

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 60 mg levodopa og 7,5 mg carbidopa (som monohydrat).

Hvert hætteglas på 7,2 ml indeholder 432 mg levodopa og 54 mg carbidopa (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 3 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning (infusion).

Klar, gullig opløsning. pH er fra 9,3 til 9,7, og osmolaliteten er ca. 900 til 1.000 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onerji er indiceret til behandling af motoriske fluktuationer hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som ikke i tilstrækkelig grad er kontrolleret af orale lægemidler mod Parkinsons sygdom.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Onerji administreres sammen med en oral morgendosis af levodopa. Yderligere oralt levodopa kan ordineres efter behov. Hvis nødvendigt, kan andre klasser af lægemidler mod Parkinsons sygdom tages samtidig med det og justeres efter behov.

Den maksimalt anbefalede daglige dosis af Onerji er 720 mg af levodopa-komponenten og 90 mg af carbidopa-komponenten. Behandlingen med Onerji består af en individualiseret dosis om dagen, givet over 18 timer, som starter cirka 3 timer før den forventede opvågningstid for patienten, og en fast dosis om natten givet over 6 timer.

Initierings- og titreringsanvisninger

- Trin 1: Den totale daglige orale dosis af levodopa-ækvivalenter skal beregnes ved at anvende de relevante konverteringsfaktorer for levodopa (tabel 1).
- Trin 2: Onerji skal initieres med fuld dosis (720 mg levodopa) sammen med en oral morgendosis af levodopa. Hvis patienterne fik mere end 720 mg af den totale daglige dosis af orale levodopa-ækvivalenter før initiering af Onerji, skal supplerende oralt levodopa tilføjes i løbet af dagen for at kompensere for forskellen mellem deres totale daglige dosis orale levodopa-ækvivalenter minus de 720 mg levodopa, som Onerji tilføjer, og den orale morgendosis af levodopa. Hvis en katekol-O-methyltransferase (COMT)-hæmmer administreres sammen med Onerji, skal COMT-hæmmerens multiplikationsfaktor også anvendes på levodopa-komponenter af Onerji.

- Trin 3: Den supplerende orale levodopa skal justeres, hvis det er nødvendigt. Hvis patienterne har behov for at reducere deres totale daglige levodopa-dosis, skal den supplerende orale levodopa-dosis justeres, før dosen af Onerji reduceres, baseret på tabel 2.

Beregning af den totale daglige orale dosis af levodopa-ækvivalenter

Den daglige dosis af levodopa-ækvivalenter, der stammer fra orale levodopa-formuleringer, skal bestemmes samt COMT-hæmmerbehandling i henhold til konverteringsfaktorerne nedenfor (tabel 1).

Tabel 1 Beregning af levodopa-ækvivalenter

Levodopa-formulering	Dosismultiplikationsfaktor
Øjeblikkelig udløsning	1
Kontrolleret udløsning	0,75
Depotlægemiddel	0,5
Hvis en COMT-hæmmer anvendes, ganges summen af beregnede levodopa-ækvivalenter med:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 for entacapon • 1,5 for opicapon • 1,5 for tolcapon

Optimering og vedligeholdelse

Den daglige dosis af Onerji-levodopa ordineres af lægen efter patientens behov og vælges mellem 8 programmer fra 370 mg til 720 mg (tabel 2).

Tabel 2 Onerji-levodopa daglig dosis

Om dagen – 18 timer		Om natten – 6 timer		Total daglig
Flowhastighed (ml/t)	Levodopa-dosis (mg)	Flowhastighed (ml/t)	Levodopa-dosis (mg)	Levodopa-dosis (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

Afbrydelse af behandlingen

En pludselig seponering eller hurtig dosisreduktion af Onerji, uden administration af alternativ dopaminmimetisk behandling, bør generelt undgås for at mindske risikoen for abstinensinduceret hyperpyreksi og forvirring.

Hvis det er nødvendigt, at patienten seponerer Onerji, bør dosis gradvist reduceres, eller patienten bør skiftes til oralt levodopa.

Onerji kan afbrydes uden yderligere handlinger i korte perioder (mindre end 3 timer), for eksempel når patienten tager et brusebad.

Hvis der opstår eller forventes en langvarig afbrydelse af behandlingen (mere end 3 timer), bør patienter rådes til at tage oralt levodopa, som anvist af sundhedsudbyderen, indtil behandlingen med Onerji kan genoptages.

Det anbefales at ordinere et oralt levodopa-lægemiddel som backup, hvis leveringen af Onerji afbrydes.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering bør udføres med forsigtighed hos patienter i alderen 85 år og derover.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske studier af Onerji hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Doseringen med Onerji individualiseres ved titrering til optimal virkning (hvilket svarer til individuelt optimerede plasmaeksposeringer af levodopa og carbidopa). Derfor tages der indirekte højde for potentielle virkninger af nedsat lever- eller nyrefunktion på levodopa- og carbidopaeksposeringen ved dosistitrering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Onerji hos den pædiatriske population til behandling af Parkinsons sygdom.

Administration

Onerji administreres som en kontinuerlig subkutan infusion, 24 timer i døgnet med en pumpe til levering af lægemidlet.

Onerji må kun anvendes med et af følgende leveringssystemer:

- Yurway leveringssystem, som inkluderer en Yurway genopladelig pumpe, sterilt Yurway lægemiddelreservoir til engangsbrug med påsatte hætteglasadaptere. Yurway leveringssystemet bruges med sterile infusionsæt til engangsbrug. For detaljerede anvisninger henvises til *Brugermanual for Yurway leveringssystem*.
- Crono Twin ND-pumpe, som bruger sterile engangssprøjter (reservoirer), hætteglasadaptere og infusionsæt. For detaljerede anvisninger henvises til *Brugervejledning for Crono Twin ND*.

Onerji må ikke administreres sammen med andre pumper til levering af lægemidler. Kun Yurway leveringssystem og Crono Twin ND var kvalificerede til kompatibilitet med Onerji. Begge leveringssystemer kan programmeres til at levere flowhastigheder om dagen og om natten via to infusionssteder i henhold til ordinerede programmer med Onerji hos patienter med Parkinsons sygdom, viste sig at yde ligeværdigt.

Før en brug i hjemmet påbegyndes, skal lægen vurdere, om patienten på sikker vis kan bruge Yurway leveringssystem eller Crono Twin ND uafhængigt. Efter træningen skal patienter, der ikke kan udføre alle kritiske opgaver på sikker vis, bruge systemet med støtte fra en trænet omsorgsperson. Kun patienter og/eller omsorgspersoner, der har modtaget træning og er vurderet som kompetente, må betjene Yurway leveringssystemet eller Crono Twin ND i hjemmet. Der bør gives genopfriskningstræning, hvis der identificeres vanskeligheder ved brugen (se pkt. 6.6).

De anbefalede infusionssteder er abdomen, flankerne og yderlårerne. Om nødvendigt kan den posterolaterale overarm også bruges. Støtte fra en passende uddannet omsorgsperson kan være nødvendig på nogle svært tilgængelige infusionssteder, såsom flankerne.

Patienter og (hvis relevant) deres omsorgsperson skal instrueres i at skifte mellem infusionsstederne dagligt, og undgå at vende tilbage til det samme infusionssted i mindst 2 uger, og at rengøre infusionsområdet med et desinfektionsmiddel som anbefalet af deres sundhedsperson. De bøjelige kanyler skal placeres mindst 5 cm fra hinanden og mindst 5 cm væk fra navlen. Infusionssteder, der er over hudlæsioner (f.eks. knuder, hæmatom, områder med erytem eller ødem), eller som er over knogler, blodkar, tatoveringer eller arvæv skal undgås (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Snærvinklet glaukom.
- Samtidig administration af non-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (f.eks. phenelzin,

- tranylcypromin).
- Patienter med signifikant kognitiv svækkelse.
 - Tilstande, hvor adrenergika er kontraindicerede, f.eks. fæokromocytom, hypertyreose og Cushings syndrom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Somnolens og episoder med pludseligt indsættende søvn

Levodopa blevet forbundet med somnolens og episoder med pludseligt indsættende søvn (se pkt. 4.7). Pludseligt indsættende søvn under daglige aktiviteter, i nogle tilfælde uden at være opmærksom på det eller advarselstegn, er blevet rapporteret meget sjældent. Patienter skal informeres om dette og rådes til at udvise forsigtighed, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandlingen (se pkt. 4.7). Patienter, der har oplevet somnolens og/eller en episode med pludseligt indsættende søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Desuden kan en dosisreduktion eller seponering af behandlingen overvejes.

Abstinensinduceret hyperpyreksi og forvirring

Et symptomkompleks, der ligner neuroleptisk malignt syndrom (karakteriseret ved forhøjet temperatur, muskelstivhed, ændret bevidsthed og autonom ustabilitet) uden anden åbenlys ætiologi, er rapporteret i forbindelse med hurtig dosisreduktion, seponering af eller ændring i behandlingen med dopaminergika (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære iskæmiske hændelser

Levodopa bør administreres med forsigtighed hos patienter med svær kardiovaskulær sygdom. Hos patienter med myokardieinfarkt i anamnesen, som har residuelle arytmier i atrierne, i knuden eller ventrikulære arytmier, bør hjertefunktionen meget nøje overvåges i perioden med de indledende justeringer af dosen af Onerji.

Hallucinationer, psykose, forvirring

Der er en øget risiko for hallucinationer og psykose hos patienter, der tager levodopa.

