

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 60 mg levodopa en 7,5 mg carbidopa (als monohydraat).

Elke flacon van 7,2 ml bevat 432 mg levodopa en 54 mg carbidopa (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Elke ml bevat 3 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

Heldere, geelachtige oplossing. De pH is 9,3 tot 9,7 en de osmolaliteit is ongeveer 900 tot 1.100 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onerji is geïndiceerd voor de behandeling van motorische fluctuaties bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson die onvoldoende onder controle zijn met orale antiparkinsongeneesmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Onerji wordt toegediend met een orale ochtenddosering van levodopa. Zo nodig kan aanvullend oraal levodopa worden voorgeschreven. Indien nodig kunnen andere klassen van geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson er gelijktijdig mee worden gebruikt, zo nodig in aangepaste dosering.

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis Onerji is 720 mg van de component levodopa en 90 mg van de component carbidopa. De behandeling met Onerji bestaat uit een geïndividualiseerde dosis overdag, die over een periode van 18 uur wordt toegediend en ongeveer 3 uur vóór het verwachte uur van ontwaken van de patiënt start, en een vaste dosis 's nachts die over een periode van 6 uur wordt toegediend.

Instructies voor instellen en titratie

- Stap 1: De equivalente dagelijkse totale dosis van oraal levodopa moet berekend worden met behulp van de juiste omrekeningsfactoren voor levodopa (tabel 1).
- Stap 2: Onerji moet ingesteld worden met de volledige dosis (720 mg levodopa) samen met een orale ochtenddosering van levodopa. Als patiënten voorafgaand aan het instellen van Onerji meer dan 720 mg van de equivalente dagelijkse totale dosis van oraal levodopa gebruikten, dan moet aanvullend oraal levodopa worden toegevoegd gedurende de dag als compensatie voor het verschil tussen hun equivalente dagelijkse totale dosis van oraal levodopa minus de 720 mg levodopa die Onerji levert en de ochtenddosering van oraal levodopa. Als een catechol-O-methyltransferase- (COMT-) remmer gelijktijdig wordt toegediend met Onerji, dan

moet de vermenigvuldigingsfactor voor de COMT-remmer worden toegepast op de component levodopa van Onerji.

- Stap 3: Aanvullend oraal levodopa moet aangepast worden, indien nodig. Als patiënten hun totale dagelijkse dosis levodopa moeten verlagen, dan moet eerst de aanvullende dosis van oraal levodopa worden aangepast en daarna de Onerji-dosis worden verlaagd op basis van tabel 2.

De equivalente dagelijkse totale dosis van oraal levodopa berekenen

De equivalente dagelijkse dosis van levodopa afkomstig uit orale formuleringen van levodopa, rekening houdend met therapie met een COMT-remmer, moet bepaald worden in overeenstemming met onderstaande omrekeningsfactoren (tabel 1).

Tabel 1 De equivalenten van levodopa berekenen

Levodopaformulering	Vermenigvuldigingsfactor voor de dosis
Onmiddellijke afgifte	1
Gereguleerde afgifte	0,75
Verlengde afgifte	0,5
Als een COMT-remmer wordt gebruikt, vermenigvuldig dan de som van de berekende equivalenten van levodopa met:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 voor entacapon • 1,5 voor opicapon • 1,5 voor tolcapon

Optimalisatie en onderhoud

De dagelijkse dosis levodopa van Onerji wordt voorgeschreven door de arts in overeenstemming met de behoeften van de patiënt, waarbij uit 8 schema's wordt gekozen die variëren van 370 mg tot 720 mg (tabel 2).

Tabel 2 Dagelijkse dosis levodopa van Onerji

Overdag – 18 uur		's Nachts – 6 uur		Totaal dagelijks
Stroomsnelheid (ml/u)	Dosis levodopa (mg)	Stroomsnelheid (ml/u)	Dosis levodopa (mg)	Dosis levodopa (mg)
0,64	690	0,08	30	720
0,59	640	0,08	30	670
0,55	590	0,08	30	620
0,50	540	0,08	30	570
0,45	490	0,08	30	520
0,41	440	0,08	30	470
0,36	390	0,08	30	420
0,32	340	0,08	30	370

Onderbreking van de therapie

Doorgaans moet een plotselinge stopzetting of snelle dosisverlaging van Onerji, zonder toediening van een alternatieve dopaminomimetische therapie, worden vermeden om het risico op ontwenningseïnduceerde hyperpyrexie en verwarring te beperken.

