

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 60 mg levodope in 7,5 mg karbidope (v obliki monohidrata).

Ena 7,2-ml viala vsebuje 432 mg levodope in 54 mg karbidope (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml vsebuje 3 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje (infuzija)

Bistra, rumenkasta raztopina s pH-jem od 9,3 do 9,7 in osmolalnostjo približno od 900 do 1100 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Onerji je indicirano za zdravljenje motoričnih nihanj pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki ni ustrezno nadzorovana s peroralnimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Onerji se daje skupaj z jutranjim peroralnim odmerkom levodope. Po potrebi se lahko predpišejo dodatni peroralni odmerki levodope. Če je potrebno, se lahko sočasno jemljejo tudi druga zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, pri čemer se lahko njihovo odmerjanje ustrezno prilagodi.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Onerji je 720 mg levodope in 90 mg karbidope. Zdravljenje z zdravilom Onerji vključuje individualno prilagojen dnevni odmerek, ki se neprekinjeno dovaja 18 ur (začne se dajati približno 3 ure, preden se bolnik običajno zbudi), ter fiksni nočni odmerek, ki se neprekinjeno dovaja 6 ur.

Navodila za uvedbo zdravljenja in titracijo

- 1. korak: S pomočjo ustreznih pretvorbenih faktorjev za levodopo je treba izračunati skupni dnevni odmerek, enakovreden peroralnemu odmerku levodope (preglednica 1).
- 2. korak: Zdravljenje z zdravilom Onerji je treba uvesti s polnim odmerkom (720 mg levodope) skupaj z jutranjim peroralnim odmerkom levodope. Če so bolniki pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Onerji prejeli več kot 720 mg skupnega dnevnega ekvivalentnega peroralnega odmerka levodope, so podnevi potrebni dodatni peroralni odmerki levodope, da se nadoknadi razlika med njihovim skupnim dnevnim ekvivalentnim peroralnim odmerkom levodope (zmanjšanim za 720 mg levodope, ki jo zagotavlja zdravilo Onerji) ter jutranjim peroralnim

odmerkom levodope. Če se sočasno z zdravilom Onerji uporablja zaviralec katechol-O-metiltransferaze (COMT –catechol-O-methyltransferase), je treba za levodopo v zdravilu Onerji uporabiti pomnoževalni faktor za zaviralec COMT.

- 3. korak: Po potrebi je treba prilagoditi dodatne peroralne odmerke levodope. Če je treba zmanjšati bolnikov skupni dnevni odmerek levodope, je treba dodatni peroralni odmerek levodope prilagoditi pred zmanjšanjem odmerka zdravila Onerji, in sicer v skladu s preglednico 2.

Izračun skupnega dnevnega odmerka, enakovrednega peroralnemu odmerku levodope

Določiti je treba dnevni odmerek, enakovreden odmerku levodope iz peroralnih formulacij levodope, ob upoštevanju zdravljenja z zaviralcem COMT v skladu s pretvorbenimi faktorji spodaj (preglednica 1).

Preglednica 1 Izračun enakovrednih odmerkov levodope

Formulacija levodope	Pomnoževalni faktor za izračun odmerka
s takojšnjim sproščanjem	1
s prirejenim sproščanjem	0,75
s podaljšanim sproščanjem	0,5
če se uporablja zaviralec COMT, je treba vsoto izračunanih enakovrednih odmerkov levodope pomnožiti z:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33, če se uporablja entakapon • 1,5, če se uporablja opikapon • 1,5, če se uporablja tolkapon

Optimizacija in vzdrževalno zdravljenje

Dnevni odmerek levodope, apliciran z zdravilom Onerji, predpiše zdravnik glede na bolnikove potrebe, pri čemer lahko izbira med 8 režimi odmerjanja od 370 mg do 720 mg (preglednica 2).

Preglednica 2 Dnevni odmerek levodope (zdravilo Onerji)

Podnevi – 18 ur		Ponoči – 6 ur		Skupni dnevni odmerek levodope (mg)
hitrost pretoka (ml/h)	odmerek levodope (mg)	hitrost pretoka (ml/h)	odmerek levodope (mg)	
0,64	690	0,08	30	720
0,59	640	0,08	30	670
0,55	590	0,08	30	620
0,50	540	0,08	30	570
0,45	490	0,08	30	520
0,41	440	0,08	30	470
0,36	390	0,08	30	420
0,32	340	0,08	30	370

Prekinitev zdravljenja

Nenadni prekinitvi zdravljenja ali hitremu zmanjšanju odmerka zdravila Onerji brez dajanja drugih mimetikov dopamina se je na splošno treba izogibati, da se zmanjša tveganje za hiperpireksijo in zmedenost, povzročeno s prekinitvijo zdravljenja.

Če mora bolnik prekiniti zdravljenje z zdravilom Onerji, je treba odmerek postopoma zmanjšati ali bolniku predpisati zdravljenje s peroralno levodopo.

Zdravljenje z zdravilom Onerji se lahko brez nadaljnjih ukrepov prekine za kratek čas (manj kot 3 ure), na primer, ko se bolnik tušira.

V primeru daljše prekinitve ali predvidene daljše prekinitve zdravljenja (za več kot 3 ure) je treba bolnikom svetovati, naj jemljejo peroralno levodopo po navodilih zdravnika, dokler se zdravljenje z zdravilom Onerji lahko spet nadaljuje.

Za primer, da se prekine zdravljenje z zdravilom Onerji, je priporočljivo predpisati nadomestno peroralno zdravilo z levodopo.

Posebne populacije

Starejši

Pri prilagajanju odmerka pri bolnikih, starih 85 let in več, je potrebna previdnost.

Ledvična/jetrna okvara

Študij farmakokinetike zdravila Onerji pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro niso izvedli.

Odmerek zdravila Onerji se določi za vsakega bolnika posebej s titracijo do optimalnega učinka (tj. izpostavljenosti levodopi in karbidopi v plazmi, ki je optimalna za posameznega bolnika), zato je pri titraciji odmerka posredno upoštevan tudi morebiten vpliv jetrne ali ledvične okvare na izpostavljenost levodopi in karbidopi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Onerji ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Način uporabe

Zdravilo Onerji se daje z neprekinjeno subkutano infuzijo s črpalko za dovajanje zdravil 24 ur na dan.

Zdravilo Onerji se lahko uporablja le z enim od naslednjih dostavnih sistemov:

- dostavnim sistemom Yurway, ki vključuje črpalko Yurway s polnljivo baterijo in sterilen vložek (vsebnike) za zdravilo Yurway za enkratno uporabo s pritrjenima nastavkoma za viali. Dostavni sistem Yurway se uporablja s sterilnimi kompleti za infundiranje za enkratno uporabo. Za podrobna navodila glejte *navodila za uporabo dostavnega sistema Yurway*;
- črpalko Crono Twin ND, ki se uporablja s sterilnimi brizgami (vsebniki) za enkratno uporabo, nastavki za vialo in kompleti za infundiranje. Za podrobna navodila glejte *navodila za uporabo črpalke Crono Twin ND*.

Zdravila Onerji se ne sme dajati z nobeno drugo črpalko za dovajanje zdravil. Združljivost z zdravilom Onerji je bila potrjena samo za dostavni sistem Yurway in črpalko Crono Twin ND. Oba dostavna sistema je mogoče programirati tako, da zdravilo dostavita preko dveh mest infundiranja, z različno hitrostjo pretoka podnevi in ponoči, v skladu s predpisanimi režimi za zdravilo Onerji pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, pri čemer je bila dokazana enakovredna učinkovitost obeh sistemov.

Pred začetkom uporabe na domu mora zdravnik oceniti, ali lahko bolnik dostavni sistem Yurway ali črpalko Crono Twin ND varno samostojno uporablja. Po usposabljanju morajo bolniki, ki ne morejo varno izvesti vseh ključnih korakov, sistem uporabljati ob pomoči usposobljenega skrbnika. Dostavni sistem Yurway ali črpalko Crono Twin ND lahko na domu uporabljajo samo usposobljeni bolniki in/ali skrbniki, za katere je bilo ocenjeno, da so tega sposobni. Če se ugotovi, da imajo pri uporabi težave, jim je treba zagotoviti osvežitveno usposabljanje (glejte poglavje 6.6).

Priporočena mesta infundiranja so trebuh, boki in zunanji del stegen. Po potrebi se lahko uporabi tudi posterolateralni del nadlakti. Pri nekaterih težje dosegljivih mestih infundiranja, kot so boki, je lahko potrebna pomoč ustrezno usposobljenega skrbnika.

Bolnikom in (če je primerno) njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj dnevno izmenjujejo mesto infundiranja, pri čemer istega mesta infundiranja ne smejo uporabiti vsaj 2 tedna, in naj mesto infundiranja očistijo z razkužilom v skladu s priporočili zdravnika. Kanili je treba namestiti vsaj 5 cm narazen in vsaj 5 cm stran od popka. Izogibati se je treba mestom infundiranja, ki so nad kožnimi lezijami (npr. vozlički, hematomom, predeli z eritemom ali edemom) ali nad kostmi, krvnimi žilami, tetovažami ali brazgotinastim tkivom (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- glavkom z zaprtim zakotjem;
- sočasna uporaba neselektivnih zaviralcev monoaminooksidaz (MAO, npr. fenelzin, tranilcipromin);
- bolniki s pomembnimi kognitivnimi motnjami;
- stanja, pri katerih so adrenergiki kontraindicirani, npr. feokromocitom, hipertiroidizem in Cushingov sindrom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Somnolenca in epizode nenadnega nastopa spanja

Levodopa je bila povezana s somnolenco in epizodami nenadnega nastopa spanja (glejte poglavje 4.7). Zelo redko so poročali o nenadnem nastopu spanja med vsakodnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih brez zavedanja ali brez opozorilnih znakov. Bolnike je treba seznaniti s tem in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem previdni pri vožnji in upravljanju strojev (glejte poglavje 4.7). Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega pojava spanja, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Poleg tega se lahko razmisli o zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja.

