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Există dovezi că alăptarea este inhibată în timpul tratamentului cu levodopa.

Nu se cunoaște dacă carbidopa sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția carbidopa în laptele uman.

Există informații insuficiente cu privire la efectele levodopa/carbidopa sau ale metaboliților acestora asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Onerji.

Fertilitatea

În studiile efectuate asupra funcției de reproducere nu au fost observate efecte asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat levodopa/carbidopa.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levodopa/carbidopa au influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, întrucât acestea pot fi asociate cu somnolență, episoade bruște de somn, amețelă și hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, este necesară prudență în cazul conducerii vehiculelor sau al folosirii utilajelor în timpul tratamentului cu Onerji. Pacienților care manifestă somnolență și/sau episoade bruște de somn trebuie să li se recomande să se abțină de la a conduce vehicule sau de la a se implica în activități (de exemplu folosirea utilajelor) până când episoadele recurente respective și somnolența au dispărut (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate în cazul Onerji au fost reacții la locul de administrare a perfuziei, incluzând nodul (70,4%), hematom (64,9%), durere (23,2%), infecție (19,3%), eritem (18,4%), necroză (12,9%) și dischinezie (11,5%). Consultați pct. 4.4 pentru măsuri de ameliorare.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 3 de mai jos, reacțiile adverse anticipate pentru Onerji sunt prezentate în funcție de Clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Categoriile de frecvență se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută³
Infecții și infestări	Infecție la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2}			Infecție la nivelul tractului urinar
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Melanom malign
Tulburări hematologice și limfatice				Anemie, agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate ¹	
Tulburări metabolice și de nutriție	Deficit de vitamina B6 ¹	Hiperhomocisteinemie, deficit de folat ¹ , deficit de vitamina B12 ¹	Scădere a apetitului alimentar	
Tulburări psihice		Anxietate, halucinații ¹ , insomnie	Vise anormale, stare de confuzie, stare delirantă, depresie ¹ , tulburare de control al impulsurilor ¹ , mișcare rapidă a ochilor, tulburare de comportament în timpul somnului, tulburări ale somnului	Ideație suicidară, tulburare psihotică, agitație, dezorientare, sindrom de dereglare dopaminergică, dispoziție euforică, libido crescut, bruxism, paranoia

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută³
Tulburări ale sistemului nervos	Dischinezie	Amețeală, cefalee, agravare a perioadelor „Off”, neuropatie periferică ^{1, 2} , tremor	Achinezie, disestezie, sindrom dischinezie-hiperpirexie, distonie, hipochinezie, parestezie, presincoapă, somnolență, tulburări ale gustului	Tulburare cognitivă, episoade de instaurare bruscă a somnului, sindrom neuroleptic malign, ataxie, sindrom Horner, demență
Tulburări oculare				Vedere încețoșată, diplopie, midriază, criză oculogiră, blefarospasm
Tulburări cardiace				Palpitații, tulburări de ritm cardiac
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică	Hipertensiune arterială, sincoapă, tromboflebită, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee, respirație anormală, disfonie, sughit
Tulburări gastro-intestinale		Greață	Xerostomie, vărsături	Durere abdominală, constipație, diaree, hemoragie gastro-intestinală, ulcer peptic, disfagie, dispepsie, glosodinie, flatulență, modificare de culoare a salivei, hipersalivație

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută³
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită de contact	Paniculită, erupție cutanată tranzitorie	Angioedem, hiperhidroză, prurit, purpură Henoch-Schonlein, urticarie, modificare de culoare a transpirației, alopecie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Durere la nivelul extremităților	Spasme musculare, trismus
Tulburări renale și ale căilor urinare				Retenție urinară, cromaturie, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2} , necroză la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2} , hematom la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2} , nodul la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2} , durere la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2}	Modificare de culoare la locul de administrare a perfuziei, hemoragie la locul de administrare a perfuziei, indurație la locul de administrare a perfuziei, prurit la locul de administrare a perfuziei, reacție la locul de administrare a perfuziei (nespecificată), edem la locul de administrare a perfuziei ^{1, 2} , vezicule la locul de administrare a perfuziei, scurtare a răspunsului terapeutic	Astenie, disconfort, alte reacții la locul de administrare a perfuziei ¹ , edem periferic ¹ , febră	Oboseală, stare generală de rău, tulburări ale mersului, durere toracică
Investigații diagnostice				Creștere ponderală, scădere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Cădere	Abraziune cutanată	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută ³
Probleme legate de medicament			Scurgere de medicament pe piele care poate cauza reacție locală	

¹ Termeni grupați care includ termenii preferați înrudiți.

² Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate.

³ Aceste reacții adverse nu au fost raportate cu Onerji, dar sunt anticipate pentru levodopa administrată oral.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul de administrare a perfuziei

Reacțiile adverse cele mai frecvente asociate cu Onerji au fost reacții la locul de administrare a perfuziei (88,8% dintre pacienți în decursul unei expuneri medii la tratament de 1,6 ani), incluzând noduli, hematom, durere, infecție, eritem, necroză și edem. Majoritatea reacțiilor la locul de administrare a perfuziei au fost ușoare ca severitate, nu au fost grave și au putut fi gestionate de către pacienții înșiși. Infecțiile la locul de administrare a perfuziei au fost raportate la 19,3% dintre pacienți și în majoritatea cazurilor s-au remis cu antibiotice topice sau orale, în timp ce alte cazuri au necesitat antibiotice administrate intravenos și/sau incizie și drenaj. Consultați pct. 4.4 pentru măsuri de ameliorare.

Dischinezie

Dischinezia a fost raportată ca reacție adversă la 11,5% dintre pacienții cu boala Parkinson tratați cu Onerji. Majoritatea evenimentelor de dischinezie au fost ușoare sau moderate ca severitate și s-au remis spontan sau după reducerea dozei de levodopa. Tratamentul a fost oprit la 1% dintre pacienți din cauza dischineziei.

Neuropatie

În studiile clinice, 3% dintre pacienții cu boala Parkinson tratați cu Onerji au prezentat neuropatie periferică (vezi pct. 4.4). Toate cazurile au fost considerate subacute sau cronice și 84% dintre evenimente au fost ușoare sau moderate ca severitate. Neuropatia a fost caracterizată cel mai adesea ca senzorială sau senzorio-motorie. Majoritatea cazurilor au fost raportate în asociere cu concentrații scăzute de vitamina B (78% dintre cazuri; 61%, 39%, respectiv 17% cu concentrații scăzute de vitamina B6, B9, respectiv B12) și cu o doză zilnică crescută de levodopa. Tratamentul a fost oprit la 0,7% dintre pacienți din cauza neuropatiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu Onerji, perfuzia trebuie oprită și pompa de administrare a medicamentului trebuie deconectată.

Abordarea terapeutică a unui supradozaj este, în general, aceeași ca pentru un supradozaj cu levodopa. Piridoxina nu este eficientă în anularea acțiunii levodopa/carbidopa.

Pacienții trebuie monitorizați și trebuie asigurată asistență medicală de susținere. Trebuie utilizată

monitorizarea electrocardiografică, iar pacientul trebuie ținut sub observație atentă pentru identificarea apariției aritmiilor cardiace; dacă este necesar, trebuie să se administreze tratament antiaritmie adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiparkinsoniene, dopa și derivate de dopa, codul ATC: N04BA02.

Mecanism de acțiune

Levodopa

Levodopa, precursorul metabolic al dopaminei, traversează bariera hematoencefalică și este convertită în dopamină la nivelul creierului. Se consideră că acesta este mecanismul prin care levodopa tratează simptomele bolii Parkinson.

