

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Jedna 7,2 ml injekčná liekovka obsahuje 432 mg levodopy a 54 mg karbidopy (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml obsahuje 3 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok (infúzia).

Číry, žltkastý roztok. pH je 9,3 až 9,7 a osmolalita je približne 900 až 1 100 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Onerji je indikovaný na liečbu motorických fluktuácií u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktoré nie sú dostatočne kontrolované perorálnymi antiparkinsonikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Onerji sa podáva spolu s rannou perorálnou dávkou levodopy. Podľa potreby je možné predpísať dodatočnú perorálnu levodopu. Ak sa to vyžaduje, môžu sa súbežne užívať aj lieky iných skupín na liečbu Parkinsonovej choroby a podľa potreby sa môžu upraviť.

Maximálna odporúčaná denná dávka lieku Onerji je 720 mg liečiva levodopa a 90 mg liečiva karbidopa. Liečba liekom Onerji pozostáva z individuálne stanovenej dennej dávky podávanej počas 18 hodín, ktorá začína približne 3 hodiny pred predpokladaným časom prebudenia pacienta a z fixnej nočnej dávky podávanej počas 6 hodín.

Pokyny na začatie a titráciu liečby

- Krok 1: Celková denná ekvivalentná dávka perorálnej levodopy sa má vypočítať pomocou príslušných konverzných faktorov levodopy (tabuľka 1).
- Krok 2: Liečba liekom Onerji sa má začať plnou dávkou (720 mg levodopy) spolu s rannou dávkou perorálnej levodopy. Ak pacienti užívali pred začiatkom liečby liekom Onerji viac ako 720 mg celkovej dennej ekvivalentnej dávky perorálnej levodopy, počas dňa sa má pridať doplnková perorálna levodopa, aby sa doplnil rozdiel medzi ich celkovou dennou ekvivalentnou dávkou perorálnej levodopy a 720 mg levodopy podávanej v lieku Onerji a rannej dávke perorálnej levodopy. Ak sa súbežne s liekom Onerji podáva inhibítor katechol-O-metyltransferázy (COMT), na liečivo levodopa lieku Onerji sa má uplatniť aj multiplikačný faktor inhibítora COMT.

- Krok 3: Podľa potreby sa má dávka doplnkovej perorálnej levodopy upraviť. Ak je u pacienta potrebné znížiť celkovú dennú dávku levodopy, dávka doplnkovej perorálnej levodopy sa má pred znížením dávky lieku Onerji upraviť podľa tabuľky 2.

Výpočet celkovej dennej ekvivalentnej dávky perorálnej levodopy

Ekvivalentná denná dávka levodopy z perorálnych liekových foriem levodopy a liečba inhibítorom COMT sa má stanoviť podľa konverzných faktorov uvedených nižšie (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Výpočet ekvivalentov levodopy

Lieková forma levodopy	Multiplikačný faktor dávky
Okamžité uvoľňovanie	1
Kontrolované uvoľňovanie	0,75
Predĺžené uvoľňovanie	0,5
Ak sa používa inhibítor COMT, vynásobte sumu vypočítaných ekvivalentov levodopy:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 pre entakapón • 1,5 pre opikapón • 1,5 pre tolkapón

Optimalizácia a udržiavanie

Dennú dávku lieku Onerji predpisuje lekár podľa potrieb pacienta, pričom vyberá z 8 režimov v rozsahu od 370 mg do 720 mg (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Denná dávka levodopy z lieku Onerji

Deň – 18 hodín		Noc – 6 hodín		Celkom denne
Rýchlosť prietoku (ml/h)	Dávka levodopy (mg)	Rýchlosť prietoku (ml/h)	Dávka levodopy (mg)	Dávka levodopy (mg)
0,64	690	0,08	30	720
0,59	640	0,08	30	670
0,55	590	0,08	30	620
0,50	540	0,08	30	570
0,45	490	0,08	30	520
0,41	440	0,08	30	470
0,36	390	0,08	30	420
0,32	340	0,08	30	370

Prerušenie liečby

Vo všeobecnosti sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby alebo rýchlemu zníženiu dávky lieku Onerji bez podania alternatívnej dopaminomimetickú liečby, aby sa znížilo riziko hyperpyrexie a zmätku vyvolaných prerušením liečby.

Ak je potrebné, aby pacient ukončil liečbu liekom Onerji, dávka sa má znižovať postupne alebo má pacient prejsť na perorálnu levodopu.

Liečba liekom Onerji sa môže na krátky čas (menej ako 3 hodiny) prerušiť bez ďalších opatrení, napríklad keď sa pacient sprchuje.

Pri dlhšom prerušení liečby (trvajúcim viac ako 3 hodiny) alebo ak sa takéto prerušenie očakáva, je potrebné pacientom odporučiť, aby užívali perorálnu levodopu podľa pokynov poskytovateľa zdravotnej starostlivosti až do opätovného začatia liečby liekom Onerji.

Pre prípad prerušenia dodávky lieku Onerji sa odporúča predpísať záložný perorálny liek s levodopou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Úprava dávky sa má vykonávať s opatrnosťou u pacientov vo veku 85 rokov a starších.

Porucha funkcie obličiek/pečene

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetické vlastnosti lieku Onerji u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Dávkovanie lieku Onerji sa nastavuje individuálne titráciou na dosiahnutie optimálneho účinku (ktorý zodpovedá individuálne optimalizovaným plazmatickým expozíciám levodopy a karbidopy). Preto sú možné účinky poruchy funkcie pečene alebo obličiek na expozíciu levodopy a karbidopy nepriamo zohľadnené pri titrácii dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Onerji sa netýka pediatrickej populácie pre liečbu Parkinsonovej choroby.

Spôsob podávania

Onerji sa podáva ako kontinuálna subkutánna infúzia, 24 hodín denne pomocou pumpy na podávanie liekov.

Onerji sa má používať len s jedným z nasledujúcich systémov podávania liekov:

- Systém podávania liekov Yurway, ktorého súčasťou je nabíjateľná pumpa Yurway, sterilná jednorazová lieková náplň Yurway (zásobníky) s pripojenými adaptérami injekčných liekoviek. Systém podávania liekov Yurway sa používa so sterilnými jednorazovými infúznymi súpravami. Podrobné pokyny nájdete v *Návode na použitie systému podávania liekov Yurway*.
- Pumpa Crono Twin ND, v ktorej sa používajú sterilné jednorazové striekačky (zásobníky), adaptéry injekčných liekoviek a infúzne súpravy. Podrobné pokyny nájdete v *Návode na použitie Crono Twin ND*.

Onerji sa nemá podávať pomocou žiadnej inej pumpy na podávanie liekov. Len systémy podávania liekov Yurway a Crono Twin ND boli kvalifikované z hľadiska kompatibility s liekom Onerji. Oba systémy podávania liekov možno naprogramovať tak, aby zabezpečovali denné a nočné rýchlosti prietoku prostredníctvom dvoch miest podania infúzie pre predpísané režimy lieku Onerji u pacientov s Parkinsonovou chorobou a preukázalo sa, že fungujú rovnako.

Pred začatím používania v domácom prostredí musí lekár posúdiť, či je pacient samostatne schopný bezpečne používať systém podávania liekov Yurway alebo Crono Twin ND. Po školení musia pacienti, ktorí nie sú schopní bezpečne vykonať všetky kritické úkony, používať systémy podávania liekov s podporou školeného opatrovateľa. Systém podávania liekov Yurway alebo Crono Twin ND môžu v domácom prostredí obsluhovať len pacienti a/alebo opatrovatelia, ktorí absolvovali školenie a boli posúdení za schopných používania. Ak sa zistia ťažkosti pri používaní, má sa školenie zopakovať (pozri časť 6.6).

Odporúčané miesta podania infúzie sú brucho, boky a vonkajšie strany stehien. V prípade potreby sa môže použiť aj posterolaterálna oblasť ramena. Pri niektorých ťažko dostupných miestach podania infúzie, ako sú boky, môže byť potrebná pomoc vhodne školeného opatrovateľa.

Pacientov a (ak je to aplikovateľné) ich opatrovateľov treba poučiť, aby miesta podania infúzie denne striedali, pričom sa majú vyhnúť tomu istému miestu najmenej počas 2 týždňov, a aby oblasť podania infúzie čistili dezinfekčným prostriedkom odporúčaným zdravotníckym pracovníkom. Kanyly sa majú zavádzať najmenej 5 cm od seba a najmenej 5 cm od pupka. Treba sa vyhnúť miestam podania infúzie nad kožnými léziami (napr. uzlíky, hematóm, oblasti s erytémom alebo edémom) alebo nad kosťou, krvnými cievami, tetovaním alebo zjazveným tkanivom (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- glaukóm s uzavretým uhlom,
- súbežné podávanie neselektívnych inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) (napr. fenelzín,

- tranylcypromín),
- pacienti s významnou kognitívnou poruchou,
- ochorenia, pri ktorých sú adrenergiká kontraindikované, napr. feochromocytóm, hypertyreóza a Cushingov syndróm.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Somnolencia a epizódy náhleho nástupu spánku

Levodopa bola spájaná so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku (pozri časť 4.7). Veľmi zriedkavo bol hlásený náhly nástup spánku počas každodenných činností, v niektorých prípadoch bez povedomia alebo varovných prejavov. Pacienti musia byť o tomto riziku informovaní a poučení, aby boli počas liečby pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní (pozri časť 4.7). Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizóda náhleho nástupu spánku, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje. Okrem toho možno zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Hyperpyrexia a zmätok vyvolané prerušením liečby

V súvislosti s rýchlym znížením dávky, prerušením alebo zmenou dopaminergnej liečby bol hlásený komplex príznakov pripomínajúci neuroleptický malígny syndróm (charakterizovaný zvýšenou telesnou teplotou, svalovou rigiditou, poruchou vedomia a autonómnou nestabilitou) bez inej zjavnej etiológie (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárne ischemické príhody

Levodopa sa má podávať s opatrnosťou pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením. U pacientov s anamnézou infarktu myokardu s reziduálnou predsieňovou, nodálnou alebo komorovou arytmiou sa má počas obdobia úvodného nastavovania dávky lieku Onerji obzvlášť starostlivo sledovať srdcová funkcia.