Hiperpireksija in zmedenost zaradi prekinitve zdravljenja

V povezavi s hitrim zmanjšanjem odmerka, prekinitvijo ali spremembo dopaminergičnega zdravljenja so poročali o kompleksu simptomov, podobnih nevroleptičnemu malignemu sindromu (za katerega so značilni zvišana telesna temperatura, okorelost mišic, spremenjeno stanje zavesti in avtonomna nestabilnost), brez drugega očitnega vzroka (glejte poglavje 4.2).

Srčno-žilni ishemični dogodki

Levodopo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo srčno-žilno boleznijo. Pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne atrijske, nodalne ali ventrikularne aritmije, je treba med začetnim prilagajanjem odmerka zdravila Onerji zelo skrbno spremljati delovanje srca.

Halucinacije, psihoza, zmedenost

Pri bolnikih, ki jemljejo levodopo, obstaja povečano tveganje za halucinacije in psihozo.

Halucinacije se lahko pojavijo kmalu po začetku zdravljenja z levodopo in se lahko izboljšajo po zmanjšanju odmerka levodope.

Halucinacije lahko spremljajo zmedenost, nespečnost in prekomerno sanjanje. Pojavita se lahko nenormalno razmišljanje in vedenje, ki se kaže z enim ali več simptomi, vključno s paranoidnimi idejami, blodnjami, halucinacijami, zmedenostjo, vedenjem, podobnim psihozi, dezorientiranostjo, agresivnim vedenjem, agitacijo in delirijem.

Bolnike s pomembno psihotično motnjo ali anamnezo psihotične motnje je treba z zdravilom Onerji zdraviti previdno, saj obstaja tveganje za poslabšanje psihoze.

Poleg tega lahko zdravila za zdravljenje psihoze, ki zavirajo učinke dopamina, poslabšajo simptome Parkinsonove bolezni in zmanjšajo učinkovitost zdravila Onerji.

Nadzor nad impulzi, kompulzivno vedenje

Pri bolnikih se lahko med jemanjem enega ali več zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki povečajo dopaminergični tonus v osrednjem živčevju, pojavijo močna potreba po igranju iger na

srečo, povečana spolna sla, močna potreba po zapravljanju denarja, epizode prenažedanja ali kompulzivnega hranjenja in/ali druge močne potrebe ter nezmožnost njihovega nadzorovanja.

V nekaterih, vendar ne vseh, primerih so poročali, da so te potrebe po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila izzvenele. Ker ni nujno, da bolniki prepoznajo, da ta vedenja niso normalna, je pomembno, da zdravniki, ki predpišejo zdravilo, bolnike ali njihove skrbnike posebej vprašajo, ali so se med zdravljenjem z zdravilom Onerji pojavile nove ali povečane potrebe po igranju iger na srečo ali po spolnosti, nenadzorovanem zapravljanju denarja, prenažedanju ali kompulzivnem hranjenju ali druge potrebe.

Če se pri bolniku pojavijo te potrebe, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Onerji.

Ortostatska hipotenzija

Levodopa lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zdravilo Onerji je treba previdno uporabljati z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, npr. antihipertenzivi.

Diskinezija

Zdravila, ki vsebujejo levodopo, lahko povzročijo diskinezijo. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Onerji ali drugih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Reakcije na mestu infundiranja

Zdravilo Onerji je povezano z lokalnimi reakcijami na mestu infundiranja. Bolnikom je treba naročiti, naj dnevno menjajo mesto infundiranja, naj istega mesta infundiranja ne uporabijo znova vsaj 2 tedna in naj mesto infundiranja očistijo z razkužilom. Kanili je treba namestiti vsaj 5 cm narazen in vsaj 5 cm stran od popka. Izogibati se je treba mestom infundiranja, ki so nad kožnimi lezijami (npr. vozlički, hematomi, okužba, predeli z eritemom ali edemom) ali nad kostmi, krvnimi žilami, tetovažami ali brazgotinastim tkivom.

Bolnikom je treba naročiti, naj skrbno spremljajo morebitne kožne spremembe na mestu infundiranja, ki bi lahko kazale na morebitno okužbo, kot so rdečina skupaj s toploto, oteklino in bolečino, zlasti če jih spremlja zvišana telesna temperatura. Večino okužb na mestu infundiranja je mogoče odpraviti s topikalnimi ali peroralnimi antibiotiki in zaradi njih ni treba prekiniti zdravljenja z zdravilom Onerji. V primerih resnejše okužbe na mestu infundiranja (npr. celulitisa ali abscesa) je lahko potrebna hospitalizacija za zdravljenje z intravenskimi antibiotiki, drenažo abscesa in/ali odstranitev okuženega kožnega tkiva.

Nevropatija

Po začetku zdravljenja z zdravilom Onerji je treba bolnike klinično spremljati glede nevropatije, zlasti bolnike z obstoječo nevropatijo, bolnike, ki jemljejo druga zdravila, in bolnike z zdravstvenimi stanji, ki so povezana z nevropatijo. Pri bolnikih, pri katerih se po začetku zdravljenja pojavijo znaki in simptomi nevropatije, je treba izmeriti ravni vitaminov B6, B9 in B12 (glejte poglavje 4.8). V primeru pomanjkanja je potrebno nadomeščanje, zlasti če so ravni izrazito nizke.

Depresija in samomorilnost

Vse bolnike je treba skrbno opazovati glede pojava depresije s samomorilnimi nagnjenji.

Kronični glavkom z odprtim zakotjem

Bolnike lahko previdno zdravimo z zdravilom Onerji, če je očesni tlak dobro urejen in če se med zdravljenjem skrbno spremljajo morebitne spremembe očesnega tlaka.

Peptični ulkus

Zdravljenje z levodopo lahko pri bolnikih z anamnezo peptičnega ulkusa poveča verjetnost krvavitve iz zgornjega prebavnega trakta.

Laboratorijsko spremljanje

Med dolgotrajnejšim zdravljenjem se priporoča redno ocenjevanje delovanja jeter, hematopoetskega sistema, srčno-žilnega sistema in ledvic.

Vpliv na izvide laboratorijskih preiskav

Levodopa lahko pri uporabi testnega traku za ugotavljanje ketonurije povzroči lažno pozitiven rezultat reakcije za odkrivanje ketonskih teles v urinu, rezultat reakcije pa se ne spremeni niti po prekuhanju urinskega vzorca. Pri uporabi metod testiranja na glukozurijo z glukozno oksidazo so lahko rezultati testiranja lažno negativni. Pri interpretaciji meritev kateholaminov v plazmi in urinu je potrebna previdnost, saj lahko zdravljenje z levodopo zviša njihove koncentracije.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje 3 mg polisorbata 80 v enem ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Onerji niso izvedli. Na podlagi generične kombinacije levodope in karbidope so znana naslednja medsebojna delovanja:

Neselektivni zaviralci monoaminooksidaz (MAO)

Levodopa je kontraindicirana pri bolnikih, zdravljenih z neselektivnimi zaviralci monoaminooksidaz (MAO) (npr. fenelzin, tranilcipromin; glejte poglavje 4.3), saj bi sočasna uporaba levodope in neselektivnih zaviralcev MAO lahko privedla do hipertenzivne krize. Zdravljenje s temi zaviralci je treba prekiniti vsaj 14 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onerji.

Pri sočasni uporabi zdravila Onerji in naslednjih zdravil je potrebna previdnost:

Selektivni zaviralci monoaminooksidaz (MAO)

Uporaba selektivnih zaviralcev MAO-B (npr. razagilina in selegilina) z levodopo je lahko povezana z ortostatsko hipotenzijo. Bolnike, ki jemljejo ta zdravila, je treba spremljati.

Zaviralci COMT (tolkapon, entakapon, opikapon)

Zaviralci COMT povečajo biološko uporabnost levodope. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zdravila Onerji.

Amantadin

Amantadin in levodopa imata sinergistični učinek, zato lahko amantadin okrepi neželene učinke levodope na ledvice in jetra. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka zdravila Onerji.

Triciklični antidepresivi

Pri sočasni uporabi tricikličnih antidepresivov in levodope so redko poročali o neželenih učinkih, ki so vključevali hipertenzijo in diskinezijo.

Antihipertenzivi

Sočasna uporaba levodope/karbidope in antihipertenzivov lahko povzroči simptomatsko posturalno hipotenzijo. Po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka zdravila Onerji bo morda potrebno zmanjšanje odmerka antihipertenzivov.

Antagonisti dopaminskih receptorjev D2 in izoniazid

Antagonisti dopaminskih receptorjev D2 (npr. fenotiazini, butirofenoni, risperidon in metoklopramid) ter izoniazid lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Bolnike je treba spremljati glede poslabšanja simptomov Parkinsonove bolezni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi levodope/karbidope pri nosečnicah ni. Študije levodope in karbidope na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Onerji ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Levodopa in morda tudi presnovki levodope se izločajo v materino mleko. Obstajajo dokazi o zaviranju laktacije med zdravljenjem z levodopo.

Ni znano, ali se karbidopa ali njeni presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje karbidope v materino mleko.