Carbidopa

Levodopa este decarboxilat rapid în dopamină la nivelul țesuturilor extracerebrale, astfel încât doar o mică parte din doza administrată este transportată în formă nemodificată la sistemul nervos central. Carbidopa este un inhibitor de decarboxilază. Întrucât activitatea sa de inhibare a decarboxilazei se limitează la țesuturile extracerebrale, administrarea de carbidopa împreună cu levodopa are ca rezultat o cantitate mai mare de levodopa disponibilă pentru creier. Adăugarea de carbidopa la levodopa reduce efectele periferice (de exemplu greață și vărsături) datorită decarboxilării levodopa; totuși, carbidopa nu reduce reacțiile adverse din cauza efectelor centrale ale levodopa.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Onerji a fost studiată într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu boala Parkinson care manifestau fluctuații motorii care nu au putut fi ameliorate mai mult prin ajustarea medicamentelor antiparkinsoniene.

Studiul a constat din următoarele perioade consecutive:

- (a) O perioadă de ajustare de 4-6 săptămâni în regim deschis cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată, administrate oral
- (b) O perioadă de conversie de 4-6 săptămâni în regim deschis cu Onerji suplimentat cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată, administrate oral, după caz
- (c) Un studiu randomizat, în regim dublu-orb, cu dublă mascare a formei terapeutice, cu grupuri paralele de tratament, controlat activ, cu durata de 12 săptămâni (perioada de întreținere).

Pacienții (cu scor pe scala Hoehn și Yahr modificată ≤ 3 în stadiu „On”) au fost eligibili pentru participare la studiu dacă manifestau în medie cel puțin 2,5 ore de stadiu „Off” în fiecare zi sub tratamentul actual, cu cel puțin 4 doze/zi de levodopa/inhibitor dopa de decarboxilază (sau cel puțin 3 doze/zi de levodopa/inhibitor dopa de decarboxilază cu eliberare prelungită) și cel puțin 400 mg/zi de echivalent cu levodopa. A fost permis tratamentul concomitent cu agoniști de dopamină, inhibitori selectivi de monoaminoxidază B, amantadină și anticolinergice, cu condiția ca dozele să fi fost stabile înainte de înrolare.

Pe parcursul studiului pacienților nu li s-a permis administrarea de levodopa sau inhibitori de catecol-O-metiltransferază în caz de urgență.

În studiu au fost înrolați 381 pacienți. Dintre aceștia, 259 pacienți au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra fie carbidopa/levodopa cu eliberare imediată, pe cale orală (n = 131), fie Onerji (n = 128), în dozele stabilite în perioadele de ajustare și de conversie, cel puțin o doză de carbidopa/levodopa cu eliberare imediată fiind administrată dimineața. Onerji sau soluția placebo a

fost administrată subcutanat continuu în decurs de 24 ore printr-un sistem cu pompă destinat administrării medicamentelor.

În rândul celor 259 pacienți randomizați (63,7% de sex masculin), la înrolare, vârsta medie (63,5 ani, 44,8% dintre pacienți având vârsta 65 ani sau peste), durata medie a bolii Parkinson (9,6 ani), durata medie a fluctuațiilor motorii (4,5 ani), media zilnică a timpului „On” fără dischinezie deranjantă (9,4 ore) și media zilnică a timpului „Off” (6,07 ore) au fost distribuite în mod similar între grupurile de tratament.

La randomizare (momentul inițial), doza zilnică totală medie de levodopa (abatere standard) a fost 1 237 (447) mg la pacienții randomizați în grupul cu Onerji (incluzând tratament adjuvant cu carbidopa/levodopa cu eliberare imediată) și 1 065 (409) mg la pacienții randomizați în grupul cu carbidopa/levodopa cu eliberare imediată.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului l-a constituit modificarea medie a timpului mediu zilnic total „On” fără dischinezie deranjantă de la momentul inițial până în Săptămâna 12, pe baza unui jurnal al bolii Parkinson normalizat pentru o perioadă de veghe de 16 ore. În grupul cu Onerji s-a observat o eficacitate superioară în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare comparativ cu grupul cu levodopa/carbidopa (1,72 ore, $p < 0,0001$). De asemenea, a existat o diferență semnificativă statistic între grupuri în ceea ce privește modificarea medie a timpului „Off” (criteriul-cheie secundar de evaluare), în favoarea grupului cu Onerji, comparativ cu grupul cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată (-1,4 ore, $p < 0,0001$) (Tabelul 4, Figura 1).

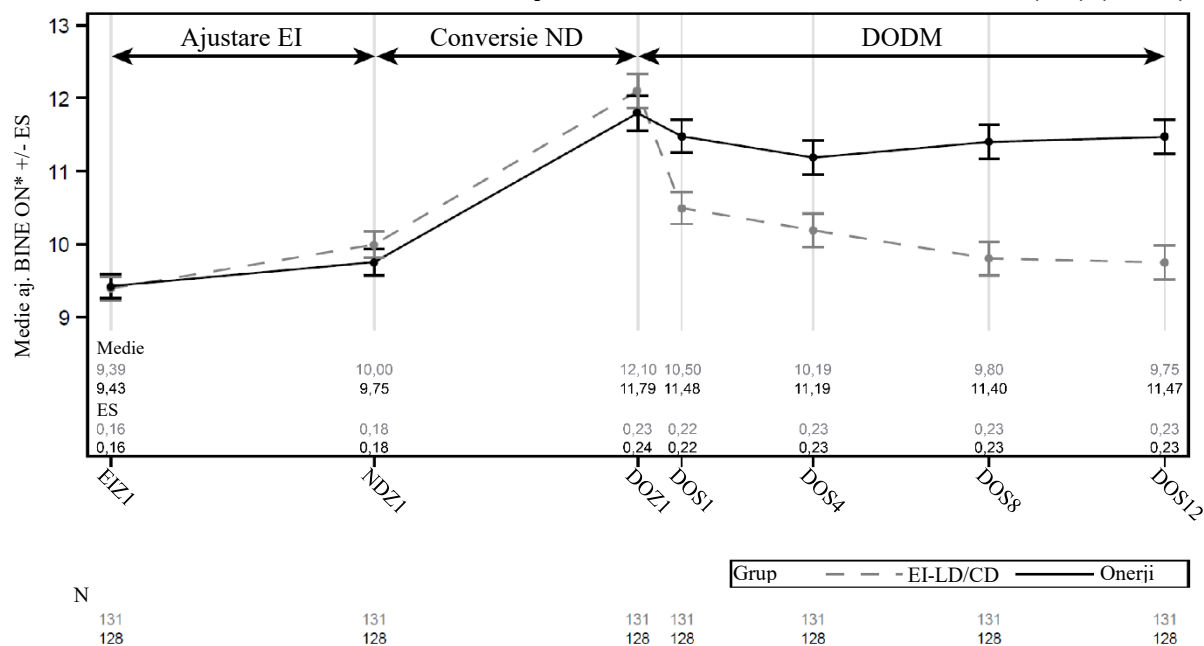
Tabelul 4 Modificarea timpului „On” fără dischinezie deranjantă și a timpului „Off” de la momentul inițial până în săptămâna 12

Grupul de tratament	Media la momentul inițial	Modificarea mediei celor mai mici pătrate (CMP) de la momentul inițial până în săptămâna 12	Efectul tratamentului (diferență)
Timp „On” fără dischinezie deranjantă (ore)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/carbidopa cu eliberare imediată	12,10	-2,20	
Timp „Off” (ore)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/carbidopa cu eliberare imediată	3,38	1,90	

^a valoarea $p < 0,0001$

Modificarea mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial pe baza analizei de covarianță

Figura 1 Analiza principală – Mediile celor mai mici pătrate (eroare standard) în funcție de vizită cu valori efective ale timpului „On” fără dischinezie normalizat (ore) (set IT)



Aj.: Ajustat (mediile celor mai mici pătrate); DOZ1: perioada în regim dublu-orb Ziua 1; DODM: dublu-orb, dublă mascare a formei terapeutice; DOS1/4/8/12: perioada în regim dublu-orb Săptămâna 1/4/8/12; EI: eliberare imediată; EIZ1: levodopa/carbidopa cu eliberare imediată (EI-LD/CD) perioada de ajustare în regim deschis Ziua 1; ND: Onerji; NDZ1: perioada de conversie la Onerji în regim deschis Ziua 1; ES: eroare standard.