Als de patiënt de behandeling met Onerji moet stopzetten, moet de dosis geleidelijk worden verlaagd of moet de patiënt worden overgeschakeld naar oraal levodopa.

Gedurende korte periodes (minder dan 3 uur), bijvoorbeeld wanneer de patiënt een douche neemt, kan de behandeling met Onerji worden onderbroken zonder verdere maatregelen te nemen.

Bij een langdurige onderbreking van de therapie (langer dan 3 uur) of wanneer die wordt verwacht, moeten patiënten het advies krijgen oraal levodopa te gebruiken, volgens de instructies van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, tot de behandeling met Onerji kan hervat worden.

Het wordt aanbevolen een geneesmiddel van oraal levodopa als back-up voor te schrijven voor het geval dat toediening van Onerji wordt onderbroken.

Bijzondere populaties

Ouderen

Bij patiënten van 85 jaar en ouder moet een aanpassing van de dosis met voorzichtigheid gebeuren.

Verminderde nier-/leverfunctie

Onderzoek naar de farmacokinetiek van Onerji is niet uitgevoerd bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

De dosering met Onerji wordt individueel bepaald met titratie tot een optimaal effect (dat overeenkomt met individueel geoptimaliseerde plasmablootstellingen van levodopa en carbidopa); daarom wordt bij een dosistitratie op indirecte wijze rekening gehouden met potentiële effecten van een verminderde lever- of nierfunctie op de blootstelling aan levodopa en carbidopa (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Onerji bij pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Wijze van toediening

Onerji wordt toegediend als een continue subcutane infusie, 24 uur per dag met een geneesmiddeltoedieningspomp.

Onerji mag uitsluitend met een van de volgende toedieningssystemen worden gebruikt:

- Yurway-toedieningssysteem dat bestaat uit een Yurway oplaadbare pomp en steriele Yurway-medicatiepatroon voor eenmalig gebruik (reservoirs) met bevestigde flaconadapters. Het Yurway-toedieningssysteem wordt gebruikt met steriele infuussets voor eenmalig gebruik. Zie voor gedetailleerde instructies de *Gebruikershandleiding voor het Yurway-toedieningssysteem*.
- Crono Twin ND-pomp die gebruikmaakt van steriele spuitjes voor eenmalig gebruik (reservoirs), flaconadapters en infuussets. Zie voor gedetailleerde instructies de *Gebruiksaanwijzing voor Crono Twin ND*.

Onerji mag niet worden toegediend met een andere geneesmiddeltoedieningspomp. Alleen het Yurway-toedieningssysteem en de Crono Twin ND zijn compatibel bevonden met Onerji. Beide toedieningssystemen kunnen geprogrammeerd worden voor afgifte van stroomsnelheden overdag en 's nachts via twee infuusplaatsen volgens de voorgeschreven schema's van Onerji bij patiënten met de ziekte van Parkinson, en vastgesteld is dat ze een gelijkwaardige prestatie leveren.

Voordat met thuisgebruik wordt gestart, moet de arts beoordelen of de patiënt het Yurway-toedieningssysteem of de Crono Twin ND op veilige wijze zelfstandig kan gebruiken. Na de training moeten patiënten die niet alle kritieke taken op veilige wijze kunnen uitvoeren, het systeem met de ondersteuning van een getrainde verzorger gebruiken. Alleen patiënten en/of verzorgers die een training hebben gekregen en bekwaam zijn bevonden, mogen het Yurway-toedieningssysteem of de Crono Twin ND thuis bedienen. Een opfrustraining moet worden gegeven als er problemen worden vastgesteld bij het gebruik (zie rubriek 6.6).

De aanbevolen locaties voor de infusies zijn de buik, de zijden en de buitenkant van de bovenbenen. Indien nodig kan ook de posterolaterale bovenarm worden gebruikt. De ondersteuning van een terdege opgeleide verzorger kan nodig zijn voor bepaalde moeilijk te bereiken infuusplaatsen, zoals de zijden.