Podatki o učinkih levodope/karbidope ali njunih presnovkov na dojene novorojenčke/otroke so nezadostni. Med zdravljenjem z zdravilom Onerji je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

V študijah vpliva na razmnoževanje pri podganah, ki so prejemale levodopo/karbidopo, niso opazili učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Levodopa/karbidopa imata pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj sta lahko povezani s somnolenco, epizodami nenadnega pojava spanja, omotico in ortostatsko hipotenzijo. Med zdravljenjem z zdravilom Onerji je zato pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost. Bolnikom, pri katerih se pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega pojava spanja, je treba svetovati, naj ne vozijo ali opravljajo drugih dejavnosti (npr. upravljajo strojev), dokler te ponavljajoče se epizode in somnolenca ne izzvenijo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Onerji, so bili reakcije na mestu infundiranja, vključno z vozličem (70,4 %), hematomom (64,9 %), bolečino (23,2 %), okužbo (19,3 %), eritemom (18,4 %), esharo (12,9 %) in diskinezijo (11,5 %). Za ukrepe za zmanjšanje teh neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici 3 so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni neželeni učinki, ki jih lahko pričakujemo pri uporabi zdravila Onerji. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3 Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost³
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba na mestu infundiranja ^{1, 2}			okužba sečil
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				maligni melanom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				anemija, agranulocitoza, trombocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost ¹	
Presnovne in prehranske motnje	pomanjkanje vitamina B6 ¹	hiperhomocisteinemija, pomanjkanje folatov ¹ , pomanjkanje vitamina B12 ¹	zmanjšanje apetita	
Psihiatrične motnje		tesnoba, halucinacije ¹ , nespečnost	nenormalne sanje, stanje zmedenosti, blodnje, depresija ¹ , motnja nadzora nad impulzi ¹ , hitri gibi zrkla, vedenjska motnja med spanjem, motnja spanja	samomorilne ideje, psihična motnja, agitacija, dezorientiranost, sindrom motene regulacije dopamina, evforično razpoloženje, povečan libido, bruksizem, paranoja
Bolezni živčevja	diskinezija	omotica, glavobol, poslabšanje obdobja izklopa, periferna nevropatija ^{1, 2} , tremor	akinezija, disestezijska, diskinetični sindrom s hiperpireksijo, distonija, hipokinezija, parestezijska, presinkopa, somnolenca, motnja okusa	kognitivna motnja, epizode nenadnega pojava spanja, nevroleptični maligni sindrom, ataksija, Hornerjev sindrom, demenca

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost³
Očesne bolezni				zamegljen vid, diplopija, midriaza, okulogirna kriza, blefarospazem
Srčne bolezni				palpitacije, motnje srčnega ritma
Žilne bolezni		hipotenzija	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, sinkopa, tromboflebitis, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja, nenormalno dihanje, disfonija, kolcanje
Bolezni prebavil		navzea	suha usta, bruhanje	bolečina v trebuhu, zaprtje, driska, krvavitev v prebavilih, peptični ulkus, disfagija, dispepsija, glosodinija, napenjanje, sprememba barve sline, prekomerno izločanje sline
Bolezni kože in podkožja		kontaktni dermatitis	panikulitis, izpuščaj	angioedem, hiperhidroza, pruritus, Henoch-Schönleinova purpura, urtikarija, sprememba barve znoja, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečina v okončini	mišični krči, trizmus
Bolezni sečil				zastajanje urina, kromaturija, urinska inkontinenca
Motnje reprodukcije in dojk				priapizem

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost³
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	eritem na mestu infundiranja ^{1,2} , eshara na mestu infundiranja ^{1,2} , hematoma na mestu infundiranja ^{1,2} , vozlič na mestu infundiranja ^{1,2} , bolečina na mestu infundiranja ^{1,2}	sprememba barve na mestu infundiranja, krvavitev na mestu infundiranja, induracija na mestu infundiranja, pruritus na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja (neopredeljena), oteklina na mestu infundiranja ^{1,2} , mehurčki na mestu infundiranja, skrajšanje terapevtskega odziva	astenija, nelagodje, druge reakcije na mestu infundiranja ¹ , periferni edem ¹ , pireksija	utrujenost, splošno slabo počutje, težave pri hoji, bolečina v prsnem košu
Preiskave				povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec	abrazija kože	
Težave, povezane z zdravilom			iztekanje zdravila na kožo, ki lahko povzroči lokalno reakcijo	

¹ Skupni izrazi, ki vključujejo tesno povezane priporočene izraze.

² Glejte opis izbranih neželenih učinkov.

³ O teh neželenih učinkih pri uporabi zdravila Onerji niso poročali, vendar jih lahko pričakujemo pri uporabi peroralne levodope.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu infundiranja

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom Onerji, so bili reakcije na mestu infundiranja (pri 88,8 % bolnikov med povprečno izpostavljenostjo zdravljenju 1,6 leta), vključno z vozličji, hematoma, bolečino, okužbo, eritemom, esharo in oteklino. Reakcije na mestu infundiranja so bile večinoma blage, niso bile resne in so jih bolniki lahko obvladali sami. O okužbah na mestu infundiranja so poročali pri 19,3 % bolnikov in so večinoma izzvenele po uporabi topikalnih ali peroralnih antibiotikov, v nekaterih primerih pa so bili potrebni intravenski antibiotiki in/ali kirurški rez (incizija) in drenaža. Za ukrepe za zmanjšanje teh neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Diskinezija

O diskineziji kot neželenem učinku so poročali pri 11,5 % bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih z zdravilom Onerji. Diskinezija je bila večinoma blaga ali zmerna in je izzvenela spontano ali po zmanjšanju odmerka levodope. Zaradi diskinezije so zdravljenje prekinili pri 1 % bolnikov.

Nevropatija

V kliničnih študijah se je pri 3 % bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenih z zdravilom Onerji, pojavila periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4). Vsi primeri so bili opredeljeni kot subakutni ali kronični, 84 % dogodkov pa je bilo blagih ali zmernih. Nevropatijo so največkrat opisali kot senzorično ali senzomotorično. O večini primerov so poročali v povezavi z nizkimi ravnmi vitamina B (v 78 % primerov; v 61 % primerov nizke ravni vitamina B6, v 39 % primerov nizke ravni vitamina B9 in v 17 % primerov nizke ravni vitamina B12) ter velikim dnevnim odmerkom levodope. Zaradi nevropatije so zdravljenje prekinili pri 0,7 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerka zdravila Onerji je treba zaustaviti infundiranje in odklopiti črpalko za dovajanje zdravila.

Zdravljenje prevelikega odmerka je ponavadi enako kot pri prevelikem odmerku levodope. Piridoksin ni učinkovit pri izničenju učinkov levodope/karbidope.

Bolnike je treba spremljati in nuditi podporno oskrbo. Priporočljivo je elektrokardiografsko spremljanje, pri čemer je treba bolnika skrbno opazovati zaradi morebitnega pojava srčnih aritmij ter po potrebi uvesti ustrezno antiaritmično zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopa in njeni derivati, oznaka ATC: N04BA02.

Mehanizem delovanja

Levodopa

Levodopa, ki je presnovni predhodnik dopamina, prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in se v možganih pretvori v dopamin. To je najverjetneje mehanizem, na podlagi katerega levodopa zdravi simptome Parkinsonove bolezni.

Karbidopa

Levodopa se v izvenmožganskih tkivih hitro dekarboksilira v dopamin, tako da le majhen del danega odmerka prispe v osrednje živčevje v nespremenjeni obliki. Karbidopa je zaviralec dekarboksilaze. Ker zaviranje dekarboksilaze poteka samo v izvenmožganskih tkivih, dajanje karbidope skupaj z levodopo povzroči, da je v možganih na voljo več levodope. Ker je levodopi dodana karbidopa, se zmanjšajo periferni učinki (npr. navzea in bruhanje), ki so posledica dekarboksilacije levodope, vendar pa karbidopa ne zmanjša neželenih učinkov, ki so posledica učinkov levodope v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Onerji so preučevali v kliničnem preskušanju pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli motorična nihanja, ki jih ni bilo mogoče nadalje izboljšati s prilagajanjem antiparkinsonikov.

Preskušanje je imelo naslednja zaporedna obdobja:

- (a) 4- do 6-tedensko odprto obdobje prilagajanja peroralnega odmerka levodope/karbidope s takojšnjim sproščanjem;
- (b) 4- do 6-tedensko odprto obdobje postopne zamenjave zdravljenja z zdravilom Onerji, ki so mu po potrebi peroralno dodajali levodopo/karbidopo s takojšnjim sproščanjem;
- (c) 12-tedensko randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino nadzorovano preskušanje z vzporednima skupinama, v katerem so vsi bolniki izmenično prejeli placebo in zdravilo (obdobje vzdrževalnega zdravljenja).

Bolniki (z oceno po prilagojeni lestvici po Hoehn in Yahr ≤ 3 v fazi »vklopa«) so bili primerni za sodelovanje v preskušanju, če so bili med zdravljenjem, ki so ga takrat prejeli in je vključevalo vsaj 4 odmerke levodope/zaviralca DOPA-dekarboksilaze na dan (ali vsaj 3 odmerke levodope/zaviralca DOPA-dekarboksilaze s podaljšanim sproščanjem na dan) in odmerek, enakovreden odmerku levodope vsaj 400 mg, v povprečju vsaj 2,5 ure na dan v fazi »izklopa«. Sočasno zdravljenje z agonisti dopamina, selektivnimi zaviralci monoaminooksidaze B, amantadinom in antiholinergiki je bilo dovoljeno, če so bili odmerki pred vključitvijo v preskušanje stabilni.

Bolniki med preskušanjem niso smeli prejeti reševalne levodope ali zaviralcev katehol-O-metiltransferaze.

V preskušanje je bilo vključenih 381 bolnikov. Od tega so 259 bolnikov randomizirali (1 : 1) tako, da so peroralno prejeli karbidopo/levodopo s takojšnjim sproščanjem (n = 131) ali zdravilo Onerji (n = 128) v odmerkih, določenih med obdobjema prilagajanja odmerka in postopne zamenjave zdravljenja, pri čemer so morali vsaj en peroralni odmerek karbidope/levodope s takojšnjim sproščanjem prejeti zjutraj. Zdravilo Onerji ali raztopino placeba so dajali s 24-urno neprekinjeno subkutano infuzijo s črpalko za dovajanje zdravil.

Med 259 randomiziranimi bolniki (63,7 % moških) so bili ob vključitvi v preskušanje povprečna starost (63,5 leta, pri čemer je bilo 44,8 % bolnikov starih 65 let ali več), povprečno trajanje Parkinsonove bolezni (9,6 leta), povprečno trajanje motoričnih nihanj (4,5 leta), povprečni dnevni čas »vklopa« brez moteče diskinezije (9,4 ure) in povprečni dnevni čas »izklopa« (6,07 ure) podobno porazdeljeni med obe skupini zdravljenja.

Ob randomizaciji (ob izhodišču) je bil povprečni (standardni odklon) skupni dnevni odmerek levodope 1237 (447) mg pri bolnikih, randomiziranih na prejetje zdravila Onerji (vključno z dodatno karbidopo/levodopo s takojšnjim sproščanjem), in 1065 (409) mg pri bolnikih, randomiziranih na prejetje karbidope/levodope s takojšnjim sproščanjem.

Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti v preskušanju je bil povprečna sprememba skupnega povprečnega dnevnega časa »vklopa« brez moteče diskinezije, normaliziranega na 16-urno obdobje budnosti, na podlagi dnevnika za Parkinsonovo bolezen od izhodišča do 12. tedna. V skupini z zdravilom Onerji so opazili večjo učinkovitost pri primarnem opazovanem dogodku v primerjavi s skupino, ki je prejela levodopo/karbidopo s takojšnjim sproščanjem (1,72 ure, $p < 0,0001$). Opazili so tudi statistično pomembno razliko med skupinama pri povprečni spremembi časa »izklopa« (ključni sekundarni opazovani dogodek) v korist skupine z zdravilom Onerji v primerjavi s skupino, ki je prejela levodopo/karbidopo s takojšnjim sproščanjem (-1,4 ure, $p < 0,0001$) (preglednica 4, slika 1).

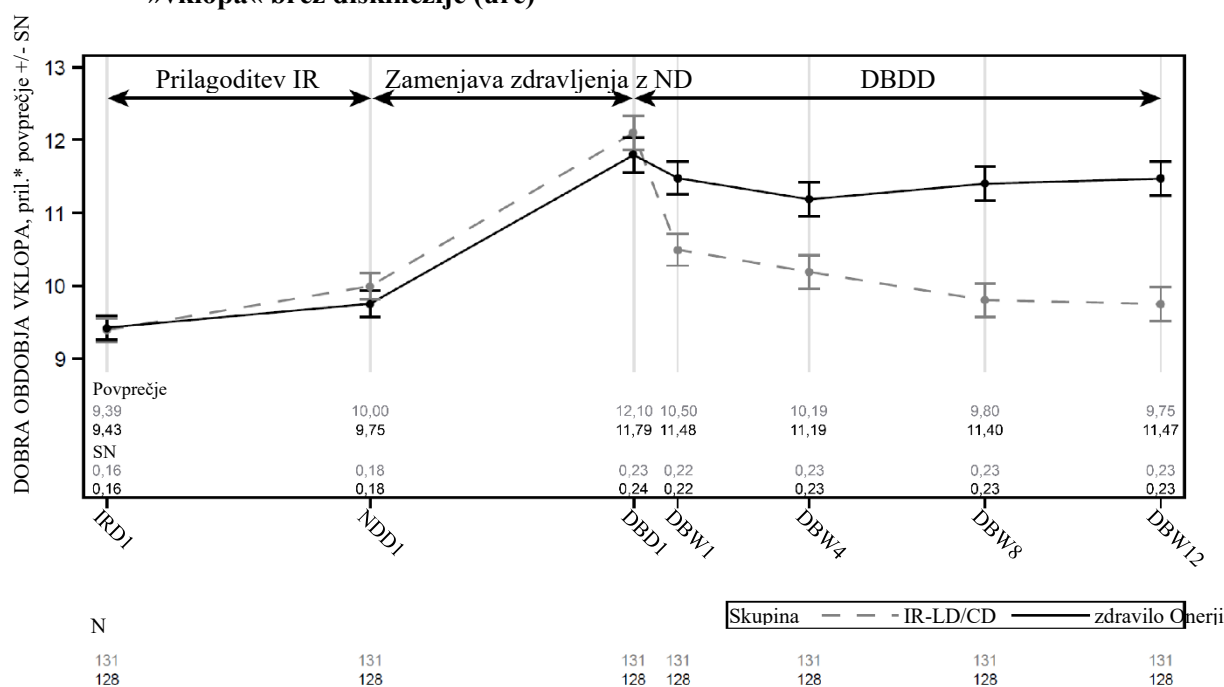
Preglednica 4 Sprememba časa »vklopa« brez moteče diskinezije in časa »izklopa« od izhodišča do 12. tedna

Skupina zdravljenja	Povprečje ob izhodišču	Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS – least square) od izhodišča do 12. tedna	Učinek zdravljenja (razlika)
Čas »vklopa« brez moteče diskinezije (ure)			
• zdravilo Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• levodopa/karbidopa s takojšnjim sproščanjem	12,10	-2,20	
Čas »izklopa« (ure)			
• zdravilo Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• levodopa/karbidopa s takojšnjim sproščanjem	3,38	1,90	

^a vrednost p < 0,0001

Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča na podlagi analize kovariance.

Slika 1 Primarna analiza – povprečne vrednosti (skupina ITT) po metodi najmanjših kvadratov (standardna napaka) po posamezni kontroli normaliziranega časa »vklopa« brez diskinezije (ure)



Pril.: prilagojeno (povprečja po metodi najmanjših kvadratov), DBD1: 1. dan dvojno slepega obdobja (double-blind period day 1); DBDD: dvojno slepo obdobje, v katerem so vsi bolniki izmenično prejeli placebo in zdravilo (double-blind, double-dummy); DBW1/4/8/12: 1./4./8./12. teden dvojno slepega obdobja (double-blind period week 1/4/8/12); IR: s takojšnjim sproščanjem (immediate-release); IRD1: 1. dan odprtega obdobja prilagajanja odmerka z levodopo/karbidopo s takojšnjim sproščanjem (immediate-release levodopa/carbidopa (IR-LD/CD) open label adjustment period day 1); ND: zdravilo Onerji; NDD1: 1. dan odprtega obdobja postopne zamenjave zdravljenja z zdravilom Onerji (Onerji open label conversion period day 1), SN: standardna napaka.

Analizo dejanskih vrednosti ob vsakem obisku po izhodišču so izvedli ločeno in podobno kot primarno analizo z uporabo analize kovariance (ANCOVA) z metodo posplošenega linearnega modela (GLM – general linear model) v programu SAS® po več pripisih vrednosti na osnovi domneve, da podatki manjkajo naključno (MAR – missing at random).

Statistična pomembnost je bila dosežena tudi pri drugih sekundarnih opazovanih dogodkih v skladu z

vnaprej opredeljeno hierarhijo z uporabo načela stalnega zaporedja (preglednica 5).

Preglednica 5 Drugi sekundarni opazovani dogodki

Skupina zdravljenja	Povprečje ob izhodišču	Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS – least square) od izhodišča do 12. tedna ^a	Učinek zdravljenja (razlika)
MDS-UPDRS, del II M-EDL^b			-3,05 ^c
• zdravilo Onerji	15,34	-0,30	
• levodopa/karbidopa s takojšnjim sproščanjem	13,53	2,75	
		Deleži izboljšanja po metodi najmanjših kvadratov (LS)^d	Razmerje obetov
Bolnikova splošna ocena spremembe (PGIC – Patient Global Impression of Change)			5,31 ^c
• zdravilo Onerji	ni podatka	0,70	
• levodopa/karbidopa s takojšnjim sproščanjem	ni podatka	0,31	
Zdravnikova splošna ocena izboljšanja (CGI-I – Clinician Global Impression of Improvement)			7,23 ^c
• zdravilo Onerji	ni podatka	0,77	
• levodopa/karbidopa s takojšnjim sproščanjem	ni podatka	0,31	

^a Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov od izhodišča na podlagi analize kovariance.

^b Poenotena lestvica Društva za motnje gibanja za ocenjevanje Parkinsonove bolezni (MDS-UPDRS – Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale), del II – Motorične dejavnosti vsakodnevnega življenja (M-EDL – Motor Aspects of Experiences of Daily Living)

^c vrednost $p < 0,0001$

^d Deleži na podlagi posplošenega mešanega linearnega modela (GLIMMIX) po metodi najmanjših kvadratov.

Elektrofiziologija srca

Med programom kliničnega razvoja zdravila Onerji, vključno s poglobljeno študijo intervala QT (TQT – thorough QT) s karbidopo, niso opazili pomembnih učinkov na elektrokardiografske parametre.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Onerji za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje Parkinsonove bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

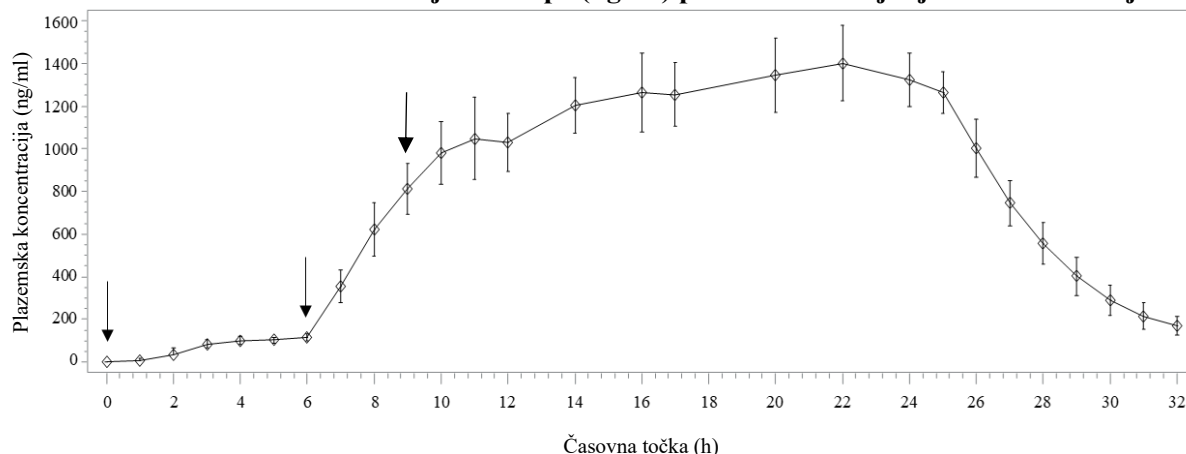
Absorpcija

Zdravilo Onerji je raztopina, ki vsebuje levodopo in karbidopo v razmerju 8 : 1 in se daje neposredno v subkutani prostor.

Po dajanju zdravila Onerji zdravim prostovoljcem so bile v približno 2 urah po predvidenem času zbujanja (glejte poglavje 4.2) dosežene plazemske koncentracije levodope, ki so bile blizu tistim v stanju dinamičnega ravnovesja in so se med dnevnim infundiranjem ohranile.

Spodnja slika 2 prikazuje izpostavljenost levodopi po 24-urnem dajanju zdravila Onerji.

Slika 2 Plazemske koncentracije levodope (ng/ml) po 24-urnem dajanju zdravila Onerji



Odmerek zdravila Onerji 720/90 mg levodope/karbidope, infundiran v 24 urah s hitrostjo 0,08 ml/h 0–6 ur in s hitrostjo 0,64 ml/h 6–24 ur.