Analiza valorilor efective la fiecare vizită ulterioară momentului inițial a fost efectuată separat și în mod similar analizei principale, utilizând analiza de covarianță (ANCOVA) cu procedura GLM în SAS® după mai multe imputări sub ipoteza absenței aleatorii (MAR).

De asemenea, semnificația statistică a fost atinsă și pentru celelalte criterii secundare de evaluare, conform ierarhiei predefinite, utilizând abordarea cu secvență fixă (Tabelul 5).

Tabelul 5 Alte criterii secundare de evaluare

Grupul de tratament	Media la momentul inițial	Modificarea mediei celor mai mici pătrate (CMP) de la momentul inițial până în săptămâna 12 ^a	Efectul tratamentului (diferență)
MDS-UPDRS Partea II M-EDL^b			
• Onerji	15,34	-0,30	-3,05 ^c
• Levodopa/carbidopa cu eliberare imediată	13,53	2,75	
		Proporția de îmbunătățire a celor mai mici pătrate^d	Raportul probabilităților
Impresia globală a pacientului privind schimbarea (PGIC)			
• Onerji	NC	0,70	5,31 ^c
• Levodopa/carbidopa cu eliberare imediată	NC	0,31	
Impresia globală a clinicianului privind îmbunătățirea (CGI-I)			
• Onerji	NC	0,77	7,23 ^c
• Levodopa/carbidopa cu eliberare imediată	NC	0,31	

^a Modificarea mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial pe baza analizei de covarianță

^b Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson a Societății pentru Tulburări de Mișcare (MDS-UPDRS) Partea II Aspecte motorii ale experiențelor vieții cotidiene (M-EDL)

^c valoarea $p < 0,0001$

^d Cele mai mici pătrate pentru proporții pe baza modelului mixt liniar general (GLIMMIX)

Electrofiziologie cardiacă

Nu au fost observate efecte relevante asupra parametrilor electrocardiografici în programul de dezvoltare clinică cu Onerji, inclusiv într-un studiu detaliat cu privire la intervalul QT 9TQT) efectuat cu carbidopa.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onerji la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul bolii Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

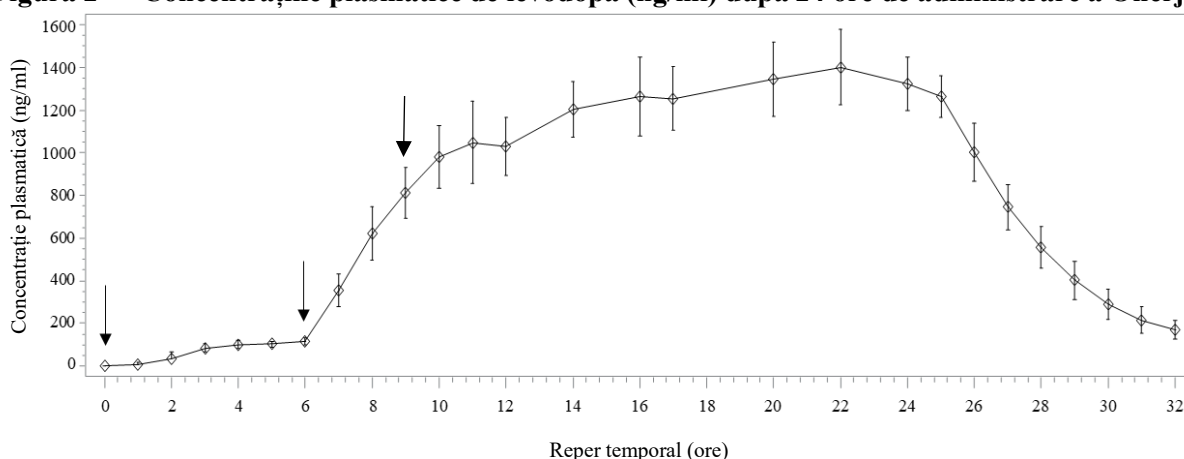
Absorbție

Onerji este o soluție levodopa/carbidopa 8:1 care se administrează direct în spațiul subcutanat.

După administrarea Onerji la voluntari sănătoși, concentrațiile plasmatice de levodopa aproape de starea de echilibru au fost atinse în decurs de aproximativ 2 ore după ora de trezire anticipată (vezi pct. 4.2) și s-a menținut pe durata perfuziei diurne.

Figura 2 de mai jos prezintă expunerea la levodopa după o administrare a Onerji de 24 ore.

Figura 2 Concentrațiile plasmatice de levodopa (ng/ml) după 24 ore de administrare a Onerji



Doza de Onerji 720/90 mg levodopa/carbidopa perfuzată în decurs de 24 ore la 0,08 ml/oră timp de 0-6 ore și 0,64 ml/oră timp de 6-24 ore.

Săgeată la $t = 0$ indică începutul perfuziei la viteza nocturnă; săgeată la $t = 6$ indică începutul perfuziei la viteza diurnă, care este ajustabilă în funcție de ora de trezire anticipată; săgeată la $t = 9$ indică ora de trezire anticipată (vezi pct. 4.2).

Biodisponibilitatea estimată a levodopa din Onerji în raport cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată comprimate este de 1,3 ori mai mare.

Biodisponibilitatea estimată a carbidopa din Onerji în raport cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată comprimate este de 5,7 ori mai mare.

Absorbția levodopa și carbidopa din Onerji nu este afectată de locul de administrare a perfuziei.

Distribuire

Levodopa se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 10-30%. Levodopa este transportată la nivel cerebral prin mecanismul transportor pentru aminoacizi neutri mari.

Carbidopa se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 36%. Carbidopa nu traversează bariera hematoencefalică.

Metabolizare

Levodopa este metabolizată prin 4 căi: Cele 2 căi principale sunt decarboxilarea prin decarboxilază dopa în dopamină, care poate suferi o metabolizare ulterioară pentru a forma acid 3,4-dihidroxi-fenil acetic și acid homovanilic și, într-o măsură mai mică, 3-O-metilare prin catecol-O-metiltransferază (COMT) pentru a forma 3-O-metildopa. Alte căi metabolice sunt transaminare prin tirozin aminotransferază și oxidare prin tirozinază sau alți oxidanți.

Carbidopa este metabolizată în 3 metaboliți principali (acid 2-metil-3-metoxi-4 hidroxi-fenilpropionic, acid 2-metil-3,4-dihidroxi-fenilpropionic) și acid 3-hidroxi- α -metil-fenilpropionic. Acești 3 metaboliți se elimină în principal în urină în formă nemodificată sau sub formă de conjugați de glucuronidă. Carbidopa în formă nemodificată reprezintă 30% din volumul total de excreție urinară.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al levodopa derivată din Onerji este de aproximativ 2,3 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carbidopa derivată din Onerji este de aproximativ 2,7 ore.

Liniaritate

Onerji manifestă o farmacocinetică proporțională cu doza atât pentru levodopa, cât și pentru carbidopa, la expuneri care corespund cu intervalul de doze aprobat.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Impactul vârstei asupra parametrilor farmacocinetici ai levodopa și carbidopa după perfuzia cu Onerji nu a fost evaluat în mod special. În cadrul analizei de farmacocinetică populațională (popPK) (interval de vârste 20-84 ani), nu au fost observate tendințe asociate vârstei pentru levodopa și carbidopa. La pacienții cu vârsta de 85 ani și peste ajustarea dozei trebuie efectuată cu prudență.