Hallucinationer kan opstå kort efter initiering af levodopa-behandling og respondere på levodopa-dosisreduktion.

Hallucinationer kan ledsages af forvirring, insomni og overdreven drømmeaktivitet. Unormale tanker og adfærd kan vise sig med et eller flere symptomer, herunder paranoide tanker, vrangforestillinger, hallucinationer, forvirring, psykotisk-lignende adfærd, desorientering, aggressiv adfærd, uro og delirium.

Patienter med en alvorlig psykotisk lidelse eller psykotisk lidelse i anamnesen skal behandles med Onerji med forsigtighed på grund af risikoen for at forværre en psykose.

Derudover kan lægemidler, der modvirker virkningerne af dopamin, som bruges til behandling af psykose, forværre symptomerne på Parkinsons sygdom og kan reducere virkningen af Onerji.

Impulskontrol, tvangshandlinger

Patienter kan opleve intens spilleimpuls, øget seksualtrang, intens impuls til at bruge penge, overspisning eller tvangsspisning og/eller andre former for intense impulser, samt manglende evne til at kontrollere disse impulser, mens de tager et eller flere af de lægemidler, der bruges til behandling af Parkinsons sygdom, og som øger den centrale dopaminerge tone.

I nogle tilfælde, men ikke alle, blev det rapporteret, at disse impulser stoppede, når dosen blev

reduceret, eller lægemidlet blev seponeret. Da patienterne evt. ikke kan genkende sådan adfærd som værende unormal, er det vigtigt, at de ordinerende læger specifikt spørger patienterne eller deres omsorgspersoner om udvikling af en ny eller forværret spilleimpuls, seksualtrang, ukontrolleret pengeforbrug, tvangsspisning eller overspisning, eller andre impulser under behandlingen med Onerji.

Hvis en patient udvikler sådanne impulser, bør en reduktion af dosis eller seponering af Onerji overvejes.

Ortostatisk hypotension

Levodopa kan forårsage ortostatisk hypotension. Onerji bør administreres med forsigtighed sammen med andre lægemidler, der kan forårsage ortostatisk hypotension, f.eks. antihypertensiva.

Dyskinesi

Præparater indeholdende levodopa kan forårsage dyskinesi. En dosisreduktion af Onerji eller andre lægemidler, der bruges til behandling af Parkinsons sygdom, kan være nødvendig.

Reaktioner på infusionsstedet

Onerji er forbundet med lokale reaktioner på infusionsstedet. Patienterne skal instrueres i at skifte mellem infusionsstederne dagligt, og undgå at vende tilbage til det samme infusionssted i mindst 2 uger, og at rengøre infusionsområdet med et desinfektionsmiddel. De bøjelige kanyler skal placeres mindst 5 cm fra hinanden og mindst 5 cm væk fra navlen. Infusionssteder, der er over hudlæsioner (f.eks. knuder, hæmatom, infektion, områder med erytem eller ødem), eller som er over knogler, blodkar, tatoveringer eller arvæv, bør undgås.

Patienterne skal instrueres i nøje at overvåge eventuelle hudændringer på infusionsstedet, der kan indikere en mulig infektion, såsom rødme forbundet med varme, hævelse og smerter, især hvis det er forbundet med feber. De fleste infektionsreaktioner på infusionsstedet vil gå væk med topikale eller orale antibiotika og kræver ikke, at Onerji afbrydes. I mere alvorlige tilfælde af infektion på infusionsstedet (f.eks. cellulitis eller byld) kan indlæggelse være nødvendig med henblik på at give intravenøse antibiotika, dræning af en byld og/eller fjernelse af inficeret hudvæv.

Neuropati

Patienterne skal overvåges klinisk for neuropati efter påbegyndelse af behandlingen med Onerji, især patienter med eksisterende neuropati og patienter, der tager andre lægemidler eller har medicinske tilstande, der er forbundet med neuropati. For patienter, der udvikler tegn og symptomer på neuropati efter behandlingen påbegyndes, bør B6-, B9- og B12-vitamin måles (se pkt. 4.8). Giv tilskud i tilfælde af mangler, især hvis der observeres markant lave niveauer.

Depression og selvmordstanker

Alle patienter skal observeres nøje for udvikling af depression med tendens til selvmordstanker.

Kronisk åbenvinklet glaukom

Patienter kan behandles med forsigtighed med Onerji, forudsat at det intraokulære tryk er velkontrolleret, og patienten overvåges nøje for ændringer i det intraokulære tryk under behandlingen.

Mavesår-sygdom

Levodopa, behandling kan øge risikoen for øvre mave-tarm-blødning hos patienter med mavesår i anamnesen.

Laboratorieovervågning

Periodisk evaluering af hepatisk, hæmatopoietisk, kardiovaskulær og renal funktion anbefales under langvarig behandling.

Påvirkning af laboratorieprøver

Levodopa kan forårsage en falsk-positiv reaktion for ketonstoffer i urinen, når der bruges en teststrip til bestemmelse af ketonuri, og denne reaktion ændres ikke ved kogning af urinprøven. Der kan også opstå falsk-negative resultater ved brug af glucose-oxidase-metoder til at teste for glukosuri. Der bør udvises forsigtighed ved fortolkning af plasma- og urinmålinger af katekolaminer, da levodopa-behandling kan øge niveauet af dem.

Hjælpstof

Dette lægemiddel indeholder 3 mg polysorbat 80 pr. ml. Polysorbater kan fremkalde allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Onerji. Følgende interaktioner er kendte fra den generiske kombination af levodopa/carbidopa.

Non-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere

Levodopa er kontraindiceret hos patienter behandlet med non-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere (f.eks. phenelzin, tranylcypromin, se pkt. 4.3), da samtidig administration af levodopa med non-selektive MAO-hæmmere kan føre til hypertensiv krise. Disse hæmmere skal seponeres mindst 14 dage før påbegyndelse af behandling med Onerji.

Det er nødvendigt at udvise forsigtighed ved samtidig administration af Onerji og følgende lægemidler:

Selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere

Brugen af selektive MAO-B-hæmmere (f.eks. rasagilin og selegilin) sammen med levodopa kan være forbundet med ortostatisk hypotension. Patienter, der tager disse lægemidler, bør overvåges.

COMT-hæmmere (tolcapon, entacapon, opicapon)

COMT-hæmmere øger biotilgængeligheden af levodopa. En dosisjustering af Onerji kan være nødvendig.

Amantadin

Amantadin har en synergisk virkning med levodopa og kan øge levodopa-relaterede hændelser med nedsat nyre- og leverfunktion. En dosisjustering af Onerji kan være nødvendig.

Tricykliske antidepressiva

Der har været sjældne rapporter om bivirkninger, herunder hypertension og dyskinesi, som følge af samtidig administration af tricykliske antidepressiva og levodopa.

Antihypertensiva

Samtidig brug af levodopa/carbidopa og antihypertensiva kan forårsage symptomatisk postural hypotension. En dosisreduktion af antihypertensiva kan være nødvendig efter behandling med Onerji

blev påbegyndt eller forhøjet.

Dopamin D2-receptorantagonister og isoniazid

Dopamin D2-receptorantagonister (f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner, risperidon og metoclopramid) og isoniazid kan reducere den terapeutiske virkning af levodopa. Overvåg patienterne for forværring af symptomer på Parkinsons sygdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af levodopa/carbidopa til gravide kvinder. Dyreforsøg med levodopa og carbidopa har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Onerji bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Levodopa og muligvis levodopa-metabolitter udskilles i human mælk. Der er evidens for, at amningen undertrykkes under behandling med levodopa.

Det er ukendt, om carbidopa eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Dyreforsøg har påvist, at carbidopa udskilles i brystmælk.

Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af levodopa/carbidopa eller deres metabolitter på det ammede barn. Amning skal ophøre under behandling med Onerji.

Fertilitet

I reproduktionsforsøg med dyr blev der ikke observeret nogen virkninger på fertiliteten hos rotter, der fik levodopa/carbidopa

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levodopa/carbidopa påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan være forbundet med somnolens, pludseligt indsættende søvnepisoder, svimmelhed og ortostatisk hypotension. Derfor skal der udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner under behandlingen med Onerji. Patienter, der udvises somnolens og/eller pludseligt indsættende søvnepisoder skal rådes til at undgå at føre motorkøretøj eller deltage i aktiviteter (f.eks. betjene maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er forsvundet (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger rapporteret med Onerji var reaktioner på infusionsstedet, herunder knude (70,4 %), hæmatom (64,9 %), smerter (23,2 %), infektion (19,3 %), erytem (18,4 %), sårskorpedannelse (12,9 %) og dyskinesi (11,5 %). Se pkt. 4.4 for afbødende foranstaltninger.