Patiënten en (indien van toepassing) hun verzorger moeten de instructie krijgen dat ze de infuusplaatsen elke dag moeten afwisselen, waarbij ze dezelfde infuusplaats gedurende ten minste 2 weken niet opnieuw mogen gebruiken, en dat ze de infuusplaats moeten reinigen met een desinfectiemiddel zoals aanbevolen door hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De canules

moeten ten minste 5 cm van elkaar worden geplaatst en ten minste 5 cm van de navel verwijderd zijn. Aanbrengen van infusen op huidlaesies (bijv. nodules, hematoom, gebieden met erytheem of oedeem) of boven bot en bloedvaten en op tatoeages of littekenweefsel moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nauwekamerhoekglaucoom.
- Gelijktijdige toediening van niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (bijv. fenelzine, tranylcypromine).
- Patiënten met significante cognitieve functiestoornis.
- Aandoeningen waarbij adrenergica gecontra-indiceerd zijn, bijv. feochromocytoom, hyperthyroïdie en syndroom van Cushing.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Somnolentie en episoden van plotselinge slaap

Levodopa is in verband gebracht met somnolentie en episoden van plotselinge slaap (zie rubriek 4.7). Plotselinge slaap tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder zich ervan bewust te zijn of waarschuwingsignalen, zijn zeer zelden gemeld. Patiënten moeten hierover worden geïnformeerd en moeten geadviseerd worden om voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines tijdens de behandeling (zie rubriek 4.7). Patiënten die somnolentie en/of een episode van plotselinge slaap hebben ervaren, mogen geen voertuig besturen of machines bedienen. Bovendien kan een dosisverlaging of beëindiging van de therapie overwogen worden.

Ontwenningseinduceerde hyperpyrexie en verwarring

Een symptomencomplex dat lijkt op neuroleptisch maligne syndroom (gekenmerkt door verhoogde temperatuur, spierrigiditeit, veranderd bewustzijn en instabiliteit van het autonome zenuwstelsel) zonder ander duidelijke etiologie, is gemeld in verband met een snelle dosisverlaging, ontwenning of verandering van dopaminerge therapie (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire ischemische voorvallen

Levodopa moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct die residuele atriale, nodale of ventriculaire aritmieën hebben, moet de hartfunctie met bijzondere zorg worden gemonitord tijdens de periode van aanpassingen van de initiële dosis Onerji.

Hallucinaties, psychose, verwarring

Bij patiënten die levodopa gebruiken, is er een verhoogd risico op hallucinaties en psychose.

Hallucinaties kunnen kort na het instellen van de therapie met levodopa voorkomen en reageren mogelijk op een dosisverlaging van levodopa.

Hallucinaties kunnen gepaard gaan met verwarring, insomnia en excessief dromen. Abnormaal denken en gedrag kunnen voorkomen met een of meerdere symptomen, waaronder paranoïde ideatie, wanen, hallucinaties, verwarring, psychoseachtig gedrag, desoriëntatie, agressief gedrag, agitatie en delirium.

Patiënten met een ernstige psychotische stoornis of een voorgeschiedenis van een psychotische stoornis moeten met voorzichtigheid worden behandeld met Onerji vanwege het risico op verergerende psychose.

Bovendien kunnen geneesmiddelen die de effecten van dopamine tegengaan om psychose te behandelen, de symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren en de doeltreffendheid van Onerji verminderen.

Impulsbeheersing, compulsief gedrag

Tijdens het gebruik van een of meerdere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson die een versterkend effect hebben op de centrale dopaminerge tonus, kunnen patiënten last krijgen van intens dwangmatig gokken, verhoogd libido, intens dwangmatig geld uitgeven, eetbuien of dwangmatig eten en/of ander dwangmatig gedrag, en van een onvermogen om dit dwangmatige gedrag te beheersen.