Insuficiență renală sau hepatică

Parametrii farmacocinetici ai Onerji la subiecți cu insuficiență renală și/sau hepatică nu au fost stabiliți. Levodopa și carbidopa se elimină în principal pe căi extrarenale. Conform analizei popPK, clearance-ul creatininei poate influența eliminarea carbidopa; cu toate acestea, amplexarea efectului pentru un clearance al creatininei de peste 30 ml/min nu este considerată semnificativă clinic. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ajustarea dozei trebuie efectuată cu prudență.

Greutate corporală

Impactul greutății corporale asupra parametrilor farmacocinetici ai levodopa după perfuzia cu Onerji nu a fost evaluat în mod special. Conform analizei popPK (interval de greutate 43-136 kg), greutatea corporală poate influența volumul de distribuție și, astfel, expunerea la levodopa și carbidopa. Cu toate acestea, întrucât dozele sunt individualizate în funcție de răspunsul clinic, nu este necesară ajustarea pe baza greutății corporale.

Sex sau rasă

Impactul sexului asupra parametrilor farmacocinetici după perfuzia cu Onerji nu a fost evaluat în mod special. Pe baza analizei popPK, clearance-ul levodopa la femei a fost cu 13% mai scăzut decât la bărbați.

După administrarea Onerji, expunerea la carbidopa și levodopa a subiecților japonezi a fost comparabilă cu expunerea observată la subiecții caucazieni.

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza sexului sau a rasei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, atât levodopa, cât și asocierea levodopa/carbidopa au cauzat malformații viscerale și scheletice la iepure.

Efectele observate în cadrul unui studiu privind toxicitatea după doze repetate efectuat la porci miniaturali, efectuat cu formula Onerji administrată prin perfuzie subcutanată, s-au limitat la reacții la locul de administrare a perfuziei. În acest studiu, la doza maximă testată, expunerile sistemice la levodopa și carbidopa au fost de aproape 6-8 ori, respectiv 1,5 ori mai mari decât expunerile la om la doza maximă recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Arginină
Acid ascorbic (E 300)
Acetilcisteină
Polisorbat 80 (E 433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

3 ani.

După deschidere

A se utiliza imediat. Medicamentul trebuie utilizat în decurs de 24 ore (perioada de administrare a perfuziei).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator (-25 °C – -15 °C).
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

Onerji trebuie decongelat înainte de utilizare. Onerji nu trebuie utilizat timp de cel puțin 5 ore după ce a fost scos din congelator.

În spațiul dedicat de pe cutie trebuie notată data de expirare, la 45 zile după data decongelării.

După decongelare: a nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se păstra la frigider sau recongela. A se utiliza în decurs de 45 zile (data de expirare de pe ambalajul original).

Onerji nu trebuie utilizat dacă data de expirare și/sau termenul de valabilitate au fost depășite.

La momentul administrării dozei zilnice trebuie scoase din ambalaj doar 2 flacoane.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I cu dop din cauciuc clorobutilic și capac fără filet detașabil din plastic, de culoare albastru regal, cu sigiliu din aluminiu.

Fiecare flacon conține 7,2 ml de soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu 30 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Flacoanele de Onerji sunt destinate unei singure utilizări.
- Doza zilnică pentru perfuzie trebuie preparată imediat înainte de administrare, pentru a exista siguranța că perioada dintre începerea preparării și finalizarea administrării zilnice nu depășește 25 ore.
- Nu trebuie utilizate componente deteriorate sau un medicament aflat într-un ambalaj deteriorat; acestea trebuie eliminate în condiții de siguranță și trebuie utilizat un medicament nou.
- Onerji trebuie utilizat numai dacă soluția are o culoare gălbuie.
- Onerji nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede sau conține particule și/sau dacă soluția are culoarea maro.
- Dacă soluția conține bule, așteptați ca acestea să dispară înainte de a scoate capacul fără filet de culoare albastră de pe flacon.
- Nu utilizați dinții pentru a scoate capacul fără filet de culoare albastră de pe flaconul de Onerji.
- Dopul din cauciuc de culoare gri aflat pe flaconul de Onerji nu trebuie atins, pentru a reduce la minim riscul de contaminare.
- În cazul în care Onerji este vărsat, trebuie curățat imediat, pentru a preveni contactul accidental cu pielea și cu ochii.
- Rezervorul (cartușul de medicament Yurway dacă se utilizează sistemul de administrare Yurway sau seringă dacă se utilizează pompa Crono Twin ND) trebuie înlocuit dacă pe acesta s-a vărsat Onerji.
- Flaconul și adaptorul pentru flacon trebuie aruncate după transferarea medicamentului în rezervor.
- Orice cantitate de medicament rămasă în rezervoare la finalizarea perfuziei zilnice trebuie aruncată

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

Onerji se administrează subcutanat și poate fi utilizat numai cu unul dintre următoarele sisteme de administrare:

- **Sistemul de administrare Yurway**, care include o pompă reîncărcabilă Yurway, un cartuș de medicament Yurway steril, pentru o singură utilizare (rezervor) pentru soluția Onerji, cu adaptoare pentru flacon atașate. Se utilizează cu seturi de perfuzie sterile, pentru o singură utilizare. Atunci când utilizați sistemul de administrare, consultați *manualul de utilizare al sistemului de administrare Yurway* pentru instrucțiuni detaliate.
- **Pompa Crono Twin ND**, care utilizează seringi sterile, pentru o singură utilizare (rezervoare), adaptoare pentru flacon și seturi de perfuzie. Atunci când utilizați Crono Twin ND, consultați *Instrucțiunile de utilizare ale Crono Twin ND* pentru instrucțiuni detaliate.

Pacientul și aparținătorul (dacă este cazul) trebuie să primească instruire adecvată înainte de a utiliza sistemul de administrare Yurway sau Crono Twin ND și ulterior, dacă este necesar. Pompele de perfuzie pot fi utilizate numai de către pacienți și aparținători ai acestora care au fost instruiți și sunt

considerați competenți.

În prospect se găsește o prezentare generală a modului de preparare a perfuziei cu Onerji pentru administrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2026/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Înainte de lansarea Onerji în fiecare Stat membru, Tanabe Pharma GmbH trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuție și oricăror altor aspecte ale programului. Programul educațional are drept scop reducerea la minim a riscului de reacții asociate perfuziei legate de tratamentul cu Onerji, creșterea conștientizării și educarea pacienților (și/sau a aparținătorilor acestora) în ceea ce privește măsurile pe care aceștia trebuie să le ia pentru a diminua acest risc.

Tanabe Pharma GmbH se va asigura că, în fiecare Stat membru în care se comercializează Onerji, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se așteaptă să prescrie Onerji au acces la și le asigură pacienților următorul pachet educațional care conține:

- Pachet informativ pentru pacient

Pachetul informativ pentru pacient constă din prospect, manualul de utilizare furnizat împreună cu sistemul de administrare a medicamentului care descrie detaliat instrucțiunile de utilizare și gestionarea adecvată a dispozitivului cu pompă de perfuzie (sistemul de administrare Yurway sau pompa Crono Twin ND) și un ghid pentru pacient/aparținător.