Puščica pri $t = 0$ označuje začetek infundiranja z nočno hitrostjo, puščica pri $t = 6$ označuje začetek infundiranja z dnevno hitrostjo, ki ga je mogoče prilagoditi glede na predvideni čas zburjanja, puščica pri $t = 9$ pa označuje predvideni čas zburjanja (glejte poglavje 4.2).

Ocenjena biološka uporabnost levodope v zdravilu Onerji je v primerjavi s peroralnimi tabletami s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, 1,3-krat večja.

Ocenjena biološka uporabnost karbidope v zdravilu Onerji je v primerjavi s peroralnimi tabletami s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, 5,7-krat večja.

Mesto infundiranja ne vpliva na absorpcijo levodope in karbidope v zdravilu Onerji.

Porazdelitev

Približno 10 do 30 % levodope se veže na beljakovine v plazmi. Levodopa se s pomočjo prenašalnega sistema za velike nevtralne aminokislino prenese v možgane.

Približno 36 % karbidope se veže na beljakovine v plazmi. Karbidopa ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Biotransformacija

Presnova levodope poteka po 4 poteh: glavni dve sta dekarboksilacija z DOPA-dekarboksilazo v dopamin, ki se lahko nadalje presnovi v 3,4-dihidroksifenil očetno kislino in homovanilinsko kislino, ter v manjšem obsegu 3-O-metilacija s katehol-O-metiltransferazo (COMT) v 3-O-metildopo. Drugi poti presnove sta transaminacija s tirozin aminotransferazo in oksidacija s tirozinazo ali drugimi oksidanti.

Pri presnovi karbidope nastanejo 3 glavni presnovki (2-metil-3-metoksi-4 hidroksi-fenilpropionska kislina, 2-metil-3,4-dihidroksi-fenilpropionska kislina) in 3-hidroksi- α -metil-fenilpropionska kislina. Ti trije presnovki se v glavnem izločijo z urinom v nespremenjeni obliki ali kot glukuronidni konjugati. Karbidopa v nespremenjeni obliki predstavlja 30 % vseh z zdravilom povezanih snovi, izločenih z urinom.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas izločanja levodope v zdravilu Onerji je približno 2,3 ure.

Plazemski razpolovni čas izločanja karbidope v zdravilu Onerji je približno 2,7 ure.

Linearnost

Farmakokinetika levodope in karbidope v zdravilu Onerji je pri izpostavljenostih, ki ustrezajo odobrenemu razponu odmerkov, sorazmerna z odmerkom.

Posebne populacije

Starejši

Vpliva starosti na farmakokinetiko levodope in karbidope po infundiranju zdravila Onerji niso posebej preučevali. V populacijski farmakokinetični analizi (razpon starosti 20-84 let) pri farmakokinetiki levodope in karbidope niso opazili nobenih trendov, povezanih s starostjo. Pri prilagajanju odmerka pri bolnikih, starih 85 let in več, je potrebna previdnost.

Ledvična ali jetrna okvara

Farmakokinetike zdravila Onerji pri preskušancih z ledvično in/ali jetrno okvaro niso opredelili. Levodopa in karbidopa se v glavnem izločata po poteh, ki ne vključujejo ledvic. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo očistek kreatinina lahko vpliva na izločanje karbidope, vendar ta vpliv pri očistku kreatinina nad 30 ml/min ni tako velik, da bi bil klinično pomemben. Pri prilagajanju odmerka pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro je potrebna previdnost.

Telesna masa

Vpliva telesne mase na farmakokinetiko levodope po infundiranju zdravila Onerji niso posebej preučevali. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo (razpon telesne mase 43-136 kg) telesna masa lahko vpliva na volumen porazdelitve in s tem na izpostavljenost levodopi in karbidopi. Ker pa se odmerki prilagajajo glede na klinični odziv posameznega bolnika, prilagoditev odmerka na podlagi telesne mase ni potrebna.

Spol ali rasa

Vpliva spola na farmakokinetiko po infundiranju zdravila Onerji niso posebej preučevali. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je bil očistek levodope pri ženskah 13 % manjši kot pri moških.

Po dajanju zdravila Onerji so bile izpostavljenosti karbidopi in levodopi pri japonskih preskušancih primerljive s tistimi pri belcih.

Prilagoditev odmerka na podlagi spola ali rase ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja sta tako levodopa kot kombinacija levodopa/karbidopa povzročili visceralne in skeletne malformacije pri kuncih.

Učinki, ki so jih opazili v študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri mini prašičkih, izvedeni s formulacijo zdravila Onerji, ki se daje s subkutano infuzijo, so bili omejeni na reakcije na mestu infundiranja. V tej študiji so bile sistemske izpostavljenosti levodopi in karbidopi pri največjem preskušanjem odmerku skoraj 6-8-krat oziroma 1,5-krat večje od izpostavljenosti pri človeku pri največjem priporočenem odmerku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

arginin

askorbinska kislina (E 300)

acetilcistein
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po odprtju

Uporabite takoj. Zdravilo je treba uporabiti v 24 urah (obdobje infundiranja).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku (–25 °C do –15 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo Onerji je pred uporabo treba odtajati. Zdravila Onerji ne uporabite vsaj 5 ur po odstranitvi iz zamrzovalnika.

V temu namenjen prostor na škatli je treba zabeležiti rok uporabe, ki je 45 dni po datumu odtajanja zdravila.

Po odtajanju: shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte ponovno. Uporabite v 45 dneh (rok uporabe na originalni ovojnini).

Ne uporabljajte zdravila Onerji, če sta rok uporabe in/ali datum izteka roka uporabnosti že pretekla.

Iz škatle lahko vzamete le 2 viali hkrati za dajanje dnevnega odmerka.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in kraljevsko modro odstranljivo plastično zaporko z aluminijastim tesnilom.

Ena viala vsebuje 7,2 ml raztopine za infundiranje.

Velikost pakiranja 30 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Viala zdravila Onerji so samo za enkratno uporabo.
- Dnevni odmerek za infundiranje je treba pripraviti tik pred dajanjem zdravila, da se zagotovi, da čas od začetka priprave do konca dnevnega infundiranja ne preseže 25 ur.
- Poškodovanega dela ali dela s poškodovano ovojnino se ne sme uporabiti, ampak ga je treba varno zavreči in uporabiti novega.
- Zdravilo Onerji se lahko uporabi le, če je raztopina rumenkaste barve.
- Zdravila Onerji se ne sme uporabiti, če raztopina ni bistra ali vsebuje delce in/ali če je raztopina rjave barve.

- Če raztopina vsebuje mehurčke, je treba počakati, da izginejo, preden se z viala odstrani modra zaporka.
- Modre zaporkе se z viala zdravila Onerji ne sme odstraniti z zobmi.
- Da se zmanjša tveganje za kontaminacijo, se sivega gumijastega zamaška na vrhu viala zdravila Onerji ne sme dotikati.
- Če pride do politja zdravila Onerji, ga je treba nemudoma očistiti, da se prepreči nenameren stik s kožo in očmi.
- Če se zdravilo Onerji polije po vsebniku (tj. vložku za zdravilo Yurway, če se uporablja dostavni sistem Yurway, oziroma brizgi, če se uporablja črpalka Crono Twin ND), je treba vsebnik zamenjati.
- Vialo in nastavek za vialo je treba po prenosu zdravila v vsebnik zavreči.
- Zdravilo, ki ob koncu dnevnega infundiranja ostane v vsebnikih, je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Onerji se daje subkutano in se lahko uporablja le z enim od naslednjih dostavnih sistemov:

- **dostavnim sistemom Yurway**, ki vključuje črpalko Yurway s polnljivo baterijo in sterilni vložek (vsebnik) Yurway za enkratno uporabo za raztopino zdravila Onerji s pritrjenima nastavkoma za viali. Sistem se uporablja s sterilnimi kompleti za infundiranje za enkratno uporabo. Pred uporabo dostavnega sistema Yurway je treba prebrati podrobna navodila v *navodilih za uporabo dostavnega sistema Yurway*;
- črpalko **Crono Twin ND**, ki se uporablja s sterilnimi brizgami (vsebniki) za enkratno uporabo, nastavki za viale in kompleti za infundiranje. Če boste uporabljali črpalko Crono Twin ND, preberite podrobna navodila v *navodilih za uporabo črpalke Crono Twin ND*.

Bolniku in skrbniku (če je primerno) je treba pred začetkom uporabe dostavnega sistema Yurway ali črpalke Crono Twin ND in po potrebi tudi pozneje zagotoviti ustrezno usposabljanje. Infuzijsko črpalko lahko uporabljajo samo bolniki in njihovi skrbniki, ki so bili za to usposobljeni in so tega sposobni.

Priprava infuzije zdravila Onerji za dajanje je opisana v navodilu za uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tanabe Pharma GmbH
 Schiessstrasse 47
 40549 Duesseldorf
 Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2026/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Pred prihodom zdravila Onerji na trg v posamezni državi članici se mora družba Tanabe Pharma GmbH s nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa. Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju tveganja za reakcije na mestu infundiranja, povezane z zdravljenjem z zdravilom Onerji, povečanju ozaveščenosti in seznanjanju bolnikov (in/ali njihovih skrbnikov) z ukrepi, potrebnimi za zmanjšanje tega tveganja.

Družba Tanabe Pharma GmbH bo zagotovila, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo Onerji, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo, imeli dostop do spodaj navedenega izobraževalnega gradiva in ga posredovali svojim bolnikom:

- Gradivo z informacijami za bolnike

Gradivo z informacijami za bolnike vključuje navodilo za uporabo zdravila, navodila, priložena

dostavnemu sistemu za dovajanje zdravila, ki vsebujejo podrobna navodila za uporabo infuzijske črpalke (dostavnega sistema Yurway ali črpalke Crono Twin ND) in pravilno ravnanje z njo, ter vodnik za bolnika/skrbnika.