Bivirkninger opstillet i tabelform

I tabel 3 nedenfor vises bivirkninger, der forventes fra Onerji, efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed. Hyppighedskategorierne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3 Tabel over bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt ³
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion på infusionssted ^{1,2}			Urinvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				Malignt melanom
Blod og lymfesystem				Anæmi, Agranulocytose, Trombocytopeni, Leukopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed ¹	
Metabolisme og ernæring	B6-vitaminmangel ¹	Hyperhomocysteinæmi, Folatmangel ¹ , B12-vitaminmangel ¹	Nedsat appetit	
Psykiske forstyrrelser		Angst, Hallucinationer ¹ , Insomni	Unormale drømme, Forvirringstilstand, Vrangforestilling, Depression ¹ , Impulskontrolforstyrrelse ¹ , Hurtige øjenbevægelser, Søvnadfærdsforstyrrelse, Søvnforstyrrelse	Selv mordstanker, Psykotisk lidelse, Uro, Desorientering, Dopamindysreguleringssyndrom, Euforisk stemning, Øget libido, Bruksisme, Paranoia
Nervesystemet	Dyskinesi	Svimmelhed, Hovedpine, Forværring af "Off"-perioder, Perifer neuropati ^{1,2} , Tremor	Akinesi, Dysæstesi, Dyskinesi-hyperpyreksisyndrom, Dystoni, Hypokinesi, Paræstesi, Præsynkope, Somnolens, Smagsforstyrrelse	Kognitive forstyrrelser, Pludseligt indsættende søvnepisoder, Neuroleptisk malignt syndrom, Ataksi, Horners syndrom, Demens
Øjne				Sløret syn, Diplopi, Mydriasis, Okulogyrisk krise, Blefarospasme
Hjerte				Palpitationer, Hjerterytmeforstyrrelser
Vaskulære sygdomme		Hypotension	Ortostatisk hypotension	Hypertension, Synkope, Tromboflebetis, Hedetur
Luftveje, thorax og mediastinum				Dyspnø, Unormal respiration, Dysfoni, Hikke

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt ³
Mave-tarmkanalen		Kvalme	Mundtørhed, Opkastning	Abdominalsmerter, Forstoppelse, Diarré, Mave-tarm-blødning, Mavesår, Dysfagi, Dyspepsi, Glossodynii, Flatulens, Misfarvning af spyt, Hypersekretion af spyt
Hud og subkutane væv		Kontaktdermatitis	Pannikulitis, Udslæt	Angioødem, Hyperhidrose, Pruritus, Henoch-Schonleins purpura, Urticaria, Misfarvning af sved, Alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv			Smerter i ekstremiteter	Muskelspasmer, Trismus
Nyrer og urinveje				Urinretention, Kromaturi, Urininkontinens
Det reproduktive system og mammae				Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Erytem på infusionsstedet ^{1,2} , Sårskorpedannelse på infusionsstedet ^{1,2} , Hæmatom på infusionsstedet ^{1,2} , Knude på infusionsstedet ^{1,2} , Smerter på infusionsstedet ^{1,2}	Misfarvning på infusionsstedet, Blødning på infusionsstedet, Induration på infusionsstedet, Pruritus på infusionsstedet, Reaktion på infusionsstedet (uspecificeret), Hævelse på infusionsstedet ^{1,2} , Vesikler på infusionsstedet, Forkortet terapeutisk respons	Asteni, Ubehag, Andre reaktioner på infusionsstedet ¹ , Perifert ødem ¹ , Pyreksi	Træthed, Utilpashed, Gangforstyrrelser, Brystsmerter
Undersøgelser				Vægtøgning, Vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Faldtendens	Hudafskrabning	
Produktspecifikt			Lækage af lægemiddel på huden, hvilket kan forårsage en lokal reaktion	

¹ Grupperet terminologi, der inkluderer nært beslægtet foretrukket terminologi.

² Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

³ Disse bivirkninger er ikke blevet rapporteret med Onerji, men forventes med oral levodopa.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på infusionsstedet

De mest almindelige bivirkninger forbundet med Onerji var reaktioner på infusionsstedet (88,8 % af patienterne over en gennemsnitlig behandlingseksponering på 1,6 år), herunder knuder, hæmatom, smerter, infektion, erytem, sårskorpedannelse og hævelse. Hovedparten af disse reaktioner på infusionsstedet var af let sværhedsgrad, ikke alvorlige og kunne behandles af patienterne. Infektioner på infusionsstedet blev rapporteret hos 19,3 % af patienterne, og gik i de fleste tilfælde væk med topikale eller orale antibiotika, mens nogle tilfælde krævede intravenøs antibiotika og/eller indsnit og dræn. Se pkt. 4.4 for afbødende foranstaltninger.

Dyskinesi

Dyskinesi blev rapporteret som en bivirkning hos 11,5 % af patienterne med Parkinsons sygdom, der blev behandlet med Onerji. De fleste af hændelserne med dyskinesi var lette til moderate i sværhedsgrad og gik enten spontant væk eller efter dosisreduktion af levodopa. Behandlingen blev seponeret hos 1 % af patienterne på grund af dyskinesi.

Neuropati

I kliniske studier udviklede 3 % af patienterne med Parkinsons sygdom behandlet med Onerji perifer neuropati (se pkt. 4.4). Alle tilfælde blev klassificeret som subakutte eller kroniske, og 84 % af hændelserne var af let eller moderat sværhedsgrad. Neuropati blev oftest karakteriseret som sensorisk eller sensomotorisk. De fleste tilfælde blev rapporteret i forbindelse med lave B-vitamniveauer (78 % af tilfældene, hhv. 61 %, 39 % og 17 % med lave B6-, B9- eller B12-niveauer) og høj daglig dosis af levodopa. Behandlingen blev seponeret hos 0,7 % af patienterne på grund af neuropati.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af en overdosering med Onerji skal infusionen stoppes og pumpen til levering af lægemidlet afbrydes.

Behandlingen af en overdosis er generelt den samme som ved en overdosis levodopa. Pyridoxin er ikke effektivt til at reversere virkningerne af levodopa/carbidopa.

Overvåg patienterne og giv understøttende behandling. Der bør overvåges med elektrokardiografi, og patienten bør nøje observeres for udviklingen af hjertearytmier. Hvis nødvendigt, bør der gives passende antiarytmisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-Parkinson midler, Dopa og dopa-derivater, ATC-kode: N04BA02.

Virkningsmekanisme

Levodopa

Levodopa, den metaboliske prækursor for dopamin, krydser blod-hjerne-barrieren og konverteres til dopamin i hjernen. Dette menes at være den mekanisme, hvorigennem levodopa behandler symptomerne på Parkinsons sygdom.

Carbidopa

Levodopa decarboxyleres hurtigt til dopamin i ekstracerebrale væv, så kun en lille del af en given dosis transporteres uændret til centralnervesystemet. Carbidopa er en decarboxylasehæmmer. Fordi den decarboxylasehæmmende aktivitet er begrænset til ekstracerebrale væv, gør administration af carbidopa sammen med levodopa mere levodopa tilgængeligt for hjernen. Tilsætning af carbidopa til levodopa reducerer de perifere virkninger (f.eks. kvalme og opkastning) på grund af decarboxyleringen af levodopa. Carbidopa reducerer imidlertid ikke bivirkningerne, der skyldes levodopas centrale virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Onerjis virkning blev undersøgt i et klinisk studie udført hos patienter med Parkinsons sygdom, der oplevede motoriske fluktuationer, som ikke kunne forbedres yderligere ved at justere lægemidler mod Parkinsons sygdom.

Dette studie bestod af følgende på hinanden følgende perioder:

- (a) 4 til 6-ugers åben justeringsperiode med oralt levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning
- (b) 4 til 6-ugers åben konverteringsperiode til Onerji suppleret med oralt levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning efter behov
- (c) 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivt kontrolleret studie med parallelle grupper (vedligeholdelsesperioden).

Patienter (med modificeret Hoehn- og Yahr-skala ≤ 3 i "On"-stadiet) var egnede til at deltage i studiet, hvis de oplevede i gennemsnit mindst 2,5 timers "Off"-tid dagligt under den aktuelle behandling, med mindst 4 doser/dag levodopa/dopa-decarboxylasehæmmer (eller mindst 3 doser/dag af levodopa/dopa-decarboxylasehæmmer som depotlægemiddel) og mindst 400 mg/dag levodopa-ækvivalenter.

Samtidig behandling med dopaminagonister, selektive monoaminoxidase-B-hæmmere, amantadin og antikolinergika blev tilladt, forudsat at doserne var stabile før inklusion.

Patienter måtte ikke få nødbehandling med levodopa eller katekol-O-methyltransferasehæmmere under studiet.

Der indgik 381 patienter i studiet. Af disse blev 259 patienter randomiseret (1:1) til enten at få oralt carbidopa/levodopa ($n = 131$) med øjeblikkelig udløsning eller Onerji ($n = 128$) ved de doser, der blev bestemt under justerings- og konverteringsperioderne, med mindst én dosis oralt carbidopa/levodopa med øjeblikkelig udløsning om morgenen. Onerji eller placeboopløsningen blev administreret subkutant kontinuerligt i løbet af 24 timer med et pumpesystem til levering af lægemidlet.

Blandt de 259 randomiserede patienter (63,7 % mænd) ved inklusionen var gennemsnitsalderen (63,5 år, hvoraf 44,8 % af patienterne var 65 år eller ældre), den gennemsnitlige varighed af Parkinsons sygdom (9,6 år), den gennemsnitlige varighed af motoriske fluktuationer (4,5 år), den daglige gennemsnitlige "On"-tid uden problematisk dyskinesi (9,4 timer) og den daglige gennemsnitlige "Off"-tid (6,07 timer) tilsvarende fordelt mellem behandlingsgrupperne.

Ved randomisering (baseline) var den gennemsnitlige (standardafvigelse) totale daglige dosis levodopa 1.237 (447) mg hos patienter randomiseret til Onerji (herunder tillægsbehandlingen med carbidopa/levodopa med øjeblikkelig udløsning) og 1.065 (409) mg hos patienter randomiseret til carbidopa/levodopa med øjeblikkelig udløsning.