Halucinácie, psychóza, zmätok

U pacientov užívajúcich levodopu je zvýšené riziko halucinácií a psychózy.

Halucinácie sa môžu objaviť krátko po začatí liečby levodopou a môžu reagovať na zníženie dávky levodopy.

Halucinácie môžu byť sprevádzané zmätenosťou, nespavosťou a nadmerným snívaním. Abnormálne myslenie a správanie sa môžu prejavovať jedným alebo viacerými príznakmi vrátane paranoidných myšlienok, bludov, halucinácií, zmätku, správania podobného psychotickému správaniu, dezorientácie, agresívneho správania, agitácie a delíria.

Pacienti so závažnou psychotickou poruchou alebo s anamnézou psychotickej poruchy musia byť liečení liekom Onerji s opatrnosťou z dôvodu rizika zhoršenia psychózy.

Okrem toho môžu lieky, ktoré antagonizujú účinky dopamínu a používajú sa na liečbu psychózy, zhoršiť príznaky Parkinsonovej choroby a znížiť účinnosť lieku Onerji.

Porucha kontroly impulzov, kompulzívne správanie

Pacienti môžu počas užívania jedného alebo viacerých liekov používaných na liečbu Parkinsonovej choroby, ktoré zvyšujú centrálny dopaminergný tonus, pociťovať intenzívne nutkanie k hazardnému hráčstvu, zvýšenú sexuálnu túžbu, intenzívne nutkanie míňať peniaze, záchvatové alebo kompulzívne prejedanie sa a/alebo iné intenzívne nutkanie, ako aj neschopnosť toto nutkanie kontrolovať.

V niektorých, avšak nie vo všetkých prípadoch bolo hlásené, že toto nutkanie po znížení dávky alebo po ukončení liečby týmto liekom ustúpilo. Keďže pacienti nemusia tieto prejavy rozpoznať ako

abnormálne, je dôležité, aby predpisujúci lekári cielene zisťovali u pacientov alebo ich opatrovateľov výskyt nového alebo zosilneného nutkania k hazardnému hráčstvu, sexuálneho nutkania, nekontrolovaného mŕňania, záchvatového alebo kompulzívneho prejedania sa alebo iného nutkania počas liečby liekom Onerji.

Ak sa u pacienta vyvinie takéto nutkanie, má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Onerji.

Ortostatická hypotenzia

Levodopa môže spôsobiť ortostatickú hypotenziu. Pri podávaní lieku Onerji súbežne s inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu, napr. antihypertenzíva, sa má postupovať opatrne.

Dyskinéza

Lieky obsahujúce levodopu môžu spôsobiť dyskinézu. Môže byť potrebné zníženie dávky lieku Onerji alebo ďalších liekov používaných na liečbu Parkinsonovej choroby.

Reakcie v mieste podania infúzie

Onerji je spojený s lokálnymi reakciami v mieste podania infúzie. Pacientov treba poučiť, aby denne striedali miesta podania infúzie, pričom sa majú vyhýbať podaniu do toho istého miesta najmenej 2 týždne, a aby miesto podania infúzie čistili dezinfekčným prostriedkom. Kanyly sa majú zavádzať najmenej 5 cm od seba a najmenej 5 cm od pupka. Treba sa vyhnúť miestam podania infúzie nad kožnými léziami (napr. uzlíky, hematóm, infekcia, oblasti s erytémom alebo edémom) alebo nad kosťou, krvnými cievami, tetovaním alebo zjazveným tkanivom.

Pacientov treba poučiť, aby starostlivo sledovali akékoľvek kožné zmeny v mieste podania infúzie, ktoré by mohli naznačovať možnú infekciu, ako je začervenanie spojené s pocitom tepla, opuch a bolesť, najmä ak sú spojené s horúčkou. Väčšinu reakcií infekcie v mieste podania infúzie možno zvládnuť topickými alebo perorálnymi antibiotikami a nevyžadujú prerušenie liečby liekom Onerji. V závažnejších prípadoch infekcie v mieste podania infúzie (napr. celulitída alebo absces) môže byť potrebná hospitalizácia za účelom podávania intravenózných antibiotík, drenáže abscesu a/alebo odstránenia infikovaného kožného tkaniva.

Neuropatia

Pacientov je potrebné po začatí liečby liekom Onerji klinicky sledovať kvôli výskytu neuropatie, a to hlavne pacientov s už existujúcou neuropatiou a pacientov užívajúcich ďalšie lieky alebo pacientov s ochoreniami spojenými s neuropatiou. U pacientov, u ktorých sa po začatí liečby vyvinú prejavy a príznaky neuropatie, sa majú zmerať hladiny vitamínov B6, B9 a B12 (pozri časť 4.8). V prípade zistenia nedostatku sa má zvážiť podanie doplnkov, najmä ak sú hladiny výrazne znížené.

Depresia a suicidálne správanie

Všetkých pacientov je potrebné starostlivo sledovať kvôli rozvoju depresie s tendenciami k samovražde.

Chronický glaukóm s otvoreným uhlom

Pacienti môžu byť liečení liekom Onerji s opatrnosťou za predpokladu, že vnútroočný tlak je dobre kontrolovaný a že sú počas liečby starostlivo sledované zmeny vnútroočného tlaku.

Peptická vredová choroba

Liečba levodopou môže zvýšiť riziko krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientov s anamnézou peptického vredu.

Laboratórne sledovanie

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné hodnotenie hepatálnej, hematopoetickej, kardiovaskulárnej a renálnej funkcie.

Interferencia s laboratórnymi testami

Levodopa môže pri použití testovacích prúžkov na stanovenie ketonúrie spôsobiť falošne pozitívnu reakciu na ketolátky v moči, a túto reakciu nezmení ani prevarenie vzorky moču. Použitie metódy na báze glukózooxidázy na stanovenie glukozúrie môže viesť k falošne negatívnym výsledkom. Pri interpretácii meraní katecholamínov v plaze a moči je potrebné postupovať opatrne, pretože liečba levodopou môže zvýšiť ich hladiny.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje 3 mg polysorbátu 80 v jednom ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

S liekom Onerji sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. Z generickej kombinácie levodopy/karbidopy sú známe nasledujúce interakcie.

Neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO)

Levodopa je kontraindikovaná u pacientov liečených neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (napr. fenelzín, tranylecypromín, pozri časť 4.3), pretože súbežné podávanie levodopy s neselektívnymi inhibítormi MAO môže viesť k hypertenznej kríze. Liečba týmito inhibítormi sa musí ukončiť najmenej 14 dní pred začatím liečby liekom Onerji.

Pri súbežnom podávaní lieku Onerji s nasledujúcimi liekmi je potrebné postupovať opatrne:

Selektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO)

Použitie selektívnych inhibítorov MAO-B (napr. rasagilín a selegilín) s levodopou môže byť spojené s ortostatickou hypotenziou. Pacientov užívajúcich tieto lieky je potrebné sledovať.

Inhibítory COMT (tolkapón, entakapón, opikapón)

Inhibítory COMT zvyšujú biologickú dostupnosť levodopy. Môže byť potrebná úprava dávky lieku Onerji.

Amantadín

Amantadín má s levodopou synergický účinok a môže zvýšiť výskyt udalostí poruchy funkcie obličiek a pečene súvisiacich s levodopou. Môže byť potrebná úprava dávky lieku Onerji.

Tricyklické antidepresíva

Pri súbežnom podávaní tricyklických antidepresív a levodopy boli zriedkavo hlásené nežiaduce reakcie vrátane hypertenzie a dyskinézy.

Antihypertenzíva

Súbežné použitie levodopy/karbidopy s antihypertenzívami môže spôsobiť symptomatickú posturálnu hypotenziu. Po začatí liečby alebo po zvýšení dávky lieku Onerji môže byť potrebné zníženie dávky antihypertenzív.

Antagonisty dopamínových receptorov D2 a izoniazid

Antagonisty dopamínových receptorov D2 (napr. fenotiazíny, butyrofenóny, risperidón a metoklopramid) a izoniazid môžu znížiť terapeutický účinok levodopy. U pacientov je potrebné sledovať zhoršenie príznakov Parkinsonovej choroby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití levodopy/karbidopy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s levodopou/karbidopou preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Onerji sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Levodopa a pravdepodobne metabolity levodopy sa vylučujú do ľudského mlieka. Existujú dôkazy, že počas liečby levodopou je potlačená laktácia.

Nie je známe, či sa karbidopa alebo jej metabolity vylučujú do ľudského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie karbidopy do materského mlieka.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinkoch levodopy/karbidopy alebo ich metabolitov u novorodencov/dojčiat. Dojčenie má byť počas liečby liekom Onerji ukončené.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu u potkanov, ktorým bola podávaná levodopa/karbidopa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levodopa/karbidopa má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože sa môže spájať so somnolenciou, epizódami náhleho spánku, závratom a ortostatickou hypotenziou. Preto je pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov potrebná opatrnosť. Pacienti so somnolenciou a/alebo epizódami náhleho spánku musia byť poučení, aby nevedli vozidlá ani nevykonávali činnosti (napr. obsluhu strojov), kým sa tieto opakujúce epizódy a somnolencia neupravia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri liečbe liekom Onerji boli reakcie v mieste podania infúzie vrátane uzlíkov (70,4 %), hematómu (64,9 %), bolesti (23,2 %), infekcie (19,3 %), erytému (18,4 %), odumretého tkaniva (12,9 %) a dyskinézy (11,5 %). Opatrenia na ich zmiernenie nájdete v časti 4.4.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie očakávané pri liečbe liekom Onerji, zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme ³
Infekcie a nákazy	infekcia v mieste podania infúzie ^{1, 2}			infekcia močových ciest
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				malígnny melanóm
Poruchy krvi a lymfatického systému				anémia, agranulocytóza, trombocytopenia, leukopénia
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita ¹	
Poruchy metabolizmu a výživy	nedostatok vitamínu B6 ¹	hyperhomocysteinémia, nedostatok folátu ¹ , nedostatok vitamínu B12 ¹	znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		úzkosť, halucinácie ¹ , nespavosť	abnormálne sny, zmätený stav, blud, depresia ¹ , porucha kontroly impulzov ¹ , rýchly pohyb očí, porucha správania pri spánku, porucha spánku	samovražedné myšlienky, psychotická porucha, agitácia, dezorientácia, syndróm dopamínovej dysregulácie, euforická nálada, zvýšené libido, bruxizmus, paranoja
Poruchy nervového systému	dyskinéza	závrat, bolesť hlavy, zhoršenie „Off“ periód, periférna neuropatia ^{1, 2} , tremor	akinéza, dyzestézia, syndróm hyperpyrexie s dyskinézou, dystónia, hypokinéza, parestézia, presynkopa, somnolencia, porucha chuti	kognitívna porucha, epizódy náhleho nástupu spánku, neuroleptický malígnny syndróm, ataxia, Hornerov syndróm, demencia
Poruchy oka				rozmazané videnie, diplopia, mydriáza, okulogyrická kríza, blefarospazmus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				palpitácie, poruchy srdcového rytmu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme³
Poruchy ciev		hypotenzia	ortostatická hypotenzia	hypertenzia, synkopa, tromboflebitída, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				dyspnoe, abnormálne dýchanie, dysfónia, čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť	sucho v ústach, vracanie	bolesť brucha, zápcha, hnačka, gastrointestinálne krvácanie, peptický vred, dysfágia, dyspepsia, glosodýnia, flatulencia, zmena farby slín, hypersekrecia slín
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kontaktná dermatitída	panikulitída, vyrážka	angioedém, hyperhidróza, pruritus, Schönleinova-Henochova purpura, urtikária, zmena farby potu, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť v končatine	spazmy svalov, trizmus
Poruchy obličiek a močových ciest				retencia moču, chromatúria, inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				priapizmus