Vodnik za bolnika bo vseboval naslednje ključne informacije:

- opis reakcij na mestu infundiranja, vključno s simptomi, ki so lahko znak vnetja ali okužbe;
- podrobnosti o tem, kako je mogoče zmanjšati varnostno tveganje za reakcije na mestu infundiranja, in opomnik, da je treba dnevno menjati mesto subkutanega infundiranja ter mesta sistematično menjavati tako, da se isto mesto infundiranja ne uporabi znova vsaj 2 tedna;
- ukrepe, ki jih je treba upoštevati v primeru, da se pri bolniku pojavi reakcija na mestu infundiranja;
- sklic na navodilo za uporabo zdravila in/ali navodila za uporabo dostavnega sistema.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml raztopina za infundiranje
levodopa/karbidopa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 60 mg levodope in 7,5 mg karbidope (v obliki monohidrata).
Ena 7,2-ml viala vsebuje 432 mg levodope in 54 mg karbidope.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: arginin, askorbinska kislina (E300), acetilcistein, polisorbat 80 (E433), voda za
injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
30 vial
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Po odtajanju: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte ponovno.
Rok uporabe: (Največ 45 dni. Prečrtajte prejšnji rok uporabe.)

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2026/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Onerji

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA VIALO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml raztopina za infundiranje levodopa/karbidopa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Onerji in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Onerji
3. Kako uporabljati zdravilo Onerji
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onerji
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za pripravo infuzije zdravila Onerji za dajanje

1. Kaj je zdravilo Onerji in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Onerji vsebuje učinkovini levodopo in karbidopo, ki spadata v skupino zdravil, imenovanih antiparkinsoniki.

Zdravilo Onerji se uporablja za zdravljenje izmeničnih sprememb sposobnosti gibanja (motoričnih nihanj) pri odraslih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, kadar teh nihanj ni mogoče ustrezno nadzorovati z drugimi zdravili, ki se jemljejo peroralno (skozi usta). Parkinsonova bolezen je napredujoča bolezen živčevja, ki povzroča tresenje, okorelost, počasno gibanje in težave z ohranjanjem ravnotežja.

Pri osebah s Parkinsonovo boleznijo celice v možganih, ki tvorijo kemični prenašalec, imenovan dopamin, začnejo odmirati, zaradi česar se količina dopamina v možganih zmanjša. Učinkovina v zdravilu Onerji, levodopa, se v telesu pretvori v dopamin, s čimer se poveča njegova količina v telesu. To pomaga zmanjšati simptome Parkinsonove bolezni. Druga učinkovina v zdravilu Onerji, karbidopa, pomaga, da levodopa deluje bolje, saj preprečuje, da bi se levodopa v telesu prehitro razgradila, zaradi česar v možgane prispejo večje količine. To zmanjša tudi neželene učinke, kar omogoči učinkovitejšo uporabo levodope.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Onerji

Ne uporabljajte zdravila Onerji

- če ste alergični na levodopo, karbidopo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate glavkom z zaprtim zakotjem, tj. okvaro živca v očesu, ki je posledica hitrega zvišanja tlaka v očesu zaradi tekočine, ki ne more odtekati;
- če jemljete zdravila za zdravljenje depresije, imenovana neselektivni zaviralci monoaminoxidaz (MAO), kot sta fenelzin in tranilcipromin;
- če zelo težko jasno razmišljate in si zapomnite stvari (kognitivne motnje);
- če imate tumor nadledvičnih žlez (feokromocitom);

- če imate težave s hormoni, na primer preveč kortizola (Cushingov sindrom) ali previsoke ravni ščitničnih hormonov (hipertiroidizem).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, ne uporabljajte zdravila Onerji. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe ali med uporabo zdravila Onerji se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če za vas velja kar koli od naslednjega:

- če ste kdaj imeli srčni infarkt, zamašene krvne žile v srcu ali katere koli druge težave s srcem, vključno z nerednim bitjem srca;
- če imate kronični glavkom z odprtim zakotjem, tj. očesno bolezen, pri kateri zvišan tlak v očesu postopoma poškoduje živec v očesu. Morali vam bodo redno preverjati tlak v očesu;
- če imate želodčno razjedo;
- če slišite, vidite ali čutite stvari, ki ne obstajajo (halucinacije), kar lahko povzroča zmedenost, težave s spanjem (nespečnost) in žive sanje, ali če opazate neobičajne misli in vedenje, kot je paranoja, zmedenost, agresivno vedenje ali nemir;
- če imate depresijo s samomorilnimi mislimi;
- če imate močno potrebo ali željo po obnašanju, ki je za vas neobičajno, ali se ne morete upreti nagonu, želji ali skušnjavi, da bi storili nekaj, kar bi lahko škodilo vam ali drugim. Tako vedenje imenujemo motnja nadzora nad impulzi in lahko vključuje zasvojenost z igrami na srečo, pretirano prenašanje ali čezmerno zapravljanje denarja, nenormalno veliko željo po spolnosti ali povečanje spolnih misli ali občutkov;
- če imate omotico ali vrtoglavico ob vstajanju ali usedanju zaradi padca krvnega tlaka (ortostatska hipotenzija);
- če ste zelo zaspani ali nenadoma zaspate med vsakodnevnimi dejavnostmi;
- če se vam pojavljajo nehoteni in nekontrolirani gibi okončin, hrbta, vratu ali brade ali bolj okoreli ali počasni gibi (diskinezija);
- če se vam pojavlja šibkost, bolečina, odrevenelost ali izguba občutkov v prstih ali stopalih (polinevropatija). Zdravnik bo preveril te znake in simptome pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onerji ter jih redno preverjal tudi med zdravljenjem. Obvestite zdravnika, če imate katero koli bolezen živčevja;
- če se vam pojavijo kožne spremembe na mestu, kjer ste prejeli (kapalno) infuzijo zdravila Onerji. To vključuje rdečino, toploto, oteklino ali bolečino, ki kaže na okužbo, zlasti če je povezana z zvišano telesno temperaturo.

Ne prenehajte uporabljati zdravila Onerji, razen če vam tega ne naroči zdravnik. Nenadna prekinitve zdravljenja ali hitro zmanjšanje odmerka zdravila Onerji lahko povzroči resno težavo, imenovano hiperpireksija in zmedenost zaradi odtegnitve zdravila. Zanjso so značilni zvišana telesna temperatura, okorelost mišic, hitrejše dihanje, prekomerno znojenje in spremembe zavesti.

Priporočljivo je, da zdravnik med zdravljenjem redno preverja delovanje jeter, ledvic in srca ter kri in krvni obtok.

Zdravilo Onerji lahko vpliva na nekatere vrednosti preiskav, vključno s preiskavami krvi in urina.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Onerji se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker pri tej starostni skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Onerji

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati:

- zdravila za zdravljenje depresije, imenovana neselektivni zaviralci monoamino oksidaz (MAO), kot sta fenelzin in tranilcipromin. Če uporabljate ta zdravila, zdravila Onerji ne uporabljajte. Ta zdravila morate prenehati uporabljati vsaj dva tedna pred začetkom uporabe zdravila Onerji.

Prav tako obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate:

- zdravila za zdravljenje depresije, imenovana triciklični antidepresivi, kot sta trimipramin in amitriptilin;
- zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, imenovana:
 - selektivni zaviralci MAO-B, kot sta razagilin in selegilin,
 - zaviralci katehol-O-metiltransferaze (COMT – catechol-O-methyl transferase), kot so entakapon, opikapon in tolkapon,
 - amantadin;
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka;
- zdravila za zdravljenje duševnih ali anksioznih motenj, kot so fenotiazini, butirofenoni in risperidon;
- zdravila proti siljenju na bruhanje ali bruhanju – zlasti metoklopramid;
- izoniazid, zdravilo za zdravljenje tuberkuloze.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Onerji.

Ustreznih podatkov o uporabi zdravil, ki vsebujejo levodopo in karbidopo, pri nosečnicah ni. Študije na živalih pa so pokazale, da bi zdravilo morda lahko škodovalo nerojenemu otroku. Zdravila Onerji ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah, ki lahko zanosijo in ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Med zdravljenjem z zdravilom Onerji se dojenje ne priporoča.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Onerji ima lahko pomemben vpliv na sposobnost upravljanja vozil ali orodij/strojev. Zdravilo Onerji namreč lahko povzroči, da ste zelo zaspani ali da včasih nenadoma zaspate (napadi spanja). Zdravilo Onerji lahko zniža krvni tlak, zaradi česar lahko občutite vrtoglavico ali omotico. Ne upravljajte vozil, orodij ali strojev, dokler ne ugotovite, kako zdravilo Onerji vpliva na vas. Ne upravljajte vozil, orodij ali strojev, dokler niste popolnoma budni ali dokler vrtoglavica ali omotica ne izzvenita.

Zdravilo Onerji vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 3 mg polisorbata 80 v enem mililitru. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Onerji

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila za zdravljenje depresije, imenovana neselektivni zaviralci monoaminoooksidaz (MAO), kot sta fenelzin in tranilcipromin, prenehajte uporabljati vsaj dva tedna pred začetkom uporabe zdravila Onerji.

Preden boste zdravilo lahko uporabljali na domu, bodo vas in vašega skrbnika (če je primerno) naučili, kako ravnati z zdravilom Onerji in črpalko za dovajanje zdravila. Vi in vaš skrbnik boste lahko črpalke za infundiranje uporabljali šele, ko vas bodo za to usposobili in presodili, da ste tega sposobni. Če boste imeli pri uporabi težave, vam bodo zagotovili osvežitveno usposabljanje.

Pred začetkom uporabe zdravila Onerji preberite navodila za uporabo črpalke za dovajanje zdravil v poglavju 7.

Če boste uporabljali dostavni sistem Yurway, preberite tudi podrobna navodila v navodilih za uporabo dostavnega sistema Yurway.

Če boste uporabljali črpalko Crono Twin ND, preberite tudi podrobna navodila v navodilih za uporabo črpalke Crono Twin ND.

Pri uporabi zdravila Onerji vedno upoštevajte sterilne tehnike, menjavajte mesta infundiranja in vsak dan uporabite nove komplete za infundiranje. Izogibajte se mestom infundiranja nad kožnimi lezijami, kot so vozlički, modrice, predeli z rdečino ali oteklino, ali nad kostmi, krvnimi žilami, tetovažami ali brazgotinastim tkivom.