Det primære virkningsendepunkt i studiet var den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 12 i den totale daglige gennemsnitlige "On"-tid uden problematisk dyskinesi, baseret på en dagbog over Parkinsons sygdom normaliseret til en vågen periode på 16 timer. Gruppen med Onerji viste en bedre virkning for det primære endepunkt, sammenlignet med levodopa/carbidopa-gruppen med øjeblikkelig udløsning (1,72 timer, $p < 0,0001$). Der var også en statistisk signifikant forskel mellem grupperne i gennemsnitlig ændring i "Off"-tid (vigtigste sekundære endepunkt) til fordel for gruppen med Onerji, sammenlignet med levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning (-1,4 timer, $p < 0,0001$) (tabel 4,

figur 1).

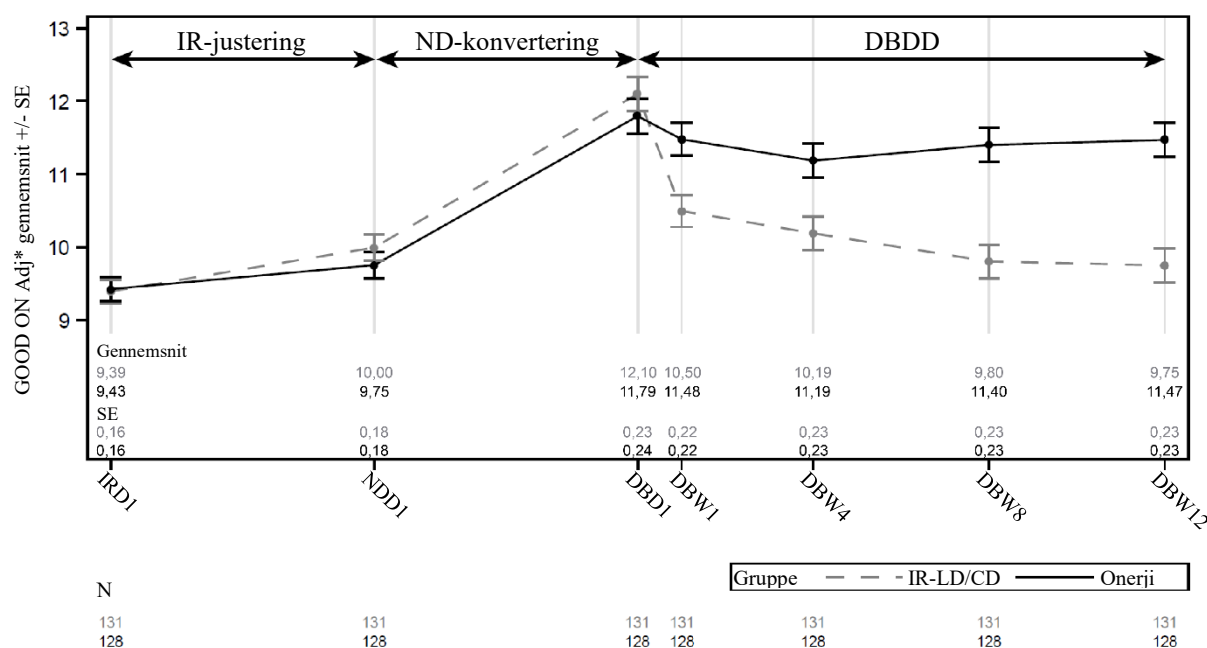
Tabel 4 Ændring fra baseline til uge 12 i ”On”-tid uden problematisk dyskinesi og i ”Off”-tid

Behandlingsgruppe	Gennemsnit ved baseline	Mindste kvadrater (LS) gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 12	Virkning af behandling (forskel)
”On”-tid uden problematisk dyskinesi (timer)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning	12,10	-2,20	
”Off-tid (timer)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning	3,38	1,90	

^a p-værdi < 0,0001

Mindste kvadrater gennemsnitlig ændring fra baseline baseret på analyse af kovarians

Figur 1 Primær analyse – Mindste kvadraters gennemsnit (standardfejl) pr. besøg af normaliseret ”ON”-tid uden dyskinesi (timer) faktiske værdier (ITT-sæt)



Adj. Justeret (mindste kvadraters gennemsnit), DBD1: Dobbeltblindet periode dag 1, DBDD: Dobbeltblindet, dobbelt-dummy, DBW1/4/8/12: Dobbeltblindet periode Uge 1/4/8/12, IR: Øjeblikkelig udløsning, IRD1: Levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning (IR-LD/CD) åben justeringsperiode dag 1; ND: Onerji, NDD1: Onerji åben konverteringsperiode dag 1; SE: Standardfejl.

Analyse af faktiske værdier ved hvert besøg efter baseline blev udført separat og på samme måde som for den primære analyse ved brug af analyse af kovarians (ANCOVA) med GLM-proceduren i SAS® efter flere imputationer under antagelsen om tilfældigt manglende (missing at random, MAR).

Statistisk signifikans blev også opnået for andre sekundære endepunkter i henhold til prædefineret hierarki ved brug af fikseret sekvenstilgang (tabel 5).

Tabel 5 Andre sekundære endepunkter

Behandlingsgruppe	Gennemsnit ved baseline	Mindste kvadrater (LS) gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 12 ^a	Virkning af behandlingen (forskel)
MDS-UPDRS Del II M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning	13,53	2,75	
		Mindste kvadrater (LS) Andel med forbedring^d	Odds-ratio
Patientens globale indtryk af ændring (patient global impression of change, PGIC)			5,31 ^c
• Onerji	NA	0,70	
• Levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning	NA	0,31	
Klinikerens globale indtryk af forbedring (clinician global impression of improvement, CGI-I)			7,23 ^c
• Onerji	NA	0,77	
• Levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning	NA	0,31	

^a Mindste kvadrater gennemsnitlig ændring fra baseline baseret på analyse af kovarians

^b Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) del II motoriske aspekter ved oplevelsen af dagligdagen (Motor Aspects of Experiences of Daily Living, M-EDL)

^c p-værdi < 0,0001

^d Mindste kvadrater for andele baseret på den generelle lineære blandede model (General Linear Mixed model, GLIMMIX)

Hjerte-elektrofysiologi

Der blev ikke observeret relevante virkninger på elektrokardiografiske parametre i hele det kliniske udviklingsprogram med Onerji, herunder et dybdegående QT (TQT)-studie med carbidopa.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onerji i alle undergrupper af den pædiatriske population med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

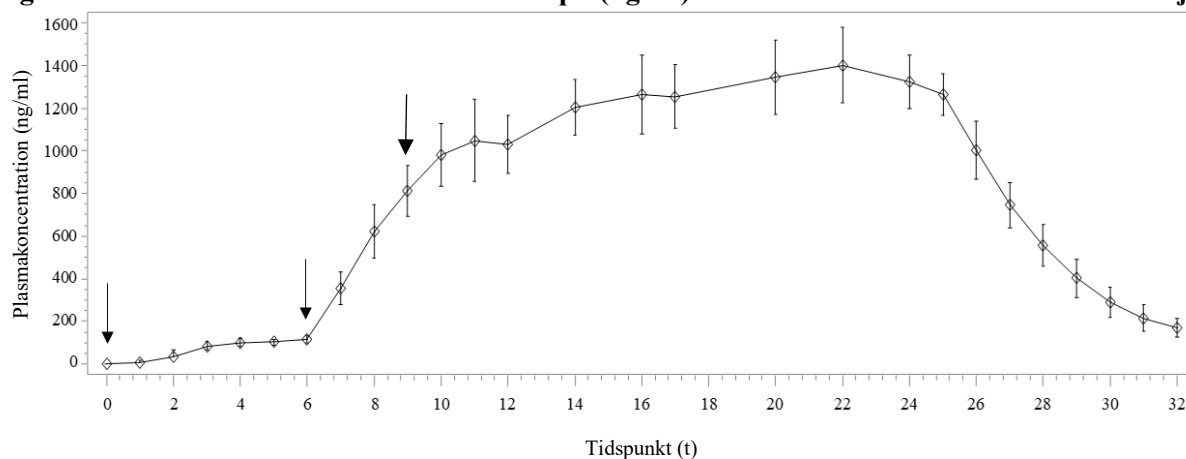
Absorption

Onerji er en levodopa/carbidopa-opløsning (forhold 8:1), der administreres direkte i det subkutane rum.

Efter administration af Onerji hos raske frivillige blev der opnået plasmaniveauer af levodopa, der næsten var steady-state, inden for cirka 2 timer efter den forventede opvågningstid (se pkt. 4.2), hvilket blev opretholdt under dagsinfusionen.

Figur 2 nedenfor viser levodopa-eksponering efter 24 timers administration af Onerji.

Figur 2 Plasmakoncentrationer af levodopa-(ng/ml) efter 24 timers administration af Onerji



Dosis af Onerji 720/90 mg levodopa/carbidopa infunderet over 24 timer med 0,08 ml/t fra 0 til 6 timer og med 0,64 ml/t fra 6 til 24 timer.

Pilen ved t = 0 angiver starten på infusionen med nattehastigheden; pilen ved t = 6 angiver starten på infusionen med dagshastigheden, som kan justeres i henhold til forventet opvågningstid; pilen ved t = 9 angiver den forventede opvågningstid (se pkt. 4.2).