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme ³
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	erytém v mieste podania infúzie ^{1,2} , odumreté tkanivo v mieste zavedenia infúzie ^{1,2} , hematóm v mieste zavedenia infúzie ^{1,2} , uzlík v mieste podania infúzie ^{1,2} , bolesť v mieste podania infúzie ^{1,2}	zmena farby v mieste podania infúzie, hemorágia v mieste zavedenia infúzie, indurácia v mieste podania infúzie, pruritus v mieste podania infúzie, reakcia v mieste podania infúzie (nešpecifikovaná), opuch v mieste podania infúzie ^{1,2} , vezikuly v mieste zavedenia infúzie, skrátaná terapeutická odpoveď	asténia, diskomfort, iné reakcie v mieste podania infúzie ¹ , periférny edém ¹ , pyrexia	únava, malátnosť, narušenie chôdze, bolesť na hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				priberanie, strata hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		pád	abrázia kože	
Problémy spojené s liekom			unikanie lieku na kožu, ktoré môže spôsobiť lokálnu reakciu	

¹ Skupinové termíny, ktoré zahŕňajú úzko súvisiace preferované termíny.

² Pozri opis vybraných nežiaducich reakcií.

³ Tieto nežiaduce reakcie neboli hlásené s liekom Onerji, ale očakávajú sa pri perorálnej levodope.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania infúzie

Najčastejšie nežiaduce reakcie spojené s liekom Onerji boli reakcie v mieste podania infúzie (88,8 % pacientov pri priemernej dĺžke expozície liečbe 1,6 roka) vrátane uzlíkov, hematómu, bolesti, infekcie, erytému, odumretého tkaniva a opuchu. Väčšina reakcií v mieste podania infúzie bola miernej závažnosti, neboli závažné a pacienti ich dokázali zvládnuť sami. Infekcie v mieste podania infúzie boli hlásené u 19,3 % pacientov a vo väčšine prípadov ustúpili po liečbe topickými alebo perorálnymi antibiotikami, zatiaľ čo niektoré prípady si vyžadovali intravenózne antibiotiká a/alebo incíziu a drenáž. Opatrenia na ich zmiernenie nájdete v časti 4.4.

Dyskinéza

Dyskinéza bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 11,5 % pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených liekom Onerji. Väčšina udalostí dyskinézy bola miernej alebo strednej závažnosti a ustúpila spontánne alebo po znížení dávky levodopy. Z dôvodu dyskinézy bola liečba ukončená u 1 % pacientov.

Neuropatia

V klinických štúdiách sa u 3 % pacientov s Parkinsonovou chorobou liečených liekom Onerji rozvinula periférna neuropatia (pozri časť 4.4). Všetky prípady boli klasifikované ako subakútne alebo chronické a 84 % udalostí bolo miernej alebo strednej závažnosti. Neuropatia bola najčastejšie charakterizovaná ako senzorická alebo senzomotorická. Väčšina prípadov bola hlásená v súvislosti s nízkymi hladinami vitamínu B (78 % prípadov, 61 %, 39 % a 17 % s nízkymi hladinami vitamínov B6, B9 alebo B12, v uvedenom poradí) a s vysokou dennou dávkou levodopy. Z dôvodu neuropatie bola liečba ukončená u 0,7 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania liekom Onerji sa má infúzia zastaviť a pumpa na podávanie lieku sa má odpojiť.

Liečba predávkovania je vo všeobecnosti rovnaká ako pri predávkovaní levodopou. Pyridoxín nie je účinný na zvrátenie účinkov levodopy/karbidopy.

Pacientov je potrebné sledovať a poskytnúť im podpornú liečbu. Má sa použiť elektrokardiografické sledovanie a pacient má byť starostlivo sledovaný na rozvoj srdcových arytmií. V prípade potreby sa má podať vhodná antiarytmická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, dopa a jej deriváty, ATC kód: N04BA02.

Mechanizmus účinku

Levodopa

Levodopa, metabolický prekursor dopamínu, prechádza hematoencefalickou bariérou a v mozgu sa premieňa na dopamín. Predpokladá sa, že práve tento mechanizmus je zodpovedný za liečbu príznakov Parkinsonovej choroby levodopou.

Karbidopa

Levodopa sa v extracerebrálnych tkanivách rýchlo dekarboxyluje na dopamín, takže len malá časť podanej dávky je v nezmenenej forme transportovaná do centrálného nervového systému. Karbidopa je inhibítor dekarboxylázy. Keďže jej aktivita inhibície dekarboxylázy je obmedzená na extracerebrálne tkanivá, podávanie karbidopy spolu s levodopou zvyšuje množstvo levodopy dostupnej pre mozog. Pridanie karbidopy k levodope znižuje periférne účinky (napr. nevoľnosť a vracanie) spôsobené dekarboxyláciou levodopy, karbidopa však neznižuje nežiaduce reakcie spôsobené centrálnymi účinkami levodopy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť lieku Onerji sa skúmala v klinickom skúšaní uskutočnenom u pacientov s Parkinsonovou chorobou s motorickými fluktuáciami, ktoré už nebolo možné ďalej zlepšiť úpravou antiparkinsoník.

Toto skúšanie pozostávalo z nasledujúcich, po sebe idúcich období:

- (a) 4 až 6-týždňové otvorené obdobie nastavenia liečby s perorálnou levodopou/karbidopou

- s okamžitým uvoľňovaním,
- (b) 4 až 6-týždňové otvorené obdobie zmeny na liek Onerji doplnené perorálnou levodopou/karbidopou s okamžitým uvoľňovaním,
 - (c) 12-týždňové randomizované, dvojito zaslepené, dvojito zatienené („*double-dummy*“), aktívne kontrolované skúšanie s paralelnými skupinami (udržiavacie obdobie).

Pacienti (s modifikovanou Hoehnovou a Yahrovou škálou ≤ 3 v stave „On“) boli vhodní na účasť na skúšaní, ak mali pri súčasnej liečbe priemerne aspoň 2,5 hodiny času „Off“ denne, s minimálne 4 dávkami/deň levodopy/inhibítora dekarboxylázy dopamínu (alebo minimálne 3 dávkami/deň levodopy/inhibítora dekarboxylázy dopamínu s predĺženým uvoľňovaním) a minimálnou dávkou levodopy zodpovedajúcou 400 mg/deň. Súbežná liečba agonistami dopamínu, selektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy-B, amantadínom a anticholinergikami bola povolená za predpokladu, že dávky boli stabilné pred zaradením do štúdie.

Počas štúdie nebolo povolené pacientom podávať záchranú liečbu levodopou ani inhibítory katechol-O-metyltransferázou.

Do štúdie bolo zaradených 381 pacientov. Z toho bolo 259 pacientov randomizovaných (1:1) na podávanie perorálnej karbidopy/levodopy s okamžitým uvoľňovaním ($n = 131$) alebo lieku Onerji ($n = 128$), v dávkach stanovených počas období nastavenia a zmeny liečby, s aspoň jednou dávkou perorálnej karbidopy/levodopy s okamžitým uvoľňovaním podávanou ráno. Roztok Onerji alebo placebo sa podávali subkutánne, kontinuálne počas 24 hodín pomocou systému pumpy na podávanie lieku.

U 259 randomizovaných pacientov (63,7 % mužov) boli pri zaradení priemerný vek (63,5 roka, so 44,8 % pacientov vo veku 65 rokov alebo starších), priemerné trvanie Parkinsonovej choroby (9,6 roka), priemerné trvanie motorických fluktuácií (4,5 roka), priemerný denný čas „On“ bez obťažujúcej dyskinézy (9,4 hodiny) a priemerný denný čas „Off“ (6,07 hodiny) rozdelené podobne medzi liečebné skupiny.

Pri randomizácii (východiskový stav) bola priemerná (štandardná odchýlka) celková denná dávka levodopy 1 237 (447) mg u pacientov randomizovaných na podávanie lieku Onerji (vrátane doplnkovej karbidopy/levodopy s okamžitým uvoľňovaním) a 1 065 (409) mg u pacientov randomizovaných na podávanie perorálnej karbidopy/levodopy s okamžitým uvoľňovaním.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v skúšaní bola priemerná zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa celkového priemerného denného času „On“ bez obťažujúcej dyskinézy na základe denníka Parkinsonovej choroby, normalizovaná na 16-hodinové obdobie bdlosti. V skupine s liekom Onerji bola preukázaná vyššia účinnosť v primárnom koncovom ukazovateli v porovnaní so skupinou s perorálnou levodopou/karbidopou s okamžitým uvoľňovaním (1,72 hodiny, $p < 0,0001$). Medzi skupinami bol tiež zistený štatisticky významný rozdiel v priemernej zmene času „Off“ (kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ) v prospech skupiny s liekom Onerji v porovnaní so skupinou s levodopou/karbidopou s okamžitým uvoľňovaním (-1,4 hodiny, $p < 0,0001$) (tabuľka 4, obrázok 1).