In sommige gevallen, maar niet alle, is gemeld dat dit dwangmatig gedrag stopte wanneer de dosis werd verlaagd of de behandeling met het geneesmiddel werd stopgezet. Omdat patiënten dit gedrag mogelijk niet herkennen als abnormaal, is het belangrijk dat voorschrijvers aan patiënten of hun verzorgers specifiek vragen naar de ontwikkeling van nieuw of toegenomen dwangmatig gokken, verhoogd libido, ongecontroleerd geld uitgeven, eetbuien of dwangmatig eten, of ander dwangmatig gedrag tijdens de behandeling met Onerji.

Als een patiënt dergelijk dwangmatig gedrag ontwikkelt, moet overwogen worden de dosis te verlagen of de behandeling met Onerji stop te zetten.

Orthostatische hypotensie

Levodopa kan orthostatische hypotensie veroorzaken. Onerji moet met voorzichtigheid worden toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot orthostatische hypotensie, bijv. antihypertensiva.

Dyskinesie

Levodopa-bevattende producten kunnen dyskinesie veroorzaken. Een dosisverlaging van Onerji of andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson kan nodig zijn.

Reacties op infuusplaats

Onerji is in verband gebracht met lokale reacties op de infuusplaats. Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze de infuusplaatsen elke dag moeten afwisselen, waarbij ze dezelfde infuusplaats gedurende ten minste 2 weken niet opnieuw mogen gebruiken, en dat ze de infuusplaats moeten reinigen met een desinfectiemiddel. De canules moeten ten minste 5 cm van elkaar worden geplaatst en ten minste 5 cm van de navel verwijderd zijn. Aanbrengen van infusen op huidlaesies (bijv. nodules, hematoom, infectie, gebieden met erytheem of oedeem) of boven bot en bloedvaten en op tatoeages of littekenweefsel moet vermeden worden.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze zorgvuldig moeten letten op veranderingen van de huid op de infuusplaats die kunnen duiden op een potentiële infectie, zoals roodheid in combinatie met warmte, zwelling en pijn, met name indien dit gepaard gaat met koorts. De meeste reacties van infectie van de infuusplaats kunnen worden opgelost met topische of orale antibiotica en vereisen niet de stopzetting van de behandeling met Onerji. In ernstigere gevallen van infectie van de infuusplaats (bijv. cellulitis of abces) kan een ziekenhuisopname nodig zijn voor intraveneuze antibiotica, drainage van een abces en/of verwijdering van geïnfecteerd huidweefsel.

Neuropathie

Nadat de behandeling met Onerji is gestart, moeten patiënten klinisch worden gemonitord op neuropathie, met name patiënten met reeds bestaande neuropathie en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken of patiënten met medische aandoeningen die in verband worden gebracht met neuropathie. Bij patiënten die na het starten van de behandeling tekenen en symptomen van

neuropathie ontwikkelen, moeten vitamine B6, vitamine B9 en vitamine B12 worden bepaald (zie rubriek 4.8). In geval van deficiënties, met name wanneer aanzienlijk lage waarden worden waargenomen, moeten deze worden aangevuld.

Depressie en suïcidaliteit

Alle patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd op de ontwikkeling van depressie met suïcidale neigingen.

Chronisch openkamerhoekglaucoom

Patiënten kunnen met voorzichtigheid worden behandeld met Onerji, mits de intraoculaire druk goed onder controle is en de patiënt tijdens de behandeling zorgvuldig wordt gemonitord op veranderingen in de intraoculaire druk.

Peptisch-ulcusziekte

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus kan een behandeling met levodopa de kans op een bloeding van het bovenste deel van het maag-darmkanaal vergroten.

Laboratoriumcontrole

Periodieke evaluatie van de lever-, hematopoëtische, cardiovasculaire en nierfunctie worden aanbevolen tijdens langdurige behandeling.

Interferentie met laboratoriumtests

Levodopa kan leiden tot een fout-positieve reactie voor ketonlichamen in de urine wanneer een teststrip wordt gebruikt voor het bepalen van ketonurie; deze reactie verandert niet door het urinemonster te koken. Fout-negatieve testwaarden kunnen voorkomen door het gebruik van glucoseoxidasetestmethoden voor glucosurie. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de plasma- en urinemetingen van catecholaminen, omdat behandeling met levodopa kan leiden tot hogere waarden ervan.