Den estimerede biotilgængelighed af levodopa fra Onerji i forhold til orale levodopa/carbidopa-tabletter med øjeblikkelig udløsning er 1,3 gange højere.

Den estimerede biotilgængelighed af carbidopa fra Onerji i forhold til orale levodopa/carbidopa-tabletter med øjeblikkelig udløsning er 5,7 gange højere.

Absorptionen af levodopa og carbidopa fra Onerji påvirkes ikke af placeringen af infusionsstedet.

Fordeling

Levodopa er cirka 10 til 30 % bundet til plasmaproteiner. Levodopa transporteres ind i hjernen via bærermechanismen for store neutrale aminosyrer.

Carbidopa er cirka 36 % bundet til plasmaproteiner. Carbidopa krydser ikke blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

Levodopa gennemgår metabolisme via 4 veje: De to vigtigste er decarboxylering af dopa-decarboxylase til dopamin, som yderligere kan metaboliseres til at danne 3,4-dihydroxyphenyleddikesyre og homovanillinsyre og, i mindre grad, 3-O-methylering af katekol-O-metyltransferase (COMT) til 3-O-metyldopa. Andre metaboliske veje er transaminering med tyrosinaminotransferase og oxidation af tyrosinase eller andre oxidanter.

Carbidopa metaboliseres til 3 hovedmetabolitter: 2-methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsyre, 2-methyl-3,4-dihydroxy-phenylpropionsyre og 3-hydroxy- α -methylphenylpropionsyre. Disse 3 metabolitter elimineres primært uændrede i urinen eller som glukuronidkonjugater. Uændret carbidopa udgør 30 % af den totale urinudskillelse.

Elimination

Plasmahalveringstiden for elimination af levodopa deriveret fra Onerji er cirka 2,3 timer.

Plasmahalveringstiden for elimination af carbidopa deriveret fra Onerji er cirka 2,7 timer.

Linearitet

Onerji viser dosisproportional farmakokinetik for både levodopa og carbidopa ved eksponeringer svarende til det godkendte doseringsinterval.

Særlige populationer

Ældre

Alderens påvirkning af farmakokinetikken for levodopa og carbidopa efter infusion af Onerji blev ikke specifikt evalueret. I den populationsfarmakokinetiske analyse (aldersinterval 20-84 år) blev der ikke observeret nogen tendenser med alderen for levodopa og carbidopa. Dosisjustering bør udføres med forsigtighed hos patienter i alderen 85 år og derover.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Onerjis farmakokinetik hos personer med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke klarlagt. Levodopa og carbidopa elimineres primært via ikke-renale veje. Ifølge den populationsfarmakokinetiske analyse kan kreatininclearance påvirke eliminationen af carbidopa. Dog anses virkningens størrelsesorden for kreatininclearance over 30 ml/min ikke for klinisk betydningsfuld. Dosisjustering bør udføres med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyre- og leverfunktion.

Legemsvægt

Legemsvægtens påvirkning af farmakokinetikken for levodopa efter infusion af Onerji blev ikke specifikt evalueret. Ifølge den populationsfarmakokinetiske analyse (vægtinterval 43-136 kg) kan legemsvægten påvirke fordelingsvolumen og dermed eksponeringen for levodopa og carbidopa. Da doserne imidlertid individualiseres i henhold til klinisk respons, er der ikke behov for justering baseret på legemsvægten.

Køn og etnisk oprindelse

Virkingen af køn på farmakokinetikken efter infusionen af Onerji blev ikke specifikt evalueret. Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse var clearance af levodopa hos kvinder 13 % lavere end hos mænd.

Efter administration af Onerji var eksponeringer for carbidopa og levodopa hos japanske personer sammenlignelige med dem hos kaukasiske personer.

En dosisjustering er ikke nødvendig baseret på køn eller race.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. I studier af reproduktionstoksicitet har både levodopa og kombinationen af levodopa/carbidopa forårsaget viscerale og skeletale misdannelser hos kaniner.

Virkningerne observeret i et toksicitetsstudie med gentagne doser til minigrise, udført med formuleringen af Onerji administreret ved subkutan infusion, var begrænset til reaktioner på infusionsstederne. I dette studie var systemiske eksponeringer for levodopa og carbidopa ved den maksimalt testede dosis hhv. næsten 6-8 og 1,5 gange højere end eksponeringerne hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Arginin
Ascorbinsyre (E 300)
Acetylcystein
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter åbning

Anvendes straks. Lægemidlet skal anvendes inden for 24 timer (infusionsperiode).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i dybfryser (-25 °C til -15 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Onerji skal optøs før anvendelse. Brug ikke Onerji i mindst 5 timer efter den er taget ud af fryseren.

En 'anvendes inden'-dato, 45 dage efter optøningsdatoen, skal skrives ned på den plads, der er angivet på æsken.

Efter optøning: må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Anvendes inden for 45 dage ('anvendes inden'-datoen på den originale yderpakning).

Brug ikke Onerji, hvis 'anvendes inden'-datoen og/eller udløbsdatoen er overskredet.

Der bør kun tages 2 hætteglas ud af pakningen ad gangen for at administrere den daglige dosis.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas af type I-glas med chlorbutylgummiprop og et kongeblåt aftageligt plasticlåg med aluminiumsforsegling.

Hvert hætteglas indeholder 7,2 ml infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse på 30 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Hætteglas med Onerji er kun til engangsbrug.
- Den daglige dosis til infusion skal forberedes umiddelbart før administration for at sikre, at perioden mellem påbegyndelse af forberedelse og afslutningen af den daglige administration ikke overstiger 25 timer.
- Hvis der er beskadigede komponenter, eller hvis pakningen er beskadiget, må de ikke anvendes. Bortskaf dem sikkert og brug en ny del.
- Onerji må ikke anvendes, hvis opløsningen har en gullig farve.
- Onerji må ikke anvendes, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler, og/eller hvis opløsningen har en brun farve.
- Hvis opløsningen indeholder bobler, så vent til de forsvinder, før det blå låg tages af hætteglasset.

- Der må ikke bruges tænder til at tage blå låg af hætteglasset med Onerji.
- Den grå gummiprop oven på hætteglasset med Onerji må ikke berøres for at minimere risikoen for kontaminering.
- Hvis der spildes noget Onerji, skal det straks tørres op for at forhindre utilsigtet kontakt med hud og øjne.
- Reservoiret (Yurway lægemiddelreservoiret, hvis der bruges Yurway leveringssystem eller sprøjte, hvis der bruges Crono Twin ND-pumpen) bør udskiftes, hvis der spildes noget Onerji på det.
- Hætteglasset og hætteglasadapteren skal bortskaffes efter overførsel af lægemidlet til reservoiret.
- Eventuelt resterende lægemiddel i reservoirerne efter den daglige infusion er udført skal bortskaffes

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Onerji administreres subkutan og må kun anvendes med et af følgende leveringssystemer:

- **Yurway leveringssystem**, som inkluderer en Yurway genopladelig pumpe, et steril Yurway lægemiddelreservoir til engangsbrug til opløsningen med Onerji med påsatte hætteglasadaptere. Det bruges med sterile infusionsæt til engangsbrug. Når der bruges Yurway leveringssystem henvises til *Brugermanual for Yurway leveringssystem* for detaljerede anvisninger.
- **Crono Twin ND-pumpe**, som bruger sterile engangssprøjter (reservoirer), hætteglasadaptere og infusionsæt. Når der bruges Crono Twin ND henvises til *Brugervejledning for Crono Twin ND* for detaljerede anvisninger.

Patienten samt omsorgspersonen (hvis relevant) bør få korrekt træning før brug af Yurway leveringssystem eller Crono Twin ND, og derefter ved behov. Kun patienter og deres omsorgspersoner, der har fået træning og er vurderet til at være kompetente, må bruge infusionspumperne.

En oversigt over, hvordan infusionen med Onerji forberedes til administration, findes i indlægssedlen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tanabe Pharma GmbH
 Schiessstrasse 47
 40549 Duesseldorf
 Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2026/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Før lanceringen af Onerji® i hvert medlemsland skal Tanabe Pharma GmbH nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet har til formål at minimere risikoen for reaktioner på infusionsstedet forbundet med Onerji®-behandlingen, øge bevidstheden og oplyse patienter (og/eller deres omsorgspersoner) om de tiltag, de bør tage for at mindske denne risiko.

Tanabe Pharma GmbH vil sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere Onerji® i alle medlemslande, hvor Onerji® markedsføres, har adgang til og giver deres patienter den følgende uddannelsespakke indeholdende:

- Patientinformationspakke

Patientinformationspakken består af indlægssedlen, brugermanualen, der følger med lægemiddelleveringssystemet med brugsanvisninger og en beskrivelse af korrekt håndtering af infusionspumpeenheten (Yurway leveringssystem eller Crono Twin ND-pumpe), samt en guide til patienter/omsorgspersoner.

Patientguiden vil indeholde de følgende nøgleelementer:

- Beskrivelse af reaktioner på infusionsstedet, herunder symptomer, som kan være tegn på betændelse eller infektion.
- Detaljer om, hvordan man minimerer sikkerhedsproblematik vedrørende reaktioner på infusionsstedet, samt hvordan det sikres, at placeringen af det subkutane infusionssted ændres dagligt og systematisk udskiftes for at undgå at genbruge et infusionssted i mindst 2 uger.
- Foranstaltninger, der skal følges, i tilfælde af, at en patient oplever en reaktion på infusionsstedet,
- Se indlægssedlen og/eller brugermanualen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infusionsvæske, opløsning
levodopa/carbidopa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 60 mg levodopa og 7,5 mg carbidopa (som monohydrat).
Hvert hætteglas på 7,2 ml indeholder 432 mg levodopa og 54 mg carbidopa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: arginin, ascorbinsyre (E 300), acetylcystein, polysorbat 80 (E 433), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
30 hætteglas
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse.
Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i dybfryser ved -25 °C til -15 °C.