Ghidul pentru pacient va include următoarele elemente cheie:

- Descrierea reacțiilor la locul de administrare a perfuziei, incluzând simptomele care ar putea constitui semne de inflamație sau infecție.
- Detalii privind modalitatea de a reduce la minim problema de siguranță reprezentată de reacțiile la locul de administrare a perfuziei, inclusiv prin asigurarea faptului că locul de administrare a perfuziei subcutanate este schimbat zilnic și alternat sistematic, pentru a evita reutilizarea aceluiași loc de administrare a perfuziei timp de cel puțin 2 săptămâni.
- Măsuri care trebuie luate în cazul în care un pacient manifestă o reacție asociată perfuziei.
- Trimitere la prospect și/sau la manualul de utilizare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml soluție perfuzabilă
levodopa/carbidopa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține levodopa 60 mg și carbidopa 7,5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare flacon de 7,2 ml conține levodopa 432 mg și carbidopa 54 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: arginină, acid ascorbic (E 300), acetilcisteină, polisorbit 80 (E 433), apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
30 flacoane
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la congelator la -25 °C – -15 °C.

După decongelare: a nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se păstra la frigider sau recongela.
Data de expirare: (Maxim 45 zile. Tăiați vechea dată de expirare.)

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2026/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onerji

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml perfuzie
levodopa/carbidopa
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml soluție perfuzabilă levodopa/carbidopa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Onerji și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Onerji
3. Cum să utilizați Onerji
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onerji
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni privind modul de preparare a perfuziei cu Onerji pentru administrare

1. Ce este Onerji și pentru ce se utilizează

Onerji conține substanțele active levodopa și carbidopa, care aparțin unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de medicamente antiparkinsoniene.

Onerji se utilizează pentru tratarea schimbărilor alternante ale capacității de mișcare (fluctuații motorii) la adulții cu boala Parkinson în stadiu avansat, atunci când acestea nu pot fi ținute sub control în mod adecvat cu alte medicamente luate pe gură. Boala Parkinson este o boală progresivă a sistemului nervos care cauzează tremurat, rigiditate, mișcări lente și probleme de menținere a echilibrului.

La persoanele cu boala Parkinson, celulele din creier care produc un mesager chimic cunoscut sub denumirea de dopamină încep să moară, ceea ce determină scăderea cantității de dopamină din creier. Substanța activă din Onerji, levodopa, crește nivelul dopaminei din corp, deoarece corpul convertește levodopa în dopamină. Acest lucru contribuie la reducerea simptomelor bolii Parkinson. Cealaltă substanță activă din Onerji, carbidopa, ajută substanța levodopa să acționeze mai bine, împiedicând dezintegrarea prea timpurie a acesteia în corp, astfel încât la creier ajunge o cantitate mai mare. De asemenea, aceasta reduce reacțiile adverse, ceea ce permite o utilizare mai eficientă a levodopa.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Onerji

Nu utilizați Onerji

- dacă sunteți alergic la levodopa, carbidopa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă aveți glaucom cu unghi îngust, deteriorarea nervului din ochi cauzată de presiune în interiorul ochiului, care crește rapid, pentru că lichidul nu se poate drena
- dacă luați medicamente pentru tratamentul depresiei, numite inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO), de exemplu fenelzină, tranilcipromină.
- dacă aveți dificultăți semnificative în a gândi clar și a vă aminti lucruri (afectare cognitivă)

- dacă aveți o tumoare la glanda suprarenală (feocromocitom)
- dacă aveți probleme hormonale, de exemplu prea mult cortizol (sindrom Cushing) sau dacă nivelurile de hormoni tiroidieni sunt prea crescute (hipertiroidie)

Nu utilizați Onerji dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Onerji sau în timpul utilizării, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă una sau mai multe dintre următoarele situații sunt valabile în cazul dumneavoastră:

- ați avut un atac de cord, vasele de sânge din jurul inimii blocate sau orice alte probleme la inimă, inclusiv bătăi neregulate ale inimii;
- aveți glaucom cronic cu unghi deschis, o tulburare la nivelul ochilor în care tensiunea crescută din interiorul ochiului deteriorează treptat nervul din ochi. Va fi necesar să vi se verifice periodic tensiunea din ochi;
- aveți ulcer la stomac;
- auziți, vedeți sau simțiți lucruri care nu există (halucinații), care pot cauza confuzie, probleme cu somnul (insomnie) și vise care par reale. Sau dacă aveți gânduri sau comportamente neobișnuite, de exemplu paranoia, confuzie, comportament agresiv sau agitație;
- aveți depresie cu gânduri de sinucidere;
- aveți impulsuri sau dorința puternică de a vă comporta în moduri care sunt neobișnuite pentru dumneavoastră sau nu puteți rezista impulsului, dorinței sau tentației de a desfășura anumite activități care v-ar putea face rău dumneavoastră sau altor persoane. Aceste comportamente se numesc tulburări de control al impulsurilor și pot include dependența de jocuri de noroc, mâncat sau cheltuit excesiv, un apetit sexual anormal de crescut sau o intensificare a gândurilor sau sentimentelor legate de sex;
- vă simțiți amețit sau dezorientat atunci când stați în picioare sau vă ridicați în picioare, din cauza unei scăderi a tensiunii arteriale (hipotensiune arterială ortostatică);
- aveți mișcări involuntare și necontrolabile ale membrelor, spatelui, gâtului sau bărbiei sau rigiditate crescută sau mișcări lente (dischinezie);
- manifestați slăbiciune, amorțire sau pierdere a senzațiilor la nivelul degetelor sau labelor picioarelor (polineuropatie). Medicul dumneavoastră va verifica aceste semne și simptome înainte să începeți tratamentul cu Onerji și periodic ulterior. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți deja vreo problemă la nivelul nervilor;
- vă apar modificări pe piele la locul unde vi s-a administrat perfuzia (picurarea) cu Onerji. Acestea includ înroșire, căldură, umflare sau durere, care sugerează infecție, mai ales dacă sunt asociate cu febră.

Nu încetați să utilizați Onerji decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Oprirea bruscă a tratamentului sau reducerea rapidă a dozei de Onerji poate cauza o problemă gravă numită hiperpirexie și confuzie induse de sevraj. Acestea se caracterizează prin febră, rigiditate musculară, respirație accelerată, transpirație excesivă și modificări ale stării de conștiență.

În timpul tratamentului se recomandă ca medicul să vă verifice periodic ficatul, rinichii, funcția inimii, sângele și circulația sanguină.

Onerji poate afecta anumite valori ale testelor, inclusiv ale analizelor de sânge și de urină.

Copii și adolescenți

Onerji nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, întrucât nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Onerji împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați:

- medicamente pentru tratamentul depresiei, numite inhibitori neselectivi de monoaminoxidază

(MAO), de exemplu fenelzină, tranilcipromină. Nu utilizați Onerji atunci când utilizați aceste medicamente. Administrarea acestor medicamente trebuie oprită cu cel puțin două săptămâni înainte de a începe să utilizați Onerji.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați:

- medicamente pentru tratamentul depresiei, numite antidepresive triciclice, de exemplu trimipramină, amitriptilină
- medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson, numite:
 - inhibitori selectivi de MAO-B, de exemplu rasagilină și selegilină
 - inhibitori COMT (catecol-O-metiltransferază, de exemplu entacaponă, opicaponă, tolcaponă
 - amantadină
- medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor psihice sau anxioase, de exemplu fenotiazine, butirofenone, risperidonă
- medicamente împotriva greței sau vărsăturilor – în special metoclopramid
- izoniazidă, un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza Onerji.

Nu există date adecvate privind utilizarea medicamentelor care conțin levodopa și carbidopa la femeile gravide. Totuși, studiile la animale au evidențiat că acestea pot fi dăunătoare pentru copilul nenăscut. Onerji nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile care pot rămâne gravide și care nu utilizează metode contraceptive eficiente (anticoncepționale).

Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Onerji.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Onerji poate avea influență majoră asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi instrumente/utilaje. Aceasta deoarece Onerji vă poate face să vă simțiți foarte somnolent sau este posibil ca, uneori, să constatați că adormiți brusc (crize de somn). Onerji vă poate scădea tensiunea arterială, ceea ce vă poate face să vă simțiți dezorientat sau amețit. Nu conduceți vehicule și nu folosiți instrumente sau utilaje până când nu sunteți sigur de modul în care vă afectează Onerji. Nu conduceți vehicule, nu folosiți instrumente sau utilaje înainte de a vă simți pe deplin treaz sau până când nu vă mai simțiți dezorientat sau amețit.

Onerji conține polisorbate 80

Acest medicament conține 3 mg de polisorbate 80 per fiecare ml. Polisorbatați pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Onerji

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveți întrebări.

Încetați să utilizați medicamente pentru tratamentul depresiei numite inhibitori neselectivi de monoaminoxidază (MAO), de exemplu fenelzină, tranilcipromină, cu cel puțin două săptămâni înainte de a începe să utilizați Onerji.

Înainte de a utiliza medicamentul acasă, dumneavoastră și aparținătorul dumneavoastră (dacă este cazul) veți fi instruiți cu privire la modul de manipulare a Onerji și a pompei de administrare. Dumneavoastră și aparținătorul dumneavoastră puteți utiliza pompele de perfuzie numai după ce ați fost instruiți și ați fost considerați competenți. În cazul în care în timpul utilizării sunt identificate dificultăți, trebuie asigurată o reinstruire.

Înainte de a utiliza Onerji, consultați instrucțiunile de utilizare ale pompei de administrare de la pct. 7.

Atunci când utilizați sistemul de administrare Yurway, consultați și manualul de utilizare al sistemului de administrare Yurway pentru instrucțiuni detaliate.

Atunci când utilizați Crono Twin ND, consultați și instrucțiunile de utilizare ale Crono Twin ND pentru instrucțiuni detaliate.

Aplicați întotdeauna tehnici sterile atunci când utilizați Onerji, schimbați locul de administrare a perfuziei și utilizați zilnic seturi noi de perfuzie. Evitați locurile de administrare a perfuziei aflate pe leziuni pe piele, de exemplu noduli, vânătăi, zone înroșite sau umflate, pe os, vase de sânge, tatuaje sau țesut cicatrizat.

Ce cantitate de medicament trebuie să utilizați

Utilizați întotdeauna acest medicament așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide ce cantitate de Onerji veți utiliza și va ajusta alte medicamente, după caz. Doza zilnică de levodopa din Onerji vă va fi prescrisă de medic în funcție de necesitățile dumneavoastră, acesta alegând unul dintre cele 8 scheme de tratament care variază de la 370 mg la 720 mg.

Onerji se administrează cu o doză de dimineată de levodopa luată pe gură (pe cale orală).

Medicul dumneavoastră poate ajusta doza de Onerji dacă luați inhibitori COMT.

Cum se administrează Onerji

Onerji se administrează prin perfuzie (picurare) sub piele (subcutanat) în zona abdomenului (burții), a părților laterale ale acestuia (regiuni aflate pe părțile laterale ale corpului, între coastele de jos și șolduri) sau a părții exterioare a coapselor. Dacă este necesar, se poate utiliza și zona laterală din spate a părții de sus a brațului.

Perfuzia se administrează cu o pompă (sistemul de administrare Yurway sau Crono Twin ND). Onerji se administrează continuu prin pompă în decurs de 24 ore la fiecare ciclu.

Utilizați un loc diferit de administrare a perfuziei în fiecare zi și nu utilizați din nou același loc timp de cel puțin 2 săptămâni. Curățați zona în care se va administra perfuzia cu un dezinfectant, conform recomandărilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Evitați locurile de administrare a perfuziei aflate pe leziuni pe piele (de exemplu mici protuberanțe, zone înroșite sau umflate) sau pe os, vase de sânge, tatuaje sau țesut cicatrizat (vezi pct. 7).

Poziționați tuburile subțiri care se conectează la pompele de perfuzie și care lasă medicamentul să curgă în corp (canule) la o distanță de cel puțin 5 cm una de alta și de cel puțin 5 cm de buric (ombilic).

Dacă uitați să utilizați Onerji

Dacă uitați să utilizați Onerji, porniți pompa cu doza normală cât mai curând posibil.

Dacă încetați să utilizați Onerji

Nu încetați să utilizați Onerji definitiv decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Oprirea bruscă a dozei de Onerji poate cauza o problemă gravă numită hiperpirexie și confuzie induse de sevraj (vezi și Atenționări și precauții).

Utilizarea Onerji poate fi oprită pentru perioade scurte, de exemplu atunci când faceți duș. Dacă opriți utilizarea Onerji mai mult de 3 ore, luați un medicament cu levodopa pe cale orală, conform instrucțiunilor medicului, până când reluați tratamentul cu Onerji.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să utilizați Onerji și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- umflare a feței, limbii sau gâtului pe interior, din cauza căreia vă este dificil să înghițiți sau să respirați, sau o erupție pe piele asemănătoare urticariei. Acestea pot fi simptome ale unei reacții alergice severe.

Frecvența acestor evenimente nu poate fi estimată din datele disponibile. Medicul dumneavoastră va decide dacă puteți continua să utilizați Onerji.

Alte reacții adverse la Onerji

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- infecție la locul de administrare a perfuziei
- înroșire (eritem) la locul de administrare a perfuziei
- o crustă uscată, de culoare închisă (necroză) la locul de administrare a perfuziei
- o acumulare de sânge sub piele (hematom) la locul de administrare a perfuziei
- durere la locul de administrare a perfuziei
- o mică protuberanță (nodul) la locul de administrare a perfuziei
- tulburări de mișcare (dischinezie), caracterizate prin mișcări involuntare ale mușchilor
- concentrații scăzute de vitamina B6 în sânge

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- o modificare de culoare a pielii la locul de administrare a perfuziei
- sângerare (hemoragie) la locul de administrare a perfuziei
- întărire (indurație) la locul de administrare a perfuziei
- mâncărimi (prurit) la locul de administrare a perfuziei
- reacții la locul de administrare a perfuziei
- umflare la locul de administrare a perfuziei
- bășici (vezicule) la locul de administrare a perfuziei
- control redus al simptomelor bolii Parkinson pe măsură ce efectele medicamentului se diminuează mai rapid (agravare a perioadelor „off”)
- concentrații scăzute de vitamina B12 în sânge
- concentrații scăzute de folat în sânge
- a vedea, a auzi sau a simți lucruri care nu există (halucinații)
- probleme ale nervilor la nivelul mâinilor sau labelor picioarelor, de exemplu slăbiciune, durere, amorțire, pierdere a senzațiilor (neuropatie periferică)
- inflamație a pielii (dermatită de contact)
- greață
- amețeală
- cădere
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- tremurat incontrollabil (tremor)
- anxietate
- lipsă de somn (insomnie)
- durere de cap
- concentrații crescute de homocisteină în sânge (hiperhomocisteinemie), o substanță care ajută la formarea proteinelor în corp

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- slăbiciune (astenie)
- reacții la locul de administrare a perfuziei (altele decât cele de mai sus): iritație, descumare sau