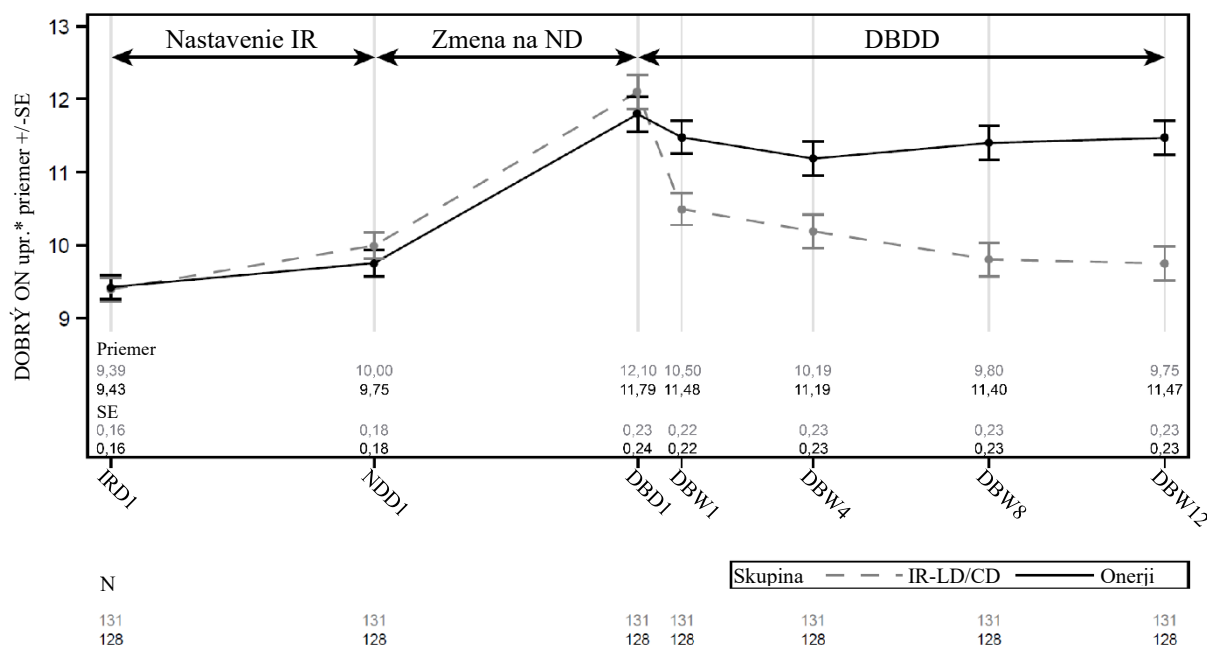
Tabuľka 4 Zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa času „On“ bez obťažujúcej dyskinézy a času „Off“

Liečebná skupina	Východisková priemerná hodnota	Priemerná zmena najmenších štvorcov (<i>Least Square, LS</i>) od východiskovej hodnoty do 12. týždňa	Liečebný účinok (rozdiel)
Čas „On“ bez obťažujúcej dyskinézy (hodiny)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• levodopa/karbidopa s okamžitým uvoľňovaním	12,10	-2,20	
Čas „Off“ (hodiny)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• levodopa/karbidopa s okamžitým uvoľňovaním	3,38	1,90	

^a Hodnota $p < 0,0001$

Priemerná zmena najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty na základe analýzy kovariancie

Obrázok 1 Primárna analýza – skutočné hodnoty (súbor ITT) priemerov najmenších štvorcov (štandardná chyba) podľa návštev normalizovaného času „ON“ bez dyskinézy (hodiny)



Upr: upravená hodnota (priemery najmenších štvorcov), DBD1: 1. deň dvojito zaslepeného obdobia (*Double-Blind period Day 1*), DBDD: dvojito zaslepené, dvojito zatienené (*Double-Blind, Double-Dummy*), DBW1/4/8/12: 1./4./8./12. týždeň dvojito zaslepeného obdobia (*Double-Blind period Week1/4/8/12*), IR: s okamžitým uvoľňovaním (*Immediate-Release*), IRD1: 1. deň otvoreného obdobia nastavenia levodopy/karbidopy s okamžitým uvoľňovaním (*Immediate-Release Levodopa/Carbidopa open label Adjustment Period Day 1*, IR-LD/CD), ND: Onerji, NDD1: 1. deň otvoreného obdobia zmeny na liek Onerji (*Onerji open label Conversion Period Day 1*), SE: štandardná chyba (*Standard Error*).

Analýza skutočných hodnôt pri každej návšteve po začatí štúdie sa vykonala samostatne a podobne ako primárna analýza s použitím analýzy kovariancie (ANCOVA) pomocou postupu GLM v programe SAS® po viacnásobnej imputácii za predpokladu, že údaje chýbajú náhodne (*Missing At Random, MAR*).

Štatistický význam sa dosiahol aj pre ďalšie sekundárne koncové ukazovatele podľa vopred definovanej hierarchie použitím metódy fixnej sekvencie (tabuľka 5).

Tabuľka 5 Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele

Liečebná skupina	Východisková priemerná hodnota	Priemerná zmena najmenších štvorcov (LS) od východiskovej hodnoty do 12. týždňa ^a	Liečebný účinok (rozdiel)
MDS-UPDRS časť II M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• levodopa/karbidopa s okamžitým uvoľňovaním	13,53	2,75	
		Podiely zlepšenia určené metódou najmenších štvorcov (LS)^d	Pomer šanci
Pacientov globálny dojem o zmene (<i>Patient Global Impression of Change, PGIC</i>)			5,31 ^c
• Onerji	NA	0,70	
• levodopa/karbidopa s okamžitým uvoľňovaním	NA	0,31	
Lekárov globálny dojem o zlepšení (<i>Clinician Global Impression of Improvement, CGI-I</i>)			7,23 ^c
• Onerji	NA	0,77	
• levodopa/karbidopa s okamžitým uvoľňovaním	NA	0,31	

^a Priemerná zmena najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty na základe analýzy kovariancie

^b Unifikovaná stupnica hodnotenia Parkinsonovej choroby spoločnosti pre pohybové poruchy (*Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS*) časť II Motorické aspekty zážitkov každodenného života (*Motor Aspects of Experiences of Daily Living, M-EDL*)

^c Hodnota $p < 0,0001$

^d Podiely určené metódou najmenších štvorcov na základe generalizovaného lineárneho zmiešaného modelu (GLIMMIX)

Elektrofyziológia srdca

V rámci klinického vývojového programu lieku Onerji, vrátane dôkladnej štúdie QT (TQT) s karbidopou, sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na elektrokardiografické parametre.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Onerji vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu Parkinsonovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

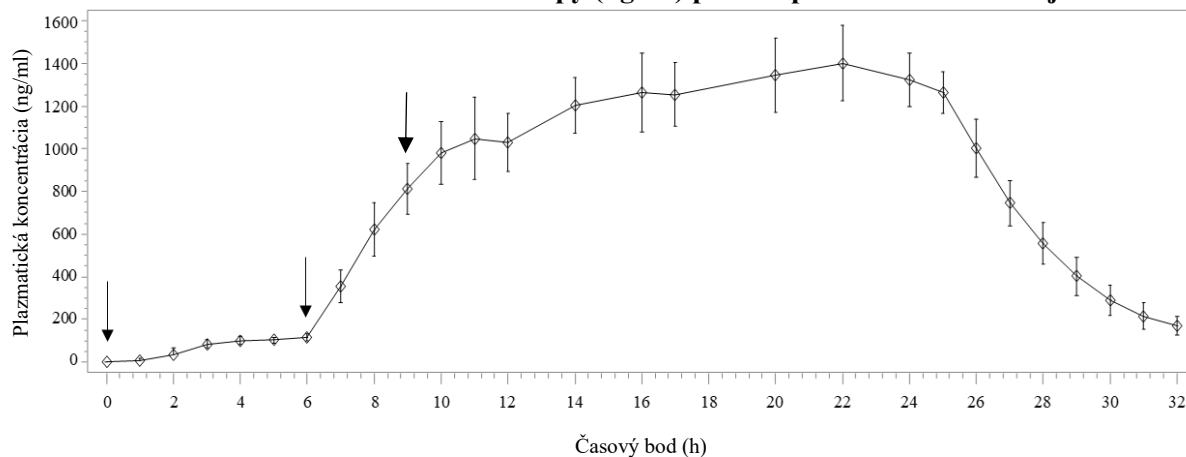
Absorpcia

Onerji je roztok levodopy/karbidopy v pomere 8:1, ktorý sa podáva priamo do subkutánneho priestoru.

Po podaní lieku Onerji zdravým dobrovoľníkom sa dosiahol takmer rovnovážny stav plazmatických hladín približne 2 hodiny po očakávanom čase prebudenia (pozri časť 4.2) a tieto hladiny sa udržiavali počas dennej infúzie.

Na obrázku 2 nižšie je zobrazená expozícia levodopy po 24-hodinovom podávaní lieku Onerji.

Obrázok 2 Plazmatické koncentrácie levodopy (ng/ml) po 24 h podávaní lieku Onerji



Dávka lieku Onerji: 720/90 mg levodopy/karbidopy podávaná infúziou počas 24 h pri rýchlosti 0,08 ml/h od 0. do 6. h a 0,64 ml/h od 6. do 24. h.

Šípka pri $t = 0$ označuje začiatok nočnej rýchlosti infúzie, šípka pri $t = 6$ označuje začiatok dennej rýchlosti infúzie, ktorú je možné upraviť podľa očakávaného času prebudenia, šípka pri $t = 9$ označuje očakávaný čas prebudenia (pozri časť 4.2).