Efter optøning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses igen.

Anvendes inden-dato: (Maksimalt 45 dage. Overstreg tidligere udløbsdato.)

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2026/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Onerji

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infusion
levodopa/carbidopa
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml infusionsvæske, opløsning levodopa/carbidopa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Onerji
3. Sådan skal du bruge Onerji
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Anvisninger i, hvordan Onerji infusion forberedes til administration

1. Virkning og anvendelse

Onerji indeholder de aktive stoffer levodopa og carbidopa, som tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes lægemidler mod Parkinsons sygdom.

Onerji anvendes til at behandle udsving i evnen til at bevæge sig (motoriske fluktationer) hos voksne med fremskreden Parkinsons sygdom, hvor symptomerne ikke i tilstrækkelig grad kan kontrolleres af andre lægemidler, der tages via munden. Parkinsons sygdom er en progressiv sygdom i nervesystemet, som forårsager rysten, stivhed, langsomme bevægelser og problemer med at holde balancen.

Hos personer med Parkinsons sygdom begynder cellerne i hjernen, der danner en kemisk budbringer kaldet dopamin, at dø, hvilket får mængden af dopamin i hjernen til at falde. Det aktive stof i Onerji, levodopa, øger dopamin i din krop, fordi kroppen omdanner levodopa til dopamin. Dette hjælper med at reducere symptomerne på Parkinsons sygdom. Det andet aktive stof i Onerji, carbidopa, hjælper levodopa med at virke bedre ved at forhindre, at det nedbrydes for tidligt i kroppen, så mere af det når hjernen. Dette reducerer også bivirkningerne, så levodopa kan bruges mere effektivt.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Onerji

Brug ikke Onerji

- hvis du er allergisk over for levodopa, carbidopa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Onerji (angivet i punkt 6)
- hvis du har snævervinklet grøn stær, skade på nerven i øjet forårsaget af trykket inde i øjet, der stiger hurtigt, fordi væsken ikke kan løbe ud
- hvis du tager lægemidler til at behandle depression, der kaldes non-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere, såsom phenelzin, tranylcypromin.
- hvis du har betydelige vanskeligheder med at tænke klart og huske ting (kognitiv svækkelse)
- hvis du har en tumor i binyrerne (fæokromocytom)
- hvis du har hormonproblemer, såsom for meget kortisol (Cushings syndrom) eller hvis dine

niveauer af skjoldbruskkirtelhormon er for høje (hypertyreoidisme)
Brug ikke Onerji, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så kontakt lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før og mens du bruger Onerji, hvis noget af følgende gælder for dig:

- har haft et hjerteanfald, tilstoppede blodkar i hjertet eller andre hjerteproblemer, herunder uregelmæssig puls
- har kronisk åbenvinklet grøn stær, en øjensygdom, hvor et øget tryk inde i øjet gradvist beskadiger nerven i øjet. Du skal regelmæssigt have kontrolleret trykket i øjet,
- har mavesår
- hører, ser eller føler ting, der ikke eksisterer (hallucinationer), som kan forårsage forvirring, søvnproblemer (insomni) og vilde drømme. Eller du har usædvanlige tanker og adfærd, såsom paranoia, forvirring, aggressiv adfærd eller rastløshed
- har depression med selvmordstanker
- har trang eller impulser til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, eller du kan ikke modstå impulsen, driften eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Disse adfærdsmønstre kaldes impulsforstyrrelser og kan omfatte afhængighedsskabende spil, overdreven spising eller forbrug, en unormalt høj sexlyst eller en stigning i seksuelle tanker eller følelser
- føler dig ør eller svimmel, når du rejser dig op eller sidder op på grund af et fald i blodtrykket (ortostatisk hypotension)
- er meget søvrig eller falder pludseligt i søvn under daglige aktiviteter
- har ufrivillige og ukontrollerede bevægelser i lemmer, ryg, nakke eller hage, eller øget stivhed eller langsomme bevægelser (dyskinesi)
- har svaghed, smerter, følelsesløshed eller tab af fornemmelse i fingre eller fødder (polyneuropati). Din læge vil kontrollere, om du har disse tegn og symptomer, før du starter Onerji og periodisk derefter. Fortæl det til lægen, hvis du allerede lider af nervesygdomme
- udvikler hudforandringer på det sted, hvor du får infusionen (droppet) med Onerji. Dette inkluderer rødme, varme, hævelse eller smerter, der tyder på infektion, især hvis det er forbundet med feber.

Du må ikke holde op med at tage Onerji, medmindre din læge beder dig om det. Hvis du pludseligt holder op eller nedsætter din dosis af Onerji kan det forårsage et alvorligt problem kaldet abstinensinduceret hyperpyreksi og forvirring. Dette kendetegnes ved feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, overdreven svedtendens og ændret bevidsthedsniveau.

Under behandlingen anbefales det, at lægen regelmæssigt kontrollerer din lever-, nyre-, hjertefunktion, dit blod og blodkredsløbet.

Onerji kan påvirke visse resultater af tests, herunder blod- og urinmålinger.

Børn og unge

Onerji må ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Onerji

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge:

- lægemidler til at behandle depression, der kaldes non-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere, såsom phenelzin, tranylcypromin. Brug ikke Onerji, hvis du bruger disse lægemidler. De skal stoppes mindst to uger før du begynder at bruge Onerji.

Fortæl det også til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger:

- lægemidler til at behandle depression, der kaldes tricykliske antidepressiva, såsom trimipramin, amitriptylin

- lægemidler til at behandle Parkinsons sygdom, der kaldes:
 - selektive MAO-B-hæmmere, såsom rasagilin og selegilin
 - COMT (katekol-O-methyltransferase)-hæmmere, såsom entacapon, opicapon, tolcapon
 - amantadin
- lægemidler, der anvendes til at behandle højt blodtryk
- lægemidler, der anvendes til at behandle psykiske sygdomme eller angstlidelser, såsom phenothiaziner, butyrophenoner, risperidon
- lægemidler mod kvalme eller opkastning– især metoclopramid
- isoniazid, et lægemiddel, der anvendes til at behandle tuberkulose

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger Onerji.

Der er ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af lægemidler indeholdende levodopa og carbidopa til gravide kvinder. Dog har dyreforsøg påvist, at det kan forårsage skade på det ufødte barn. Onerji bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder, der kan blive gravide, som ikke anvender sikker prævention.

Det frarådes at amme under behandlingen med Onerji.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Onerji kan i høj grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller arbejde med værktøj/betjene maskiner. Dette er fordi Onerji kan få dig til at føle dig meget søvrig, eller du kan nogle gange pludseligt falde i søvn (søvnanfald). Onerji kan sænke blodtrykket, hvilket kan få dig til at føle dig omtåget eller svimmel. Du må ikke føre motorkøretøj eller arbejde med værktøj eller betjene maskiner, indtil du ved, hvordan Onerji påvirker dig. Du må ikke føre motorkøretøj, arbejde med værktøj eller betjene maskiner, før du føler dig helt vågen eller ikke længere føler dig omtåget eller svimmel.

Onerji indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 3 mg polysorbat 80 pr. ml. Polysorbater kan fremkalde allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Onerji

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Hvis du har spørgsmål, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hold op med at bruge lægemidler, der behandler depression, kaldet non-selektive monoaminoxidase (MAO)-hæmmere, såsom phenelzin, tranylecypromin mindst to uger før du begynder at bruge Onerji.

Før du bruger det hjemme, vil du og din omsorgsperson (hvis relevant) blive trænet i håndtering af Onerji og leveringspumpen. Du og din omsorgsperson må kun bruge infusionspumperne, efter I er blevet trænet og vurderet kompetente. Der bør gives genopfriskningstræning, hvis der identificeres vanskeligheder ved brugen.

Før du bruger Onerji henvises til brugervejledningen til leveringspumpen i punkt 7.

Når Yurway leveringssystem bruges henvises også til brugermanualen for Yurway leveringssystem for detaljerede anvisninger.

Når Crono Twin ND bruges henvises også til brugervejledningen for Crono Twin ND for detaljerede anvisninger.

Følg altid sterile teknikker, når du bruger Onerji, skift infusionssted og brug nye infusionsæt hver

dag. Undgå infusionssteder, der er over hudlæsioner, såsom knuder, blå mærker, områder med rødme eller hævelse, over knogler, blodkar, tatoveringer eller arvæv.

Så meget lægemiddel skal du bruge

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Din læge vil afgøre, hvor meget Onerji du skal bruge, og justere andre lægemidler efter behov. Den daglige dosis af Onerji levodopa vil blive ordineret af din læge i henhold til dine behov, fra et udvalg af 8 programmer fra 370 mg til 720 mg. Onerji gives sammen med en morgendosis levodopa, der tages via munden (oralt).

Din læge kan justere dosen af Onerji, når du tager COMT-hæmmere.