Koliko zdravila morate uporabiti

Pri uporabi tega zdravila upoštevajte navodila zdravnika. Zdravnik bo določil, koliko zdravila Onerji morate vzeti, in po potrebi prilagodil odmerke drugih zdravil. Dnevni odmerek levodope, prejet z zdravilom Onerji, vam bo predpisal zdravnik glede na vaše potrebe, pri čemer bo izbral enega od 8 režimov odmerjanja od 370 mg do 720 mg.

Zdravilo Onerji se daje skupaj z jutranjim odmerkom levodope, ki se jemlje peroralno (skozi usta).

Zdravnik bo morda prilagodil odmerek zdravila Onerji, če jemljete zaviralce COMT.

Kako dajemo zdravilo Onerji

Zdravilo Onerji se daje z infundiranjem (kapalno infuzijo) pod kožo (subkutano) na trebuhu, bokih (stranskih delih telesa med spodnjimi rebri in kolkoma) ali zunanjem delu stegen. Po potrebi se lahko uporabi tudi zunanji zadnji del nadlakti.

Zdravilo se infundira s črpalko (dostavnim sistemom Yurway ali črpalko Crono Twin ND). Zdravilo Onerji se s črpalko med vsakim ciklom daje neprekinjeno 24 ur.

Vsak dan uporabite drugo mesto infundiranja in istega mesta ne uporabite znova vsaj 2 tedna. Mesto infundiranja očistite z razkužilom, kot vam je priporočil zdravnikom, farmacevt ali medicinska sestra. Izogibajte se mestom infundiranja nad kožnimi lezijami (npr. bulicami, rdečino ali oteklino) ali nad kostmi, krvnimi žilami, tetovažami ali brazgotinastim tkivom (glejte poglavje 7).

Namestite tanki cevki (kanili), ki sta povezani z infuzijskima črpalkama, vsaj 5 cm narazen in vsaj 5 cm stran od popka, ter pustite, da zdravilo teče v telo.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Onerji

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Onerji, čim prej zaženite črpalko z običajnim odmerkom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Onerji

Zdravljenja z zdravilom Onerji ne smete trajno prekiniti, razen če vam tega ne naroči zdravnik.

Nenadna prekinitev zdravljenja z zdravilom Onerji lahko povzroči resno težavo, imenovano hiperpireksija in zmedenost zaradi odtegnitve zdravila (glejte tudi opozorila in previdnostne ukrepe).

Zdravljenje z zdravilom Onerji lahko prekinete za kratek čas, na primer med tuširanjem. Če zdravljenje z zdravilom Onerji prekinete za več kot 3 ure, do nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Onerji jemljite peroralno zdravilo, ki vsebuje levodopo, po navodilih zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Onerji in nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- otekanje obraza, jezika ali žrela, ki vam otežuje požiranje ali dihanje, ali kožni izpuščaji, podoben koprivnici. To so lahko simptomi hude alergijske reakcije.

Pogostnosti teh neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. Zdravnik bo presodil, ali lahko še naprej uporabljate zdravilo Onerji.

Drugi neželeni učinki zdravila Onerji

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužba na mestu infundiranja
- rdečina (eritem) na mestu infundiranja
- suha, temna krasta (eshara) na mestu infundiranja
- nabiranje krvi pod kožo (hematom) na mestu infundiranja
- bolečina na mestu infundiranja
- izboklina (vozlič) na mestu infundiranja
- motnje gibanja (diskinezija), za katere so značilni nehoteni gibi mišic
- nizke ravni vitamina B6 v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- sprememba barve kože (obarvanje) na mestu infundiranja
- krvavitev na mestu infundiranja
- zatrdlina (induracija) na mestu infundiranja
- srbenje (pruritus) na mestu infundiranja
- reakcije na mestu infundiranja
- oteklina na mestu infundiranja
- mehurčki (vezikule) na mestu infundiranja
- zmanjšan nadzor nad simptomi Parkinsonove bolezni, ki je posledica hitrejšega izzvenenja učinkov zdravila (poslabšanje faz izklopa)
- nizke ravni vitamina B12 v krvi
- nizke ravni folatov v krvi
- videnje, slišanje ali čutenje stvari, ki ne obstajajo (halucinacije)
- težave z živci v dlaneh ali stopalih, kot so šibkost, bolečina, odrevenelost, izguba občutkov (periferna nevropatija)
- vnetje kože (kontaktni dermatitis)
- siljenje na bruhanje
- omotica
- padec
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- nenadzorovano tresenje (tremor)
- tesnoba
- nespečnost (insomnija)
- glavobol
- zvišane ravni homocisteina v krvi (hiperhomocisteinemija), tj. snovi, ki sodeluje pri nastajanju beljakovin v telesu

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- šibkost (astenija)
- reakcije na mestu infundiranja (ki niso navedene zgoraj): draženje, luščenje ali razpadanje zunanjih plasti kože in druge reakcije, ki so posledica iztekanja zdravila
- občutek omotice ali vrtoglavice ob vstajanju ali usedanju zaradi padca krvnega tlaka (ortostatska hipotenzija)
- neprijeten, nenormalen občutek dotika (disestezija)
- nenormalni občutki, kot so mravljinčenje, odrevenelost, pekoč občutek ali ščemenje (parestezija)
- otekanje spodnjega dela nog ali dlani zaradi prevelike količine tekočine (periferni edem)
- zaspanost (somnia)
- nenormalne sanje
- težave pri izvajanju gibov (hipokinezija)
- nesposobnost hotenega premikanja mišic (akinezija)

- zmanjšan apetit
- mišični krči, ki jih ni mogoče nadzorovati – ti prizadenejo oči, glavo, vrat in telo (distonija)
- zmedenost (stanje zmedenosti)
- zmotna prepričanja (blodnje)
- depresija
- nelagodje
- suha usta
- oslabitev ali sprememba okusa (motnja okusa)
- alergijska reakcija
- izpuščaj
- težave z nadzorovanjem dejanj ali odzivov (motnje nadzora nad impulzi)
- bolečina v rokah ali nogah (okončinah)
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis)
- občutek omedlevice (presinkopa)
- zvišana telesna temperatura
- motnja spanja, pri kateri se oseba na žive, pogosto neprijetne sanje odzove z oglašanjem in nenadnimi gibi (vedenjska motnja med spanjem)
- nekakovosten spanec (motnja spanja)
- bruhanje
- nehoteni gibi, skupaj z zvišano telesno temperaturo in drugimi simptomi, kot so motnje zavesti (sindrom diskinezije s hiperpireksijo)
- hitri gibi zrkel

Neznana pogostnost (o teh neželenih učinkih pri uporabi zdravila Onerji niso poročali, vendar jih lahko pričakujemo):

- okužba sečil
- nezmožnost popolnega izpraznjenja sečnega mehurja
- obarvan urin
- uhajanje urina
- kožni rak
- majhno število rdečih krvnih celic (ki povzroča utrujenost, šibkost)
- zelo majhno število belih krvnih celic (agranulocitoza)
- majhno število belih krvnih celic (levkopenija)
- majhno število krvnih ploščic
- razmišljanje o samopoškodovanju
- izguba stika z realnostjo (psihotična motnja)
- nemir
- dezorientacija
- nenadzorovane potrebe (sindrom motene regulacije dopamina)
- ekstremen občutek sreče ali veliko energije
- povečana želja po spolnosti
- neutemeljen strah ali sumničavost
- težave z razmišljanjem, spominom ali koncentracijo
- nenaden spanec brez opozorilnih znakov
- zvišana telesna temperatura, okorelost mišic, hitrejše dihanje, prekomerno znojenje in spremembe zavesti (nevroleptični maligni sindrom)
- izguba koordinacije (nestabilna hoja)
- povešenost veke, majhna zenica, odsotnost znojenja na eni strani obraza (Hornerjev sindrom)
- poslabšanje spomina in sposobnosti razmišljanja
- zamegljen vid
- dvojni vid
- razširjene zenice
- obrnjenost oči navzgor ali vstran (okulogirna kriza)
- nenadzorovano trzanje veke ali mežikanje

- palpitacije
- nenormalen srčni ritem
- visok krvni tlak
- omedlevica
- vnete vene s krvnimi strdki
- nenadni vročinski oblivi
- kratka sapa
- nepravilno dihanje
- hripav ali spremenjen glas
- kolcanje
- bolečina v želodcu
- oteženo odvajanje blata
- mehko blato
- napenjanje
- krvavitev v črevesju
- bolečina v želodčni sluznici
- težave pri požiranju
- prebavne motnje
- pekoča bolečina v jeziku
- zaskočena čeljust (nezmožnost popolnega odprtja ust)
- škripanje z zobmi
- sprememba barve sline
- prevelika količina sline
- oteklina pod kožo (obraza, ustnic)
- prekomerno znojenje
- srbeča koža
- izpuščaj z majhnimi vijoličnimi pikami (Henoch-Schönleinova purpura)
- koprivnica
- sprememba barve znoja
- izpadanje las
- mišični krči
- podaljšana, boleča erekcija
- ekstremna utrujenost
- slabo počutje
- nestabilna hoja
- bolečina v prsnem košu
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Onerji

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo je pred predajo bolnikom ali skrbnikom shranjeno v zamrzovalniku. Vi ali vaš skrbnik boste zdravilo Onerji prejeli, ko bo odtajano.

Po odprtju: uporabite takoj. Zdravilo je treba uporabiti v 24 urah (obdobje infundiranja).

Po odtajanju zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ga **ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte ponovno**. Po odstranitvi iz zamrzovalnika lahko neodprte viale shranjujete do 45 dni (rok uporabe). Tega zdravila ne smete uporabljati po preteku roka uporabe.

Iz škatle lahko vzamete le 2 viali hkrati za dajanje dnevnega odmerka. Preostale viale zdravila Onerji shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onerji

- Učinkovini sta levodopa in karbidopa. En mililiter vsebuje 60 mg levodope in 7,5 mg karbidope (v obliki monohidrata). Ena 7,2-ml viala vsebuje 432 mg levodope in 54 mg karbidope (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so arginin, askorbinska kislina (E 300), acetilcistein, polisorbato 80 (E 433) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Onerji vsebuje polisorbato 80«), voda za injekcije.