Odhadovaná biologická dostupnosť levodopy z lieku Onerji v porovnaní s perorálnymi tabletami s okamžitým uvoľňovaním levodopy/karbidopy je 1,3-násobne vyššia.

Odhadovaná biologická dostupnosť karbidopy z lieku Onerji v porovnaní s perorálnymi tabletami s okamžitým uvoľňovaním levodopy/karbidopy je 5,7-násobne vyššia.

Absorpcia levodopy a karbidopy z lieku Onerji nie je ovplyvnená miestom podania infúzie.

Distribúcia

Približne 10 až 30 % levodopy je viazaných na plazmatické proteíny. Levodopa sa do mozgu transportuje prostredníctvom transportného mechanizmu pre veľké neutrálne aminokyseliny.

Približne 36 % karbidopy je viazaných na plazmatické proteíny. Karbidopa neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Biotransformácia

Levodopa podlieha metabolizmu prostredníctvom 4 dráh: 2 hlavnými dráhami sú dekarboxylácia dopa-dekarboxylázou na dopamín, ktorý môže byť ďalej metabolizovaný na kyselinu 3,4-dihydroxyfenylactovú a kyselinu homovanilovú, a v menšej miere 3-O-metylácia katechol-O-metyltransferázou (COMT) na 3-O-metyl-dopu. Ďalšie metabolické dráhy zahŕňajú transamináciu tyrozinaminotransferázou a oxidáciu tyrozinázou alebo inými oxidantmi.

Karbidopa sa metabolizuje na 3 hlavné metabolity (kyselina 2-metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropiónová, kyselina 2-metyl-3,4-dihydroxyfenylpropiónová a kyselina 3-hydroxy- α -metyl-fenylpropiónová). Tieto 3 metabolity sa primárne eliminujú močom buď nezmenené, alebo ako glukuronidové konjugáty. Nezmenená karbidopa tvorí približne 30 % celkového vylučovania močom.

Eliminácia

Plazmatický polčas eliminácie levodopy pochádzajúcej z lieku Onerji je približne 2,3 hodiny. Plazmatický polčas eliminácie karbidopy pochádzajúcej z lieku Onerji je približne 2,7 hodiny.

Linearita

Liek Onerji vykazuje farmakokinetické vlastnosti úmerné dávke pre levodopu aj karbidopu pri expozíciách zodpovedajúcich schválenému dávkovaciemu rozsahu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vplyv veku na farmakokinetické vlastnosti levodopy a karbidopy po infúzii lieku Onerji nebol špecificky hodnotený. V populačnej farmakokinetickej analýze (vekový rozsah 20-84 rokov) sa nepozorovali žiadne trendy s ohľadom na vek pre levodopu ani karbidopu. Úprava dávky sa má vykonávať s opatnosťou u pacientov vo veku 85 rokov a starších.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Farmakokinetické vlastnosti lieku Onerji u osôb s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene neboli stanovené. Levodopa a karbidopa sa primárne eliminujú nerenálnymi cestami. Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy môže klírens kreatinínu ovplyvniť elimináciu karbidopy, avšak pre klírens kreatinínu nad 30 ml/min sa rozsah tohto účinku nepovažuje za klinicky významný. Úprava dávky sa má vykonávať s opatnosťou u pacientov so závažným poškodením obličiek alebo pečene.

Telesná hmotnosť

Vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetické vlastnosti levodopy po infúzii lieku Onerji nebol špecificky hodnotený. Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy (rozsah hmotnosti 43-136 kg) môže telesná hmotnosť ovplyvniť objem distribúcie a tým expozíciu levodopy aj karbidopy. Keďže dávky sú nastavené individuálne podľa klinickej odpovede, nie je potrebná žiadna úprava na základe telesnej hmotnosti.

Pohlavie alebo rasa

Vplyv pohlavia na farmakokinetické vlastnosti po infúzii lieku Onerji nebol špecificky hodnotený. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol klírens levodopy u žien o 13 % nižší než u mužov.

Po podaní lieku Onerji boli expozície karbidopy a levodopy u Japoncov porovnateľné s hodnotami u osôb Kaukazského pôvodu.

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia ani rasy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách reprodukčnej toxicity spôsobili levodopa aj kombinácia levodopy/karbidopy viscerálne a skeletálne malformácie u králikov.

Účinky pozorované v štúdiu toxicity po opakovanom podávaní u mini prasiat, uskutočnenej s liekovou formou Onerji podávanou subkutánnou infúziou, boli obmedzené len na reakcie v miestach podania infúzie. V tejto štúdiu boli pri maximálnej testovanej dávke systémové expozície levodopy a karbidopy približne 6-8- a 1,5-násobne vyššie, v uvedenom poradí, než expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

arginín
kyselina askorbová (E 300)
acetylcysteín

polysorbát 80 (E 433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalni sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po otvorení

Použite ihneď. Liek sa má použiť do 24 hodín (doba infúzie).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v mrazničke (-25 °C až -15 °C).
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Onerji sa musí pred použitím rozmraziť. Nepoužívajte Onerji najmenej 5 hodín po vybratí z mrazničky.

Dátum použiteľnosti 45 dní po dátume rozmrazenia sa má zaznamenať na určené miesto na škatuli.

Po rozmrazení: uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke ani opakovane nezmrazujte. Použite do 45 dní (dátum použiteľnosti na pôvodnom obale).

Nepoužívajte Onerji po uplynutí dátumu použiteľnosti a/alebo dátumu expirácie.

Na podanie dennej dávky zo škatule vyberte len 2 injekčné liekovky naraz.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou a plastovým odklápacím viečkom kráľovskej modrej farby s hliníkovým tesnením.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 7,2 ml infúzneho roztoku.

Veľkosť balenia: 30 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Injekčné liekovky Onerji sú určené len na jednorazové použitie.
- Denná dávka na infúziu sa má pripraviť bezprostredne pred podaním, aby sa zaistilo, že čas medzi začatím prípravy a ukončením denného podávania neprekročí 25 hodín.
- Nesmú sa používať poškodené časti, alebo ak je poškodený obal. Bezpečne zlikvidujte a použite nové balenie.
- Onerji sa smie použiť len ak je farba roztoku žltkastá.
- Onerji sa nesmie použiť, ak roztok nie je číry alebo ak obsahuje častice, a/alebo ak je roztok hnedý.
- Ak roztok obsahuje bublinky, pred pokračovaním odstraňovania modrého viečka z injekčnej liekovky počkajte, kým nezmiznú.

- Modré viečko z injekčnej liekovky Onerji neodstraňujte zubami.
- Nedotýkajte sa sivej gumovej zátky na vrchu injekčnej liekovky Onerji, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie.
- Ak sa Onerji vyleje, musí sa ihneď utrieť, aby sa zabránilo náhodnému kontaktu s kožou a očami.
- Zásobník (lieková náplň Yurway v prípade použitia systému podávania liekov Yurway alebo striekačka v prípade použitia pumpy Crono Twin ND) sa má vymeniť, ak sa naňho vyleje Onerji.
- Injekčná liekovka a adaptér injekčnej liekovky sa majú po prenose lieku do zásobníka zlikvidovať.
- Všetok zvyšný liek v zásobníkoch na konci dennej infúzie sa musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Onerji sa podáva subkutánne a môže sa používať len s jedným z nasledujúcich systémov podávania liekov:

- **Systém podávania liekov Yurway**, ktorý zahŕňa nabíjateľnú pumpu Yurway, sterilnú jednorazovú liekovú náplň Yurway (zásobníky) pre roztok lieku Onerji s pripojenými adaptéromi injekčných liekoviek. Používa sa so sterilnými, jednorazovými infúznymi súpravami. Pri používaní systému podávania liekov Yurway nájdete podrobné pokyny v *Návode na použitie systému podávania liekov Yurway*.
- **Pumpa Crono Twin ND**, v ktorej sa používajú sterilné jednorazové striekačky (zásobníky), adaptéry injekčných liekoviek a infúzne súpravy. Pri používaní Crono Twin ND nájdete podrobné pokyny v *Návode na použitie Crono Twin ND*.

Pred začatím používania systému podávania liekov Yurway alebo Crono Twin ND a podľa potreby aj potom, je potrebné poskytnúť pacientovi a opatrovateľovi (ak je to aplikovateľné) vhodné školenie. Infúzne pumpy môžu používať len pacienti a opatrovatelia, ktorí boli školení a uznaní za schopných.

Prehľad o tom, ako pripraviť infúziu lieku Onerji na podanie, je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tanabe Pharma GmbH
 Schiessstrasse 47
 40549 Duesseldorf
 Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2026/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Pred uvedením lieku Onerji® na trh sa musí v každom členskom štáte in spoločnosť Tanabe Pharma GmbH dohodnúť o obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek iných aspektoch programu s národným kompetentným úradom. Edukačný program je zameraný na minimalizáciu rizika reakcií v mieste podania infúzie súvisiacich s liečbou liekom Onerji®, na zvýšenie povedomia a na vzdelávanie pacientov (a/alebo ich opatrovateľov) o opatreniach, ktoré majú prijať na zmiernenie tohto rizika.

Spoločnosť Tanabe Pharma GmbH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde je Onerji® uvedený na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí majú liek Onerji® predpisovať, prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku a aby ho poskytli svojim pacientom:

- Informačný balík pre pacienta

Informačný balík informácií pre pacienta pozostáva z písomnej informácie pre používateľa, návodu na použitie dodávaného so systémom na podávanie lieku, v ktorom sú uvedené pokyny na používanie

a správnu manipuláciu s infúznou pumpou (systém na podávanie lieku Yurway alebo pumpa Crono Twin ND) a z príručky pre pacienta/opatrovateľa.