- rupere a straturilor exterioare ale pielii și altele, rezultate dintr-o scurgere de medicament.
- senzație de amețelă sau dezorientare atunci când vă ridicați în picioare sau stați în picioare din cauza unei scăderi a tensiunii arteriale (hipotensiune arterială ortostatică)
- senzație neplăcută, anormală la atingere (disestezie)
- senzație anormală, de exemplu furnicături, amorțire, senzație de arsură sau înțepături (parestezie)
- umflare la nivelul părții inferioare a picioarelor sau a mâinilor, cauzată de prea mult lichid (edem periferic)
- moleșeală (sommolență)
- vise anormale
- dificultate de a efectua mișcări (hipochinezie)
- incapacitate de a mișca mușchii în mod voluntar (achinezie)
- scădere a apetitului alimentar
- spasme musculare pe care nu le puteți controla – care vă afectează ochii, capul, gâtul și corpul (distonie)
- confuzie (stare de confuzie)
- convingeri false (stare delirantă)
- depresie
- disconfort
- gură uscată
- afectare sau modificare a simțului gustului (tulburări ale gustului)
- reacție alergică
- erupție trecătoare pe piele
- dificultăți de controlare a acțiunilor sau reacțiilor (tulburări de control al impulsurilor)
- durere la nivelul brațelor sau picioarelor (extremităților)
- inflamație în țesutul gras de sub piele (paniculită)
- senzație de leșin (presincopă)
- febră
- tulburări ale somnului în care aveți vise care par foarte reale, adesea neplăcute, cu sunete vocale și mișcări bruște (tulburare de comportament în timpul somnului)
- calitate slabă a somnului (tulburări ale somnului)
- vărsături
- mișcări involuntare, însoțite de febră și alte simptome, de exemplu perturbări ale stării de conștiență (sindrom dischinezie-hiperpirexie)
- mișcare rapidă a ochilor

Cu frecvență necunoscută: aceste reacții adverse nu au fost raportate în asociere cu Onerji, dar sunt anticipate:

- infecție urinară
- incapacitate de golire completă a vezicii urinare
- urină colorată
- pierderi involuntare de urină
- cancer de piele
- număr scăzut de globule roșii în sânge (ceea ce cauzează oboseală, slăbiciune)
- număr foarte scăzut de globule albe în sânge (agranulocitoză)
- număr scăzut de globule albe în sânge (leucopenie)
- număr scăzut de trombocite
- gânduri de autovătămare
- pierdere a legăturii cu realitatea (tulburare psihotică)
- agitație
- dezorientare
- impulsuri necontrolate (sindrom de dereglare dopaminergică)
- fericire extremă sau nivel crescut de energie
- apetit sexual crescut

- frică sau suspiciune nefondată
- probleme de gândire, memorie sau concentrare
- adormire bruscă, fără semne de avertizare
- febră, rigiditate musculară, respirație accelerată, transpirație excesivă și modificări ale stării de conștiență (sindrom neuroleptic malign)
- lipsă de coordonare (mers nesigur)
- pleoapă căzută, pupilă mică, fără transpirație pe o parte a feței (sindrom Horner)
- scădere a memoriei și a capacității de a gândi
- vedere încețoșată
- vedere dublă
- pupile dilatate
- blocare a privirii în sus sau în lateral (criză oculogiră)
- mișcare necontrolabilă a pleoapelor sau clipit necontrolabil
- palpitații
- ritm anormal al inimii
- tensiune arterială crescută
- leșin
- vene inflamate cu cheaguri de sânge
- valuri bruște de căldură
- dificultăți de respirație
- respirație neregulată
- răgușeală sau voce modificată
- sughiț
- durere de stomac
- eliminare dificilă a scaunului
- scaune moi
- flatulență
- sângerare în intestin
- durere la nivelul membranei care căptușește stomacul
- dificultăți la înghițire
- indigestie
- durere a limbii, cu senzație de arsură
- blocare a maxilarului (incapacitate de deschidere completă a gurii)
- scrâșnire a dinților
- modificare de culoare a salivei
- cantitate prea mare de salivă
- umflare sub piele (la nivelul feței, buzelor)
- transpirație excesivă
- mâncărimi pe piele
- erupție pe piele, cu mici pete violet (purpură Henoch-Schonlein)
- urticarie
- modificare de culoare a transpirației
- cădere a părului
- spasme musculare
- erecție prelungită, dureroasă
- oboseală extremă
- stare de rău
- mers nesigur
- durere în piept
- creștere în greutate
- scădere în greutate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau

asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Onerji

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament se păstrează la congelator înainte de a fi eliberat pacienților sau aparținătorilor. Dumneavoastră sau aparținătorul dumneavoastră veți primi Onerji numai după decongelare.

După deschidere: a se utiliza imediat. Medicamentul trebuie utilizat în decurs de 24 ore (perioada de administrare a perfuziei).

După decongelare, nu păstrați Onerji la temperaturi peste 25 °C și **nu îl păstrați la frigider sau recongelați**. După ce au fost scoase din congelator, flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de până la 45 zile (data de expirare). Nu utilizați acest medicament după data de expirare.

La momentul administrării dozei zilnice trebuie scoase din cutie doar 2 flacoane. Păstrați restul flacoanelor de Onerji în ambalajul original.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onerji

- Substanțele active sunt levodopa și carbidopa. Fiecare mililitru conține levodopa 60 mg și carbidopa 7,5 mg (sub formă de monohidrat). Fiecare flacon de 7,2 ml conține levodopa 432 mg și carbidopa 54 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt arginină, acid ascorbic (E 300), acetilcisteină, polisorbata 80 (E 433) (vezi pct. 2 „Onerji conține polisorbata 80”), apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Onerji și conținutul ambalajului

Onerji este o soluție perfuzabilă limpede, de culoare gălbuie (perfuzie). Este disponibil în flacoane din sticlă transparentă cu dop din cauciuc și capac fără filet detașabil din plastic, de culoare albastru regal, cu sigiliu din aluminiu. Fiecare flacon conține 7,2 ml de soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu 30 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Germania

Fabricantul
THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni privind modul de preparare a perfuziei cu Onerji pentru administrare

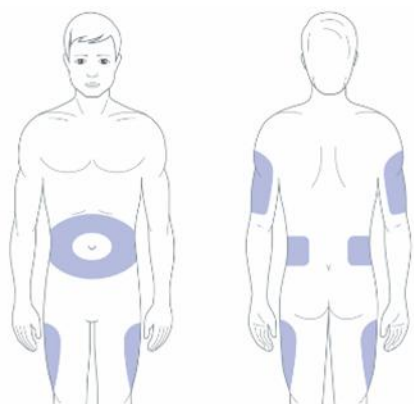
Măsuri generale de precauție la prepararea perfuziei cu Onerji pentru administrare

- Flacoanele de Onerji sunt destinate unei singure utilizări.
- Preparați doza zilnică pentru perfuzie imediat înainte de a fi administrată, pentru a exista siguranța că nu au trecut mai mult de 25 ore de la perioada dintre începerea preparării și finalizarea administrării zilnice.
- Nu utilizați nicio componentă dacă aceasta sau ambalajul este deteriorat; a se elimina în condiții de siguranță și a se utiliza un medicament nou.
- Nu utilizați Onerji dacă soluția are culoarea maro.
- Dacă soluția conține bule, așteptați ca acestea să dispară înainte de a scoate capacul fără filet de culoare albastră de pe flacon.
- Nu utilizați dinții pentru a scoate capacul fără filet de culoare albastră de pe flaconul de Onerji.
- Pentru a reduce la minim riscul de contaminare, nu atingeți dopul din cauciuc de culoare gri (septul gri) aflat pe flaconul de Onerji.
- În cazul în care Onerji este vărsat, trebuie curățat imediat, pentru a preveni contactul accidental cu pielea și cu ochii.
- Orice cantitate de medicament rămasă în rezervor la finalizarea perfuziei zilnice trebuie aruncată.