Sådan gives Onerji

Onerji gives som en infusion (drop) under huden (subkutant) på enten maven (abdomen), flankerne (områder på siderne af kroppen mellem nederste ribben og hofterne) eller yderlårerne. Om nødvendigt kan bagsiden af overarmen også bruges.

Infusionen gives med en pumpe (Yurway leveringssystem eller Crono Twin ND). Onerji gives kontinuerligt gennem pumpen over 24 timer pr. cyklus.

Brug et forskelligt infusionssted hver dag og brug ikke det samme sted igen i mindst 2 uger. Rengør infusionsområdet med et desinfektionsmiddel som anbefalet af din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Undgå infusionssteder, der er over hudlæsioner (f.eks. buler, rødme eller hævelse), eller som er over knogler, blodkar, tatoveringer eller arvæv (se punkt 7).

Placer de tynde slanger, der tilsluttes infusionspumperne, og lad lægemidlet flyde ind i kroppen (bøjelige kanyler) mindst 5 cm fra hinanden og mindst 5 cm fra navlen.

Hvis du har glemt at bruge Onerji

Hvis du har glemt at bruge Onerji, skal du starte din pumpe med din normale dosis så hurtigt som muligt.

Hvis du holder op med at bruge Onerji

Du må ikke holde op med at bruge Onerji, medmindre din læge beder dig om det. Hvis du pludseligt holder op med doseringen med Onerji kan det forårsage et alvorligt problem kaldet abstinensinduceret hyperpyreksi og forvirring (se også Advarsler og forsigtighedsregler).

Onerji kan stoppes i korte perioder, som for eksempel når du tager et brusebad. Hvis du holder op med at bruge Onerji i mere end 3 timer, skal du tage et oralt levodopa-lægemiddel, som anvist af lægen, indtil behandlingen med Onerji genoptages.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold straks op med at bruge Onerji og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

- hævelse af ansigt, tunge eller svælg, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret, eller et nældefeberlignende hududslæt. Disse kan være symptomer på en svær allergisk reaktion.

Hyppigheden af disse hændelser kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data. Lægen vil beslutte, om du kan fortsætte med at bruge Onerji.

Andre bivirkninger ved Onerji

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- infektion på infusionsstedet
- rødme (erytem) på infusionsstedet

- en tør, mørk sårskorpe på infusionsstedet
- en blodsamling under huden (hæmatom) på infusionsstedet
- smerter på infusionsstedet
- en bule (knude) på infusionsstedet
- bevægelsesforstyrrelser (dyskinesi), kendetegnet ved ufrivillige muskelbevægelser
- lave niveauer af B6-vitamin i blodet

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- en ændring i hudfarven (misfarvning) på infusionsstedet
- blødning på infusionsstedet
- hærdning (induration) på infusionsstedet
- kløe (pruritus) på infusionsstedet
- reaktioner på infusionsstedet
- hævelse på infusionsstedet
- blærer (vesikler) på infusionsstedet
- nedsat kontrol af symptomerne på Parkinsons sygdom, da virkningerne af lægemidlet aftager hurtigt (forværring af ”Off”-perioder)
- lave niveauer af B12-vitamin i blodet
- lavt niveau af folat i blodet
- se, høre eller føle ting, der ikke eksisterer (hallucinationer)
- nerveproblemer i hænder og fødder, såsom svaghed, smerter, følelseløshed, tab af følesans (perifer neuropati)
- hudbetændelse (kontaktdermatitis)
- kvalme
- svimmelhed
- faldtendens
- lavt blodtryk (hypotension)
- ukontrolleret rysten (tremor)
- angst
- søvnløshed (insomni)
- hovedpine
- forhøjede niveauer af homocystein i blodet (hyperhomocysteinæmi), et stof, der hjælper med at opbygge proteiner i kroppen

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- svaghed (asteni)
- reaktioner på infusionsstedet (andet end ovenfor), irritation, afskalning eller nedbrydning af hudens yderste lag og andre reaktioner forårsaget af lækage af lægemidlet
- følelse af svimmelhed eller ørhed, når du rejser dig op eller sidder op som følge af et blodtryksfald (ortostatisk hypotension)
- ubehagelig, unormal følesans (dysæstesi)
- unormal fornemmelse, såsom prikken, følelseløshed, brændende eller prikkende fornemmelse (paræstesi)
- hævelse af underben eller hænder forårsaget af for meget væske (perifert ødem)
- søvnighed (somnia)
- unormale drømme
- besvær med at bevæge sig (hypokinesi)
- ude af stand til at bevæge musklerne frivilligt (akinesi)
- nedsat appetit
- muskelspasmer som du ikke kan kontrollere - påvirker dine øjne, hoved, hals og krop (dystoni)
- forvirring (forvirringstilstand)
- falske overbevisninger (vrangforestillinger)
- depression
- ubehag

- mundtørhed
- nedsat eller ændret smagssans (smagsforstyrrelser)
- allergisk reaktion
- udslæt
- problemer med at kontrollere handlinger eller reaktioner (impulskontrolforstyrrelser)
- smerter i arme eller ben (ekstremitet)
- betændelse af fedtvævet under huden (pannikulitis)
- følelse af at være ved at besvime (præsynkope)
- feber
- søvnforstyrrelser, hvor du fysisk udspiller vilde, ofte ubehagelige drømme med vokale lyde og pludselige bevægelser (søvnadfærdsforstyrrelser)
- dårlig søvnkvalitet (søvnforstyrrelser)
- opkastning
- ufrivillige bevægelser, sammen med feber og andre symptomer som bevidsthedsforstyrrelser (dyskinesi hyperpyreksis syndrom)
- hurtige øjenbevægelser

Ikke kendt: disse bivirkninger er ikke indberettet med Onerji, men forventes:

- urinvejsinfektion
- kan ikke tømme blæren helt
- farvet urin
- lækker urin
- hudkræft
- lavt antal røde blodlegemer (forårsager træthed, svaghed)
- meget lavt antal hvide blodlegemer (agranulocytose)
- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- lavt antal blodplader
- tanker om at gøre skade på sig selv
- tab af virkelighedsfølelsen (psykotisk lidelse)
- ophidselse
- desorientering
- ukontrollerede impulser (dopamindysreguleringsyndrom)
- ekstrem glæde eller høj energi
- øget sexlyst
- ubegrundet frygt eller mistanke
- problemer med at tænke, hukommelse eller fokus
- falder pludseligt i søvn uden varsel
- feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, overdreven svedtendens og ændret bevidsthedsniveau (neuroleptisk malignt syndrom)
- manglende koordinationsevne (ustabil gang)
- hængende øjenlåg, lille pupil, ingen sved på den ene side i ansigtet (Horners syndrom)
- nedsat hukommelse og evne til at tænke
- sløret syn
- dobbeltsyn
- udvidede pupiller
- øjnene stirrer opad eller til siden (okulogyrisk krise)
- ukontrollerede trækninger eller blinken af øjenlåg
- hjertebanken
- unormal hjerterytme
- forhøjet blodtryk
- besvimelse
- betændte vener med blodpropper
- pludselige forbigående varmekøleligheder
- åndenød

- uregelmæssig vejrtrækning
- hæs eller ændret stemme
- hikke
- mavepine
- svært ved at tømme tarmen
- løs afføring
- luftafgang
- blødning i tarmen
- øm i maveslimhinden
- synkebesvær
- fordøjelsesbesvær
- brændende smerter i tungen
- låst kæbe (kan ikke åbne munden helt)
- tænderskæren
- misfarvning af spyt
- for meget spyt
- hævelse under huden (ansigt, læber)
- overdreven svedtendens
- kløende hud
- udslæt med små lilla pletter (Henoch-Schonleins purpura)
- nældefeber
- en ændring af farven på din sved
- hårtab
- muskelkramper
- forlænget, smertefuld erektion
- ekstrem træthed
- utilpashed
- ustabil gang
- brystmerter
- vægtøgning
- vægttab

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Lægemidlet opbevares i en fryser, før det udleveres til patienter eller omsorgspersoner. Du eller din omsorgsperson vil kun få Onerji efter det er tøet op.

Efter åbning anvendes straks. Præparatet skal anvendes inden for 24 timer (infusionsperiode).

Efter optøning må Onerji ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og det **må ikke opbevares i**

køleskab eller nedfryses igen. Når det er taget ud af fryseren, kan det opbevares i op til 45 dage (anvendes inden-dato). Brug ikke lægemidlet efter anvendes inden-datoen.