Príručka pre pacienta bude obsahovať tieto kľúčové prvky:

Príručka pre pacienta bude obsahovať tieto kľúčové prvky:

- opis reakcií v mieste podania infúzie vrátane príznakov, ktoré môžu byť prejavmi zápalu alebo infekcie,
- informácie o tom, ako minimalizovať bezpečnostné riziko reakcií v mieste podania infúzie, vrátane zabezpečenia každodennej zmeny miesta subkutánnej infúzie a jeho systematickej rotácie tak, aby sa rovnaké miesto nepoužilo opakovane aspoň 2 týždne,
- opatrenia, ktoré je potrebné prijať, ak sa u pacienta vyskytne reakcia v mieste podania infúzie,
- odkaz na písomnú informáciu pre používateľa a/alebo návod na použitie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 60 mg levodopy a 7,5 mg karbidopy (ako monohydrát).
Jedna 7,2 ml injekčná liekovka obsahuje 432 mg levodopy a 54 mg karbidopy.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: arginín, kyselina askorbová (E 300), acetylcysteín, polysorbát 80 (E 433), voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
30 injekčných liekoviek
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v mrazničke pri teplote $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Po rozmrazení: Uchovávejte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávejte v chladničke ani opakovane nezmrazujte.

Použiť do: (Maximálne 45 dní. Prečiarknite pôvodný dátum expirácie.)

Uchovávejte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2026/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onerji

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infúzia
levodopa/karbidopa
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Onerji a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Onerji
3. Ako používať Onerji
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onerji
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na prípravu infúzie lieku Onerji na podanie

1. Čo je Onerji a na čo sa používa

Onerji obsahuje liečivá levodopu a karbidopu, ktoré patria do skupiny liekov nazývaných antiparkinsoniká.

Onerji sa používa na liečbu striedavých zmien schopnosti pohybovať sa (motorické fluktuácie) u dospelých s pokročilou Parkinsonovou chorobou, keď tieto príznaky nemožno dostatočne kontrolovať inými liekmi užívanými ústami. Parkinsonova choroba je postupujúce ochorenie nervového systému spôsobujúce tras, stuhnutosť, spomalené pohyby a problémy s udržiavaním rovnováhy.

U ľudí s Parkinsonovou chorobou začnú bunky v mozgu vyrábajúce chemickú látku prenášajúcu signály známu ako dopamín odumierať, čo spôsobuje znižovanie množstva dopamínu v mozgu. Liečivo v lieku Onerji, levodopa, zvyšuje množstvo dopamínu vo vašom tele, pretože telo premieňa levodopu na dopamín. To pomáha znižovať príznaky Parkinsonovej choroby. Druhé liečivo v lieku Onerji, karbidopa, pomáha levodope lepšie účinkovať tak, že zastavuje jej príliš skorý rozpad v tele, takže sa do mozgu dostane viac látky. To tiež znižuje vedľajšie účinky, čo umožňuje účinnejšie využitie levodopy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Onerji

Nepoužívajte Onerji

- ak ste alergický na levodopu, karbidopu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte glaukóm s uzavretým uhlom, poškodenie nervu v oku spôsobené rýchlym zvýšením tlaku vo vnútri oka, pretože nemôže odtekať tekutina,
- ak súčasne užívate lieky na liečbu depresie nazývané neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO), ako je fenelzín, tranilcypromín,
- ak máte významné ťažkosti s jasným myslením a pamäťou (kognitívna porucha),
- ak máte nádor nadobličiek (feochromocytóm),

- ak máte hormonálne problémy ako je nadbytok kortizolu (Cushingov syndróm) alebo príliš vysoké hladiny hormónov štítnej žľazy (hypertyreóza).

Nepoužívajte Onerji, ak máte niektorý z vyššie uvedených stavov. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať alebo počas používania lieku Onerji, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa vás týka jedna alebo viacero z nasledujúcich podmienok:

- mali ste srdcový záchvat, upchaté krvné cievy v srdci alebo akékoľvek iné problémy so srdcom vrátane nepravidelného srdcového rytmu,
- máte glaukóm s otvoreným uhlom, poruchu oka, pri ktorej zvýšený tlak vo vnútri oka postupne ničí očný nerv. Budú u vás potrebné pravidelné kontroly tlaku vo vašom oku.
- máte žalúdočný vred,
- vidíte, počujete alebo cítite veci, ktoré neexistujú (halucinácie), čo môže viesť k zmätku, problémom so spánkom (nespavosť) a živým snom alebo máte nezvyčajné myšlienky a správanie ako je paranoja, zmätok, agresívne správanie alebo nepokoj,
- máte depresiu s myšlienkami na samovraždu,
- máte nutkanie alebo silné túžby správať sa spôsobom, ktorý je pre vás nezvyčajný, alebo nedokážete odolať impulzu, nutkaniu či pokušeniu vykonávať určité činnosti, ktoré môžu uškodiť vám alebo iným. Takéto správanie sa nazýva porucha kontroly impulzov a môže zahŕňať závislosť na hazardnom hráčstve, nadmerné jedenie alebo míňanie peňazí, nezvyčajne vysokú sexuálnu túžbu alebo zvýšené sexuálne myšlienky či pocity.
- máte pocit závratu alebo točenia hlavy pri vstávaní alebo sadaní si z ľahu z dôvodu poklesu krvného tlaku (ortostatická hypotenzia),
- ste veľmi ospalý alebo počas denných aktivít náhle zaspíte,
- máte mimovoľné a nekontrolovateľné pohyby končatín, chrbta, krku alebo brady, alebo zvýšenú stuhnutosť či spomalenie pohybov (dyskinéza),
- máte slabosť, bolesť, necitlivosť alebo stratu citlivosti v prstoch rúk alebo chodidiel (polyneuropatia). Váš lekár vás vyšetří na tieto prejavy a príznaky pred začatím liečby liekom Onerji a pravidelne potom. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nervové poruchy.
- vyvinú sa u vás zmeny na mieste, do ktorého vám podali infúziu lieku Onerji. To zahŕňa začervenanie, teplo, opuch alebo bolesť naznačujúce infekciu, najmä ak je spojená s horúčkou.

Neprestaňte používať liek Onerji, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Náhle ukončenie liečby alebo rýchle zníženie dávky lieku Onerji môže spôsobiť závažný problém hyperpyrexii a zmätok vyvolané prerušením liečby. Tento stav je charakterizovaný horúčkou, svalovou stuhnutosťou, zrýchleným dýchaním, nadmerným potením a zmenami vedomia.

Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly funkcie pečene, obličiek, srdca, krvi a krvného obehu u lekára.

Onerji môže ovplyvniť niektoré hodnoty testov vrátane meraní krvi a moču.

Deti a dospelí

Onerji sa nemá používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Onerji

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať:

- lieky na liečbu depresie nazývané neselektívne inhibitory monoaminoxidázy (MAO) ako je fenzalín, tranilcypromín. Nepoužívajte Onerji ak používate tieto lieky. Liečba týmito liekmi sa musí ukončiť aspoň dva týždne pred začatím používania lieku Onerji.

Taktiež povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak používate:

- lieky na liečbu depresie nazývané tricyklické antidepresíva ako sú trimipramín alebo

- amitriptylín,
- lieky na liečbu Parkinsonovej choroby nazývané:
 - selektívne inhibítory MAO-B ako je rasagilín a selegilín,
 - inhibítory COMT (katechol-O-metyltransferázy) ako je entakapón, opikapón, tolkapón,
 - amantadín,
 - lieky na liečbu vysokého krvného tlaku,
 - lieky na liečbu duševných porúch alebo porúch úzkosti ako sú fenotiazíny, butyrofenóny alebo risperidón,
 - lieky proti nevoľnosti alebo vracaniu, hlavne metoklopramid,
 - izoniazid, liek na liečbu tuberkulózy.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať Onerji.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa použitia liekov obsahujúcich levodopu a karbidopu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách však ukázali, že môže poškodiť nenarodené dieťa. Onerji sa neodporúča používať počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dojčenie sa počas liečby liekom Onerji neodporúča.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Onerji môže mať veľký vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo používať nástroje/obsluhovať stroje. Je to preto, že Onerji môže u vás spôsobiť silnú ospalosť alebo môžete náhle upadnúť do spánku (ataky spánku). Onerji môže u vás spôsobiť zníženie krvného tlaku, čo môže viesť k pocitu točenia hlavy alebo závratu. Nevedzte vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje až kým si nebudete istý, ako na vás Onerji pôsobí.

Nevedzte vozidlá ani nepoužívajte nástroje alebo stroje, až kým sa nebudete cítiť úplne bdely alebo kým už nebudete pociťovať točenie hlavy alebo závrat.

Onerji obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 3 mg polysorbátu 80 v jednom ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Onerji

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak máte nejaké otázky, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Prestaňte používať lieky na liečbu depresie nazývané neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO) ako je fenelzín a tranlycypromín aspoň dva týždne predtým, ako začnete používať Onerji.

Pred použitím v domácom prostredí budete vy a váš opatrovatel' (ak sa vás to týka) školení, ako bezpečne zaobchádzať s liekom Onerji a pumpou na podávanie lieku. Vy a váš opatrovatel' môžete používať infúzne pumpy len po školení a uznaní za schopných ich používania. Ak sa zistia ťažkosti pri používaní, má sa školenie zopakovať.

Pred použitím lieku Onerji si prečítajte návod na použitie infúznej pumpy uvedený v časti 7.

Pri používaní systému podávania liekov Yurway si tiež prečítajte podrobné pokyny v návode na použitie systému podávania liekov Yurway.

Pri používaní Crono Twin ND si tiež prečítajte podrobné pokyny v návode na použitie Crono Twin ND.

Pri používaní lieku Onerji vždy dodržiavajte sterilné postupy, každý deň meňte miesto podania infúzie a používajte nové infúzne súpravy. Vyhnite sa miestam podania infúzie nad kožnými léziami ako sú uzlíky, modriny, oblasti so začervenaním alebo opuchom, nad kosťou, krvnými cievami, tetovaním alebo zjazveným tkanivom.

Koľko lieku máte používať

Vždy používajte tento liek tak, ako vám povedal váš lekár. Váš lekár rozhodne, koľko lieku Onerji budete používať a podľa potreby upraví ďalšie lieky. Dennú dávku levodopy v lieku Onerji vám predpíše váš lekár podľa vašich potrieb, pričom vyberie z 8 režimov v rozsahu od 370 mg do 720 mg. Onerji sa podáva s rannou dávkou levodopy užívanej ústami (perorálne).

Ak užívate inhibítory COMT, váš lekár môže upraviť dávku lieku Onerji.