Izgled zdravila Onerji in vsebina pakiranja

Zdravilo Onerji je bistra, rumenkasta raztopina za infundiranje (infuzija). Na voljo je v prozornih steklenih vialah z gumijastim zamaškom in kraljevsko modro odstranljivo plastično zaporko z aluminijastim tesnilom. Ena viala vsebuje 7,2 ml raztopine za infundiranje. Velikost pakiranja 30 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Nemčija

Proizvajalec

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za pripravo infuzije zdravila Onerji za dajanje

Splošni previdnostni ukrepi pri pripravi zdravila Onerji za dajanje

- Viale zdravila Onerji so samo za enkratno uporabo.
- Dnevni odmerek za infundiranje pripravite tik pred dajanjem zdravila, da zagotovite, da čas od začetka priprave do konca dnevnega infundiranja ne preseže 25 ur.
- Poškodovanih delov ali delov s poškodovano ovojnino ne uporabite, ampak jih varno zavrzite in

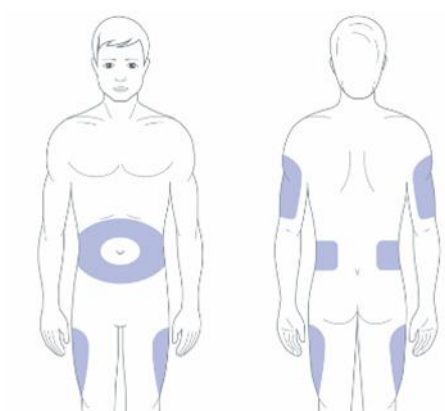
uporabite nove.

- Ne uporabljajte zdravila Onerji, če je raztopina rjave barve.
- Če raztopina vsebuje mehurčke, počakajte, da izginejo, preden z vialo odstranite modro zaporko.
- Modre zaporko z vialo zdravila Onerji ne odstranjujte z zobmi.
- Da zmanjšate tveganje za kontaminacijo, se sivega gumijastega zamaška (sive pregrade) na vrhu vialo zdravila Onerji ne dotikajte.
- Če zdravilo Onerji polijete, ga morate nemudoma očistiti, da preprečite nenameren stik s kožo in očmi.
- Zdravilo, ki ob koncu dnevnega infundiranja ostane v vsebniku, morate zavreči.

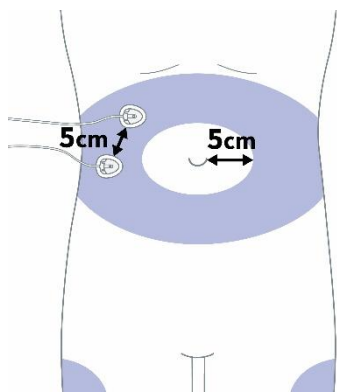
Izbira mesta infundiranja

Zdravilo Onerji se daje pod kožo na:

- trebuhu,
- bokih,
- zunanem delu stegen,
- zunanem zadnjem delu nadlakti (po potrebi).



Kanili namestite vsaj 5 cm narazen in vsaj 5 cm **stran** od popka.



Za infundiranje zdravila **ne** uporabite naslednjih mest:

- predelov s kožnimi lezijami, kot so bulice, rdečina, oteklina, razdražena koža, krvavitev, modrice, okužbe;
- nad kostmi ali krvnimi žilami;
- predelov s tetovažami;
- predelov z brazgotinastim tkivom.

Vsak dan (vsakih 24 ur) zamenjajte mesto infundiranja in istega mesta infundiranja ne uporabite znova vsaj 2 tedna. Mesta infundiranja torej sistematično menjavajte.

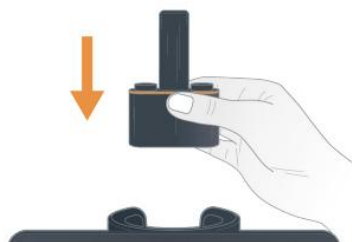
Zdravilo Onerji se lahko uporablja le z enim od naslednjih dostavnih sistemov:

- dostavnim sistemom Yurway,
- črpalko Crono Twin ND.

Priprava infuzije zdravila Onerji z uporabo dostavnega sistema Yurway

Za podrobna navodila za dajanje zdravila Onerji z uporabo dostavnega sistema Yurway preberite navodila za uporabo dostavnega sistema Yurway.

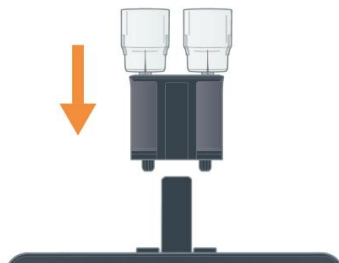
- Temeljito si umijte roke z milom in vodo.
- Pripravite čisto delovno površino na ravni podlagi.
- Pripravite potrebščine: 1 vložek Yurway (z 2 pritrjenima nastavkoma za viali), alkoholne zložence, 2 kompleta za infundiranje, 2 viali zdravila Onerji in 2 čista zloženca iz gaze.
- Namestite nadzorno postajo Yurway v skladu s poglavjem 4.3.2 navodil za uporabo dostavnega sistema Yurway.
- Vstavite črpalko v držalo za črpalko.



- Vstavite črpalko Yurway s polnljivo baterijo v držalo za črpalko.
- Počakajte, da se nadzorna postaja Yurway poveže s črpalko Yurway s polnljivo baterijo (približno 30 sekund).

Če vam vložek za zdravilo Yurway pade na tla, ga **ne** uporabite, ampak ga varno zavržite in uporabite novega.

- Pritrdite vložek za zdravilo Yurway na črpalko.

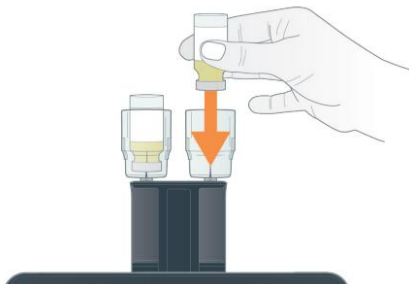


- Odprite nov vložek za zdravilo Yurway in ga odstranite iz ovojnine.
- Vložek za zdravilo Yurway potisnite na črpalko Yurway s polnljivo baterijo.
- Za nadaljevanje na nadzorni postaji Yurway kliknite **NEXT** (NAPREJ).

- Preverite raztopino zdravila Onerji v vialah.
 - Vsako vialo zdravila Onerji 5-krat pazljivo obrnite na glavo. Ne stresajte je, da ne bi nastali mehurčki.
 - Raztopina mora biti bistra, rumenkasta in ne sme vsebovati delcev.



- Vialo vstavite v nastavek za vialo na vložku (vsebnikih).



- Z vial zdravila Onerji odstranite modro zaporko.
- Modro zaporko odvrzite v smeti.
- Viali zdravila Onerji z glavo navzdol potiskajte v nastavka za viali, dokler ne zaslišite »klika«.
- Za nadaljevanje na nadzorni postaji Yurway kliknite **NEXT** (NAPREJ).

- Preverite, ali sta viali pravilno vstavljeni.



- Pritisnite na viali zdravila Onerji, da se prepričate, da sta vstavljeni do konca.
- Pritisnite gumb na nadzorni postaji Yurway v skladu s poglavjem 4.4.3 navodil za uporabo dostavnega sistema Yurway.

- Počakajte, da se vložek za zdravilo Yurway napolni.



- Črpalko za infundiranje Yurway (črpalko Yurway s polnljivo baterijo, pritrjeno na vložek za zdravilo Yurway) pustite v držalu za črpalko, dokler vložek ni poln. To traja približno 7 minut.
- Nadzorna postaja Yurway bo prikazovala napredek polnjenja in vas obvestila, ko bo postopek končan.

- Odstranite nastavka za viali z vložka za zdravilo Yurway.



- Odvijte nastavka za viali (z obračanjem v nasprotni smeri urnega kazalca) – v vialah zdravila Onerji je lahko še nekaj tekočine, kar je normalno.
- Zavržite uporabljeni viali in nastavka zanju v skladu z lokalnimi predpisi.

Za nadaljnje korake glejte navodila za uporabo dostavnega sistema Yurway.

Priprava infuzije zdravila Onerji z uporabo črpalke Crono Twin ND

Za podrobna navodila za dajanje zdravila Onerji z uporabo črpalke Crono Twin ND preberite navodila za uporabo črpalke Crono Twin ND.

- Temeljito si umijte roke z milom in vodo.
- Pripravite čisto delovno površino na ravni podlagi.
- Pripravite potrebščine: dve 10-ml brizgi z nastavkom Luer-Lock CRN Crono, 2 nastavka za viali, alkoholne zložence, 2 kompleta za infundiranje, 2 viali zdravila Onerji in 2 čista zloženca iz gaze.
- Preverite raztopino zdravila Onerji v vialah:
 - Vsako vialo zdravila Onerji 5-krat pazljivo obrnite na glavo. **Ne stresajte je**, da ne bi nastali mehurčki.
 - Raztopina mora biti bistra, rumenkasta in ne sme vsebovati delcev.



- Vzemite 2 viali zdravila Onerji in odstranite modri zaporki.



- Na vialo pritrdite nastavek za vialo (na obe viali).
 - Z nastavkov za viali odlepite prekrivno folijo.



- Vialo trdno držite na trdni površini in potiskajte držalo nastavka na vialo, dokler ne zaslišite »klika«.



- Primite držalo nastavka za vialo za zunanji rob in držalo povlecite z viale.



- Pritrdite brizgi na viali.
 - Brizgo odstranite iz ovojnine.



- Brizgo v smeri urnega kazalca privijte na priključek nastavka za vialo.



- Izvlecite raztopino iz vial.
 - Vialo obrnite na glavo. Potiskajte bat, dokler se ne zaustavi.



- Držite brizgo navpično in vlecite bat nazaj, dokler ne izvlečete 6,5 ml.



- Preden odklopite vialo, se prepričajte, da je v brizgi vsaj 6,5 ml.

- Odstranite viali z brizg.
 - Obrnite vialo na glavo in jo vrtite v nasprotni smeri urnega kazalca, da odstranite brizgo.



- Zavržite uporabljeni viali zdravila Onerji in pritrjena nastavka v skladu z lokalnimi predpisi.

Za nadaljnje korake glejte navodila za uporabo črpalke Crono Twin ND.