Der må kun tages 2 hætteglas ud af æsken ad gangen for at administrere den daglige dosis. Opbevar de resterende hætteglas med Onerji i den originale yderpakning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onerji indeholder:

- Aktive stoffer: levodopa og carbidopa. Hver ml indeholder 60 mg levodopa og 7,5 mg carbidopa (som monohydrat). Hvert hætteglas på 7,2 ml indeholder 432 mg levodopa og 54 mg carbidopa (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: arginin, ascorbinsyre (E 300), acetylcystein, polysorbat 80 (E 433) (se punkt 2 "Onerji indeholder polysorbat 80"), vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Onerji er en klar, gullig infusionsvæske, opløsning (infusion). Det fås i klare hætteglas af glas med en gummiprop og et kongebåt aftageligt plasticlåg med aluminiumsforsøgling. Hvert hætteglas indeholder 7,2 ml infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse på 30 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Tyskland

Fremstiller

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

7. Anvisninger i, hvordan Onerji infusion forberedes til administration

Generelle forsigtighedsregler, når Onerji forberedes til administration

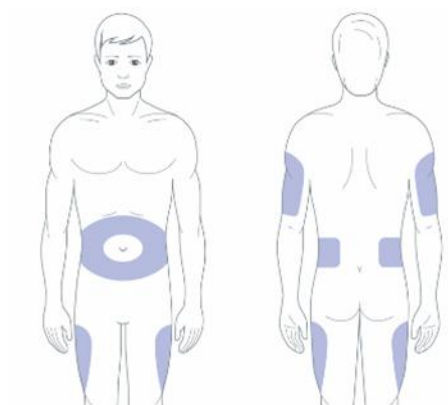
- Hætteglas med Onerji er kun til engangsbrug.
- Forbered den daglige infusiondosis lige før den gives, for at sikre, at der ikke går over 25 timer fra perioden mellem påbegyndelse af forberedelse og afslutningen af den daglige administration.
- Brug ikke nogen komponent, hvis den eller pakningen er beskadiget. Bortskaf den på sikker vis og brug en ny del.
- Brug ikke Onerji, hvis opløsningens farve er brun.
- Hvis opløsningen indeholder bobler, så vent til de forsvinder, før du tager det blå låg af hætteglasset.
- Brug ikke dine tænder til at tage det blå låg af hætteglasset med Onerji.
- Rør ikke ved den grå gummiprop (grå septum) oven på hætteglasset med Onerji for at minimere risikoen for forurening.

- Hvis der spildes noget Onerji, skal det straks tørres op for at forhindre utilsigtet kontakt med hud og øjne.
- Eventuelt resterende lægemiddel i reservoiret efter den daglige infusion er udført skal bortskaffes.

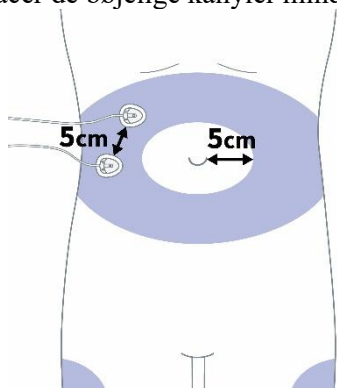
Valg af infusionssteder

Onerji administreres under huden på:

- maven
- flankerne
- yderlår
- bagsiden af overarmen, hvis nødvendigt



Placer de bøjelige kanyler mindst 5 cm fra hinanden og mindst 5 cm væk fra navlen.



Brug ikke de følgende infusionssteder:

- hudlæsioner, såsom buler, rødme, hævelse, irritationer, blødning, blå mærker, infektioner
- over knogler, blodkar
- tatoveringer
- arvæv

Skift placeringen af infusionsstedet dagligt (hver 24. time) og undgå at genbruge et infusionssted i mindst 2 uger. Derfor skal du systematisk skifte placeringen af infusionsstederne.

Onerji må kun bruges med et af følgende leveringssystemer:

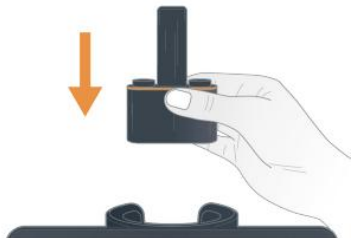
- **Yurway leveringssystem**
- **Crono Twin ND-pumpe**

Forberedelse af Onerji infusion ved brug af Yurway leveringssystem

For detaljerede anvisninger i, hvordan man leverer Onerji ved brug af Yurway leveringssystem, henvises til brugermanualen for Yurway leveringssystem.

- Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.

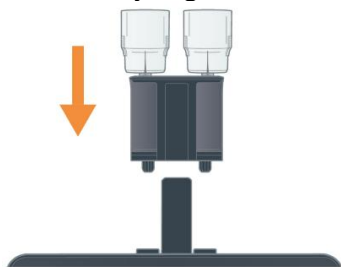
- Forbered et rent arbejdsområde på en flad og jævn overflade.
- Saml komponenterne: 1 Yurway reservoir (formonteret med 2 hætteglasadaptere), spritservietter, 2 infusionsæt, 2 hætteglas med Onerji, 2 rene gazeekompresser
- Opstil en Yurway kontrolstation i henhold til brugermanualen for Yurway leveringssystem punkt 4.3.2.
- Indsæt pumpen i pumpeholderen.



- Indsæt Yurway genopladelig pumpe i pumpeholderen.
- Vent indtil Yurway kontrolstationen opretter forbindelse med Yurway genopladelig pumpe (ca. 30 sekunder).

⚠ Brug ikke Yurway lægemiddelreservoir, hvis det er blevet tabt. Bortskaf det på sikker vis og brug et nyt reservoir.

- Sæt Yurway lægemiddelreservoir på pumpen.

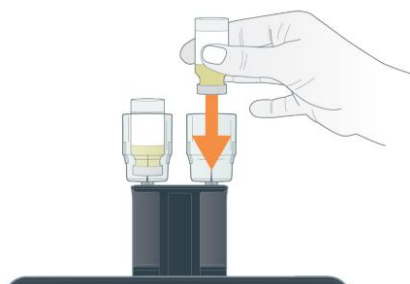


- Åbn et nyt Yurway lægemiddelreservoir og tag det ud af pakningen.
- Tryk Yurway lægemiddelreservoir på Yurway genopladelig pumpe.
- Tryk **NEXT** (NÆSTE) på skærmen for Yurway kontrolstationen for at fortsætte.

- Kontroller opløsningen med Onerji i hætteglassene
 - Vend forsigtigt hvert hætteglas med Onerji om 5 gange. Må ikke omrystes for at undgå at danne bobler.
 - Opløsningen skal være klar, gullig og uden partikler.

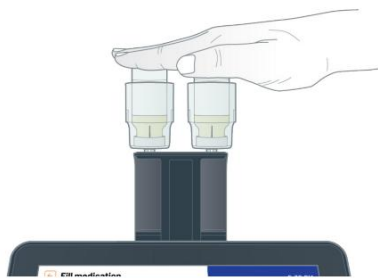


- Indsæt hætteglasset i hætteglasadapteren, der er sat på reservoir.



- Tag den blå plastichætte af hætteglassene med Onerji.
- Bortskaf den blå hætte i skraldespanden.
- Sæt de to hætteglas med Onerji, så de vender nedad, i hætteglasadapterne, indtil de

- ”klikker” på plads.
 - Tryk **NEXT** (NÆSTE) på skærmen for Yurway kontrolstationen for at fortsætte.
- Tjek at hætteglassene er korrekt indsat.



- Tryk ned på hætteglassene med Onerji for at sikre, at de er helt indsat.
 - Tryk på knappen på Yurway kontrolstationen i henhold til brugermanualen for Yurway punkt 4.4.3.
- Vent mens Yurway lægemiddelreservoiret fyldes op.



- Lad Yurway infusionspumpe (Yurway genopladelig pumpe tilsluttet Yurway lægemiddelreservoiret) stå i pumpeholderen, indtil opfyldningen er færdig. Det tager ca. 7 minutter.
 - Yurway kontrolstationen vil vise, hvordan påfyldningen skrider frem, og informere dig, når processen er afsluttet.
- Fjern hætteglasadapterne fra Yurway lægemiddelreservoiret.



- Skru hætteadapterne af (mod uret). Der kan være restopløsning i hætteglassene med Onerji, det er normalt.
- Bortskaf brugte hætteglas og tilsluttede hætteglasadaptere i henhold til lokale regler.

Se brugermanualen for dit Yurway leveringssystem for de næste trin.

Forberedelse af Onerji infusion ved brug af Crono Twin ND

For detaljerede anvisninger i, hvordan man leverer Onerji ved brug af Crono Twin ND, henvises til brugervejledningen for Crono Twin ND.

- Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.
- Forbered et rent arbejdsområde på en flad og jævn overflade.
- Saml komponenterne: 2 CRN Crono 10 ml Luer-Lock-sprøjter, 2 hætteglasadaptere, sprintservietter, 2 infusionssæt, 2 hætteglas med Onerji, 2 rene gazeekompresser.

- Kontroller opløsningen med Onerji i hætteglassene:
 - Vend forsigtigt hvert hætteglas med Onerji om 5 gange. **Må ikke** omrystes for at undgå at danne bobler.
 - Opløsningen skal være klar, gullig og uden partikler.



- Tag 2 hætteglas med Onerji og tag de blå låg af.



- Sæt hætteglasadapterne på hætteglassene (udfør for 2 hætteglas).
 - Træk låget helt af hætteglasadapteren.



- Hold hætteglasset fast på en hård overflade, tryk adapterbakken lige ned på hætteglasset, indtil den ”klikker”.



- Løft adapterbakken ved at holde den ydre kant, lige af hætteglasset.



- Sæt sprøjterne på hætteglassene.
 - Tag sprøjten ud af pakningen.



- Skru sprøjten med uret fast på hætteglasadapterens tilslutning.



- Træk opløsning op af hætteglassene.
 - Vend hætteglasset om. Tryk stemplet op, indtil det stopper.



- Hold lodret og træk stemplet tilbage for at udtrække 6,5 ml.



- Bekræft, at du har mindst 6,5 ml, før du tager hætteglasset af.

- Fjern hætteglassene fra sprøjterne
 - Vend hætteglasset om og skru mod uret for at fjerne sprøjten.



- Bortskaf de brugte hætteglas med Onerji og tilsluttede hætteglasadaptere i henhold til lokale regler.

Se brugervejledningen for din Crono Twin ND for de næste trin.