Ako sa Onerji podáva

Onerji sa podáva ako infúzia pod kožu (subkutánne) na bruchu, bokoch (oblasti na stranách tela medzi spodnými rebrami a bedrami) alebo vonkajších stranách stehien. Ak je to potrebné, môžete použiť aj zadnú vonkajšiu časť ramena.

Infúzia sa podáva pomocou pumpy (systém podávania liekov Yurway alebo Crono Twin ND). Onerji sa podáva nepretržite pumpou počas 24 hodín v každom cykle.

Používajte rôzne miesta podania infúzie každý deň a to isté miesto nepoužite znovu aspoň 2 týždne. Oblasť podania infúzie očistite dezinfekčným prostriedkom, ako vám odporučí váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Vyhnite sa miestam podania infúzie nad kožnými léziami (napr. hrčky, začervenanie alebo opuch) alebo nad kosťou, krvnými cievami, tetovaním alebo zjazveným tkanivom (pozri časť 7).

Zaveďte tenké hadičky, ktoré sú pripojené k infúznymi pumpám a umožňujú lieku tiecť do tela (kanyly) najmenej 5 cm od seba a najmenej 5 cm od pupka.

Ak zabudnete použiť Onerji

Ak zabudnete použiť Onerji, spustíte vašu pumpu s normálnou dávkou čo najskôr.

Ak prestanete používať Onerji

Neprestávajú používať Onerji natrvalo, ak vám tak nepovie váš lekár. Náhle ukončenie podávania lieku Onerji môže spôsobiť závažný problém nazývaný hyperpyrexia a zmätok vyvolané prerušením liečby (pozri tiež Upozornenia a opatrenia).

Liečba liekom Onerji sa môže na prerušiť krátky čas, napríklad keď sa sprchujete. Pri prerušení liečby dlhšom ako 3 hodiny užívajte liek s levodopou užívaný ústami podľa pokynov vášho lekára, až kým sa znovu nezačne liečba liekom Onerji.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte používať Onerji a okamžite povedzte svojmu lekárovi ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- opuch tváre, jazyka alebo hrdla, ktorý sťažuje prehĺtanie alebo dýchanie, alebo kožná vyrážka typu žihľavky. Môžu to byť príznaky závažnej alergickej reakcie.

Frekvenciu týchto udalostí nie je možné určiť z dostupných údajov. Váš lekár rozhodne, či môžete pokračovať v používaní lieku Onerji.

Ďalšie vedľajšie účinky lieku Onerji

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcia v mieste podania infúzie,
- začervenanie (erytém) v mieste podania infúzie,
- suchá, tmavá chrasta (odumreté tkanivo) v mieste podania infúzie,
- zhluk krvi pod kožou (hematóm) v mieste podania infúzie,
- bolesť v mieste podania infúzie,
- hrčka (uzlík) v mieste podania infúzie,
- poruchy pohybu (dyskinéza), charakterizované mimovoľnými pohybmi svalov,
- nízke hladiny vitamínu B6 v krvi.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zmena farby kože v mieste podania infúzie,
- krvácanie v mieste podania infúzie,
- stvrdnutie (indurácia) v mieste podania infúzie,
- svrbenie (pruritus) v mieste podania infúzie,
- reakcie v mieste podania infúzie,
- opuch v mieste podania infúzie,
- pľuzgiere (vezikuly) v mieste podania infúzie,
- zhoršená kontrola Parkinsonovej choroby ako následok rýchlejšieho odznenia účinku lieku (zhoršenie „Off“ periód),
- nízke hladiny vitamínu B12 v krvi,
- nízke hladiny folátu v krvi,
- videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie),
- nervové problémy v rukách a chodidlách ako je slabosť, bolesť, necitlivosť, strata citlivosti (periférna neuropatia),
- zápal kože (kontaktná dermatitída),
- nevoľnosť,
- závrat,
- pád,
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- nekontrolovateľný tras (tremor),
- úzkosť,
- nespavosť,
- bolesť hlavy,
- zvýšená hladina homocysteínu v krvi (hyperhomocysteinémia), látky, ktorá pomáha vytvárať bielkoviny v tele.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- slabosť (asténia),
- reakcie v mieste podania infúzie (iné ako vyššie), podráždenie, olupovanie alebo odumieranie vonkajších vrstiev kože a iné ako dôsledok unikania lieku,
- pocit závratu alebo točenia hlavy pri vstávaní alebo sadaní si z ľahu z dôvodu poklesu krvného tlaku (ortostatická hypotenzia),
- nepríjemný, nezvyčajný pocit hmatu (dyzestézia),
- nezvyčajný pocit ako je pocit trpnutia, necitlivosti, pálenia alebo brnenia (parestézia),
- opuch dolnej časti nôh alebo rúk spôsobený príliš veľkým množstvom tekutiny (periférny edém),
- ospalosť (somnia),
- nezvyčajné sny,
- ťažkosti vykonávať pohyby (hypokinéza),
- neschopnosť ovládať svaly (akinéza),
- znížená chuť do jedla,
- svalové kŕče, ktoré nedokážete kontrolovať - postihujúce oči, hlavu, krk a telo (dystónia),

- zmätok (zmätený stav),
- falošné predstavy (blud),
- depresia,
- diskomfort,
- sucho v ústach,
- porucha chuti alebo zmena chuti,
- alergické reakcie,
- vyrážka,
- ťažkosti s ovládaním správania alebo reakcií (poruchy kontroly impulzov),
- bolesť rúk alebo nôh (končatín),
- zápal v tukovom tkanive pod kožou (panikulitída),
- pocit mdlôb (presynkopa),
- horúčka,
- porucha spánku, pri ktorej fyzicky reagujete na živé, často nepríjemné sny hlasovými prejavmi a náhlymi pohybmi (porucha spánku),
- ťažkosti so spaním (porucha spánku),
- vracanie,
- mimovoľné pohyby spolu s horúčkou a ďalšími príznakmi ako sú poruchy vedomia (syndróm hyperpyrexie s dyskinézou),
- rýchle pohyby očí.

Neznáme: tieto vedľajšie účinky neboli hlásené s liekom Onerji, ale očakávajú sa:

- infekcia močových ciest,
- neschopnosť úplne vyprázdniť močový mechúr,
- zmeny farby moču,
- unikanie moču,
- nádorové ochorenie kože,
- nízky počet červených krviniek (spôsobujúci únavu, slabosť),
- veľmi nízky počet bielych krviniek (agranulocytóza),
- nízky počet bielych krviniek (leukopénia),
- nízky počet krvných doštičiek,
- myšlienky na sebapoškodzovanie,
- strata kontaktu s realitou (psychotická porucha),
- vzrušenie (agitácia),
- dezorientácia,
- nekontrolovateľné nutkanie (syndróm dopamínovej dysregulácie),
- extrémny pocit šťastia alebo vysokej energie,
- zvýšená sexuálna túžba,
- bezdôvodný strach alebo podozrievavosť,
- problémy s myslením, pamäťou alebo sústredením sa,
- náhle upadnutie do spánku bez varovných signálov,
- horúčka, stuhnutosť svalov, zrýchlené dýchanie, nadmerné potenie a zmeny vedomia (neuroleptický malígnny syndróm),
- strata koordinácie (neistá chôdza),
- poklesnuté viečko, zúžená zrenica, žiadne potenie na jednej strane tváre (Hornerov syndróm),
- zhoršenie pamäti a schopnosti myslenia,
- rozmazané videnie,
- dvojité videnie,
- rozšírené zrenice,
- oči „zaseknuté“ smerom nahor alebo do strany (okulogyrická kríza),
- nekontrolovateľné škľbanie očným viečkom alebo žmurkanie,
- búšenie srdca (palpitácie),
- neobvyklý srdcový rytmus,
- vysoký krvný tlak,

- mdloby,
- zápal žíl s tvorbou krvných zrazenín,
- náhle návaly tepla,
- dýchavičnosť,
- nepravidelné dýchanie,
- chrapľavý alebo zmenený hlas,
- čkanie,
- bolesť žalúdka,
- ťažkosti s vyprázdňovaním stolice,
- riedka stolica,
- plynatosť,
- krvácanie do čriev,
- vred žalúdočnej sliznice,
- ťažkosti s prehltaním,
- porucha trávenia,
- páľčivá bolesť jazyka,
- kľč čeľuste (neschopnosť úplne otvoriť ústa),
- škripanie zubami,
- zmena farby slín,
- nadmerné slinenie,
- opuch pod kožou (tvár, pery),
- nadmerné potenie,
- svrbenie kože,
- vyrážka s malými fialovými bodkami (Henochova-Schonleinova purpura),
- žihľavka,
- zmena farby potu,
- vypadávanie vlasov,
- svalové kŕče,
- dlhotrvajúca, bolestivá erekcia,
- extrémna únava,
- celkový pocit choroby,
- neistá chôdza,
- bolesť na hrudníku,
- prírastok hmotnosti,
- strata hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Onerji

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek sa pred výdajom pacientom alebo opatrovateľom uchováva v mrazničke. Vy alebo váš opatrovateľ dostanete Onerji až po rozmrazení.

Použite ihneď. Liek sa má použiť do 24 hodín (doba infúzie).

Po rozmrazení uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C **a neuchovávajúte ho v chladničke ani opakovane nezmrázujte**. Po vybratí z mrazničky sa môžu neotvorené injekčné liekovky uchovávať až 45 dní (dátum použiteľnosti). Nepoužívajte tento liek po dátume použiteľnosti.

Na podanie dennej dávky zo škatule vyberte len 2 injekčné liekovky naraz. Zvyšné injekčné liekovky Onerji uchovávajúte v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onerji obsahuje

- Liečivá sú levodopa a karbidopa. Jeden ml obsahuje 60 mg levodopy a 7,5 mg karbidopy (ako monohydrát). Jedna 7,2 ml injekčná liekovka obsahuje 432 mg levodopy a 54 mg karbidopy (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú arginín, kyselina askorbová (E 300), acetylcysteín, polysorbát 80 (E 433) (pozri časť 2 „Onerji obsahuje polysorbát 80“), voda na injekcie.