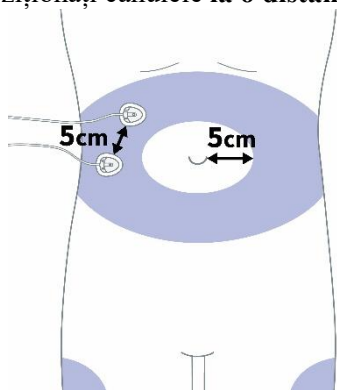
Alegerea locurilor de administrare a perfuziei

Onerji se administrează sub pielea de pe:

- abdomen
- părțile laterale ale abdomenului
- părțile exterioare ale coapselor
- zona laterală din spate a părții de sus a brațului, dacă este necesar



Poziționați canulele **la o distanță de cel puțin 5 cm** una de alta și la cel puțin 5 cm de ombilic.



Nu utilizați următoarele locuri de administrare a perfuziei:

- leziuni pe piele, de exemplu protuberanțe, înroșire, umflare, iritații, sângerare, învinețire, infecții
- pe os, vase de sânge
- tatuaje
- țesut cicatrizat

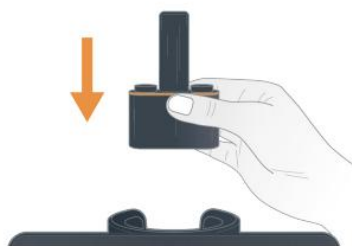
Schimbați zilnic locurile de administrare a perfuziei (o dată la 24 ore) și evitați să reutilizați un loc de administrare timp de cel puțin 2 săptămâni. Prin urmare, rotiți sistematic locurile de administrare a perfuziei.

Onerji poate fi utilizat numai cu unul dintre următoarele sisteme de administrare:

- **Sistem de administrare Yurway**
- **Pompă Crono Twin ND**

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de administrare a Onerji dacă se utilizează sistemul de administrare Yurway, consultați manualul de utilizare al sistemului de administrare Yurway.

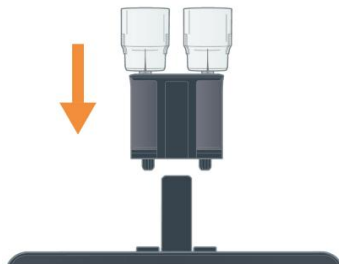
- Spălați-vă mâinile temeinic cu apă și săpun.
- Pregătiți o zonă de lucru curată, aflată pe o suprafață plană și netedă.
- Adunați componentele: 1 cartuș Yurway (preasamblat cu 2 adaptoare pentru flacon), tampoane cu alcool medicinal, 2 seturi de perfuzie, 2 flacoane de Onerji, 2 comprese din tifon
- Setați stația de control Yurway conform manualului de utilizare al sistemului de administrare Yurway, pct. 4.3.2.
- Introduceți pompa în suportul pompei.



- Introduceți pompa reîncărcabilă Yurway în suportul pompei.
- Așteptați până când stația de control Yurway stabilește o conexiune cu pompa reîncărcabilă Yurway (aproximativ 30 secunde).

Nu utilizați cartușul de medicament Yurway dacă a căzut pe jos; a se elimina în condiții de siguranță și a se utiliza un cartuș nou.

- Atașați cartușul de medicament Yurway la pompă.



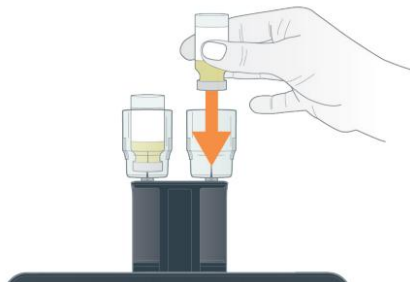
- Deschideți un nou cartuș de medicament Yurway și scoateți-l din ambalaj.
- Glisați cartușul de medicament Yurway pe pompa reîncărcabilă Yurway.
- Atingeți **NEXT** (URMĂTORUL) pe ecranul stației de control Yurway pentru a continua.

- Verificați soluția de Onerji din flacoane

- Răsturnați ușor fiecare flacon de Onerji de 5 ori. Nu agitați pentru a evita formarea bulelor.
- Soluția trebuie să fie limpede, de culoare gălbuie, fără particule.



- Introduceți flaconul în adaptorul pentru flacon conectat la cartuș (rezervoare).



- Scoateți capacul fără filet de culoare albastră de pe flacoanele de Onerji.
- Eliminați capacul fără filet de culoare albastră în coșul de gunoi.
- Introduceți cele două flacoane de Onerji în adaptoarele pentru flacoane, orientate cu fața în jos, până când se fixează cu un „clic”.
- Atingeți **NEXT** (URMĂTORUL) pe ecranul stației de control Yurway pentru a continua.

- Verificați dacă flacoanele sunt introduse corect.



- Apăsăți pe flacoanele de Onerji pentru a vă asigura că sunt introduse complet.
- Apăsăți butonul de pe stația de control Yurway conform manualului de utilizare Yurway, pct. 4.4.3.

- Așteptați cât timp cartușul de medicament Yurway se umple.



- Lăsați pompa de perfuzie Yurway (pompa reîncărcabilă Yurway conectată la cartușul de medicament Yurway) în suportul pompei până când umplerea este finalizată. Acest proces durează aproximativ 7 minute.
- Stația de control Yurway va afișa progresul umplerii și vă va informa în momentul în care procesul este finalizat.

- Scoateți adaptoarele pentru flacoane din cartușul de medicament Yurway.



- Deșurubați adaptoarele pentru flacoane (în sens antiorar); în flacoanele de Onerji poate exista soluție reziduală, acest lucru este normal.
- Eliminați flacoanele utilizate și adaptoarele pentru flacoane conectate în conformitate cu reglementările locale.

Pentru pașii următori consultați manualul de utilizare al sistemului de administrare Yurway.

Prepararea perfuziei cu Onerji dacă se utilizează Crono Twin ND

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de administrare a Onerji dacă se utilizează Crono Twin ND, consultați instrucțiunile de utilizare ale Crono Twin ND.

- Spălați-vă mâinile temeinic cu apă și săpun.
- Pregătiți o zonă de lucru curată, aflată pe o suprafață plană și netedă.
- Adunați componentele: 2 seringi Luer-Lock CRN Crono de 10 ml, 2 adaptoare pentru flacon, tamponi cu alcool medicinal, 2 seturi de perfuzie, 2 flacoane de Onerji, 2 comprese din tifon.
- Verificați soluția de Onerji din flacoane:
 - Răsturnați ușor fiecare flacon de Onerji de 5 ori. **Nu** agitați pentru a evita formarea bulelor.
 - Soluția trebuie să fie limpede, de culoare gălbuie, fără particule.



- Luați 2 flacoane de Onerji și scoateți capacele fără filet de culoare albastră.



- Atașați adaptoarele pentru flacoane la flacoane (faceți acest lucru pentru 2 flacoane).

- Detașați complet capacul adaptorului pentru flacon.



- Țineți flaconul ferm pe o suprafață dură; apăsați tăvița adaptorului drept pe flacon până când se aude un „clic”.



- Ridicați tăvița adaptorului pentru flacon de pe flacon ținând de marginea exterioară, printr-o mișcare în linie dreaptă.



- Conectați seringile la flacoane.

- Scoateți seringa din ambalaj.



- Înșurubați seringă în sens orar pe conectorul adaptorului pentru flacon.



- Extrageți soluția din flacoane.

- Întoarceți flaconul cu capul în jos. Împingeți pistonul în sus până când se oprește.



- Țineți vertical și retrageți pistonul pentru a extrage 6,5 ml.



- Confirmați că aveți cel puțin 6,5 ml înainte de a deconecta flaconul.

- Scoateți flacoanele din seringi

- Întoarceți flaconul cu capul în jos și deșurubați în sens antiorar pentru a scoate seringă.



- Eliminați flacoanele utilizate de Onerji și adaptoarele pentru flacoane conectate în conformitate cu reglementările locale.

Pentru pașii următori consultați instrucțiunile de utilizare ale Crono Twin ND.