Ako vyzerá Onerji a obsah balenia

Onerji je číry, žltkastý infúzny roztok (infúzia). Je dostupný v injekčných liekovkách z číreho skla s gumovou zátkou a plastovým odklápacím viečkom kráľovskej modrej farby s hliníkovým tesnením. Jedna injekčná liekovka obsahuje 7,2 ml infúzneho roztoku.

Veľkosť balenia 30 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Nemecko

Výrobca

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na prípravu infúzie lieku Onerji na podanie

Všeobecné opatrenia pri príprave lieku Onerji na podanie

- Injekčné liekovky Onerji sú určené len na jednorazové použitie.
- Pripravte dennú dávku na infúziu bezprostredne pred jej podaním, aby sa zaistilo, že medzi začatím prípravy a ukončením denného podávania neuplynulo viac ako 25 hodín.
- Nepoužívajte žiadnu časť, ak je poškodená alebo ak je poškodený jej obal. Bezpečne ju zlikvidujte a použite nové balenie.
- Nepoužívajte Onerji, ak je roztok hnedý.
- Ak roztok obsahuje bublinky, pred pokračovaním odstraňovania modrého viečka z injekčnej

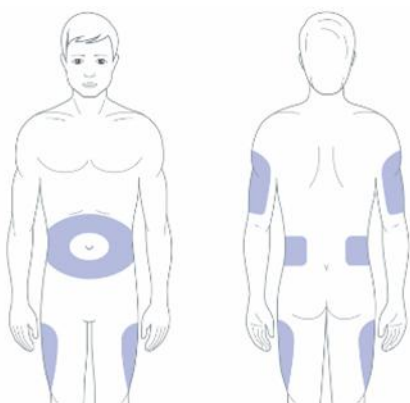
liekovky počkajte, kým nezmiznú.

- Modré viečko z injekčnej liekovky Onerji neodstraňujte zubami.
- Nedotýkajte sa sivej gumovej zátky (sivej membrány) na vrchu injekčnej liekovky Onerji, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie.
- Ak sa Onerji vyleje, musí sa ihneď utrieť, aby sa zabránilo náhodnému kontaktu s kožou a očami.
- Všetok zvyšný liek v zásobníku na konci dennej infúzie sa musí zlikvidovať.

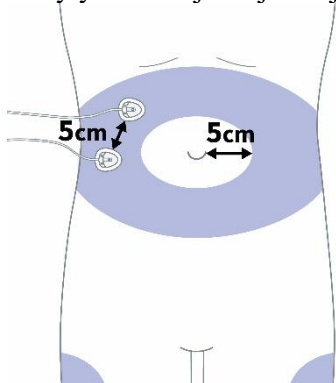
Výber miest podania infúzie

Onerji sa podáva pod kožu:

- na bruchu,
- na bokoch,
- na vonkajších častiach stehien,
- v prípade potreby na zadnej vonkajšej časti ramena.



Kanyly zavádzajte najmenej 5 cm od seba a najmenej 5 cm od pupka.



Nepoužívajte nasledujúce miesta podania infúzie:

- kožné lézie ako sú hrčky, začervenanie, opuch, podráždenie, krvácanie, modrina, infekcie,
- nad kosťou, krvnými cievami,
- tetovania,
- zjazvené tkanivo.

Miesta podania infúzie meňte každý deň (každých 24 hodín) a vyhnite sa tomu istému miestu aspoň 2 týždne. Preto systematicky meňte miesta podania infúzie.

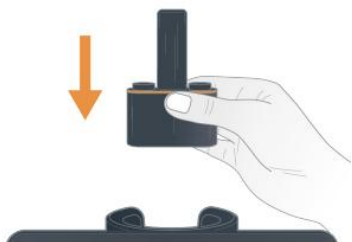
Onerji sa môže používať len s jedným z nasledujúcich systémov podávania liekov:

- **Systém podávania liekov Yurway**
- **Pumpa Crono Twin ND**

Príprava infúzie lieku Onerji, ak používate systém podávania liekov Yurway

Podrobné pokyny o podaní lieku Onerji pomocou systému podávania lieku Yurway nájdete v návode na použitie systému podávania lieku Yurway.

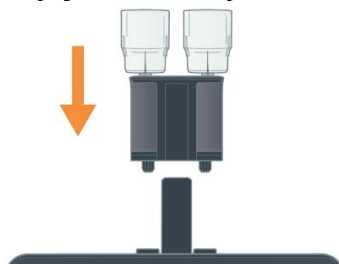
- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Pripravte si čistú pracovnú plochu na rovnom a stabilnom povrchu.
- Pripravte si potrebné pomôcky: 1 náplň Yurway (predmontovaná s 2 adaptémi injekčných liekoviek), alkoholové tampóny, 2 infúzne súpravy, 2 injekčné liekovky Onerji, 2 čisté gázové tampóny
- Nastavte kontrolnú stanicu Yurway podľa návodu na použitie systému na podávanie liekov Yurway, časť 4.3.2.
- Vložte pumpu do držiaka pumpy.



- Vložte nabíjateľnú pumpu Yurway do držiaka pumpy.
- Počkejte, kým kontrolná stanica Yurway nadviaže spojenie s nabíjateľnou pumpou Yurway (približne 30 sekúnd).

Nepoužívajte liekovú náplň Yurway, ak spadla. Bezpečne ju zlikvidujte a použite novú náplň.

- Pripojte liekovú náplň Yurway k pumpe.

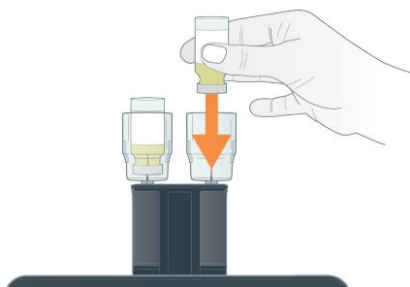


- Otvorte novú liekovú náplň Yurway a vyberte ju z obalu.
- Nasuňte liekovú náplň Yurway na nabíjateľnú pumpu Yurway.
- Na pokračovanie stlačte na kontrolnej stanici Yurway **NEXT** (ďalej).

- Skontrolujte roztok Onerji v injekčných liekovkách.
 - Jemne prevráťte každú liekovku Onerji 5 krát. Netraste, aby sa nevytvorili bublinky.
 - Roztok má byť číry, žltkastý a bez častíc.



- Vložte liekovky do adaptérov pripojených k náplni (zásobníkom).



- Odstráňte modré viečko z injekčných liekoviek Onerji.
- Modré viečko vyhoďte do odpadu.
- Vložte obe liekovky Onerji smerom nadol do adaptérov injekčných liekoviek, až kým nezacvaknú na miesto.
- Na kontrolnej stanici Yurway stlačte **NEXT** (ďalej) na pokračovanie.

- Skontrolujte, či sú injekčné liekovky správne vložené.



- Zatlačte na injekčné liekovky Onerji, aby ste sa uistili, že sú úplne vsadené.
- Stlačte tlačidlo na kontrolnej stanici Yurway podľa návodu na použitie systému Yurway, časť 4.4.3.

- Počkejte, kým sa lieková náplň Yurway naplní.



- Nechajte infúznú pumpu Yurway (nabíjateľnú pumpu Yurway pripojenú k liekovej náplni Yurway) v držiaku pumpy, kým sa plnenie nedokončí. Trvá to približne 7 minút.
- Kontrolná stanica Yurway zobrazuje priebeh plnenia a oznámi, kedy sa ukončilo.

- Odstráňte adaptéry injekčných liekoviek z liekovej náplne Yurway.



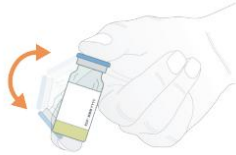
- Odskrutkujte adaptéry injekčných liekoviek (proti smeru hodinových ručičiek). V injekčných liekovkách Onerji môže zostať malé množstvo roztoku, čo je normálne.
- Použité injekčné liekovky a pripojené adaptéry injekčných liekoviek zlikvidujte podľa miestnych predpisov.

Ďalšie kroky nájdete v návode na používanie systému podávania liekov Yurway.

Príprava infúzie Onerji, ak používate Crono Twin ND

Podrobné pokyny o podaní lieku Onerji pomocou Crono Twin ND nájdete v návode na použitie Crono Twin ND.

- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Pripravte si čistú pracovnú plochu na rovnom a stabilnom povrchu.
- Pripravte si potrebné pomôcky: 2 striekačky 10 ml Luer-Lock CRN Crono, 2 adaptéry injekčných liekoviek, alkoholové tampóny, 2 infúzne súpravy, 2 injekčné liekovky Onerji, 2 čisté gázové tampóny.
- Skontrolujte roztok Onerji v injekčných liekovkách:
 - Jemne prevráťte každú liekovku Onerji 5 krát. **Netraste**, aby sa nevytvorili bublinky.
 - Roztok má byť číry, žltkastý a bez častíc.



- Vezmite 2 injekčné liekovky Onerji a odstráňte modré viečka.



- Pripojte adaptéry injekčných liekoviek (postup zopakujte pre 2 liekovky).
 - Úplne stiahnite fóliu z adaptéra injekčných liekoviek.



- Pevne držte injekčnú liekovku na tvrdom povrchu. Zatlačte podložku adaptéra priamo na liekovku, kým nezacvakne.



- Nadvihnite podložku adaptéra injekčných liekoviek uchopením za vonkajší okraj a priamo z injekčnej liekovky.



- Pripojte striekačky k injekčným liekovkám.

- Vyberte striekačku z obalu.



- Naskrutkujte striekačku v smere hodinových ručičiek na konektor adaptéra injekčných liekoviek.



- Natiahnite roztok z injekčných liekoviek.

- Prevráťte injekčnú liekovku. Zatlačte piest nahor až na doraz.



- Držte zvisle a potiahnite piest dozadu, natiahnite 6,5 ml.



- Pred odpojením injekčnej liekovky sa uistite, že máte natiahnutých aspoň 6,5 ml.

- Odpojte injekčné liekovky od striekačiek.

- Prevráťte injekčnú liekovku a odskrutkujte striekačku proti smeru hodinových ručičiek, aby ste ju odpojili.



- Použitú injekčnú liekovku Onerji a pripojené adaptéry injekčných liekoviek zlikvidujte podľa miestnych predpisov.

Ďalšie kroky nájdete v návode na použitie Crono Twin ND.