Hulpstof

Dit geneesmiddel bevat 3 mg polysorbaat 80 in elke ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Onerji. De volgende interacties zijn bekend van de generieke combinatie levodopa/carbidopa.

Niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Levodopa is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (bijv. fenelzine, tranylcypromine; zie rubriek 4.3), omdat gelijktijdige toediening van levodopa met niet-selectieve MAO-remmers kan leiden tot een hypertensieve crisis. Ten minste 14 dagen voordat een behandeling met Onerji wordt gestart, moet de behandeling met deze remmers worden stopgezet.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Onerji met de volgende geneesmiddelen:

Selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Het gebruik van selectieve MAO-B-remmers (bijv. rasagiline en selegiline) in combinatie met levodopa kan gepaard gaan met orthostatische hypotensie. Patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken, moeten worden gemonitord.

COMT-remmers (tolcapon, entacapon, opicapon)

COMT-remmers verhogen de biologische beschikbaarheid van levodopa. Een aanpassing van de dosis Onerji kan nodig zijn.

Amantadine

Amantadine heeft een synergistisch effect in combinatie met levodopa en kan de aan levodopa gerelateerde voorvallen van verstoorde nier- en leverfunctie doen toenemen. Een aanpassing van de dosis Onerji kan nodig zijn.

Tricyclische antidepressiva

In zeldzame gevallen zijn bijwerkingen gemeld, waaronder hypertensie en dyskinesie, als gevolg van de gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva en levodopa.

Antihypertensiva

Het gelijktijdige gebruik van levodopa/carbidopa met antihypertensiva kan leiden tot symptomatische posturale hypotensie. Na het instellen van een behandeling met Onerji of een dosisverhoging ervan kan een dosisverlaging van de antihypertensiva nodig zijn.

Dopamine D2-receptorantagonisten en isoniazide

Dopamine D2-receptorantagonisten (bijv. fenothiazinen, butyrofenonen, risperidon en metoclopramide) en isoniazide kunnen het therapeutische effect van levodopa verminderen. Patiënten moeten gemonitord worden op verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van levodopa/carbidopa bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met levodopa en carbidopa is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Onerji wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Levodopa en mogelijk de metabolieten van levodopa worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn aanwijzingen dat borstvoeding onderdrukt wordt tijdens behandeling met levodopa.

Het is niet bekend of carbidopa of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat carbidopa wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van levodopa/carbidopa of hun metabolieten op pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Onerji.

Vruchtbaarheid

Bij ratten die levodopa/carbidopa kregen, zijn in onderzoek naar de reproductie geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levodopa/carbidopa heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat het gebruik gepaard kan gaan met somnolentie, episoden van plotselinge slaap, duizeligheid en orthostatische hypotensie. Daarom is tijdens een behandeling met Onerji voorzichtigheid geboden bij het besturen van een voertuig of bedienen van machines. Patiënten die somnolentie en/of episoden van plotselinge slaap ervaren, moeten geadviseerd worden om geen voertuig te besturen of activiteiten te ondernemen (bijv. machines bedienen) tot dergelijke terugkerende episoden en somnolentie zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn met Onerji, waren reacties op de infuusplaats waaronder nodule (70,4%), hematoom (64,9%), pijn (23,2%), infectie (19,3%), erytheem (18,4%), eschar (12,9%) en dyskinesie (11,5%). Zie rubriek 4.4 voor beperkende maatregelen.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 3 hieronder zijn bijwerkingen die van Onerji verwacht worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie. Frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3 Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend³
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van infuusplaats ^{1,2}			Urinewegsinfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Maligne melanoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Anemie, agranulocytose, trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid ¹	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vitamine B6-deficiëntie ¹	Hyperhomocysteïnemie, folaatdeficiëntie ¹ , vitamine B12-deficiëntie ¹	Verminderde eetlust	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend ³
Psychische stoornissen		Angst, hallucinaties ¹ , insomnia	Abnormaal dromen, verwarde toestand, waan, depressie ¹ , impulsbeheersingsstoornis ¹ , snelle oogbewegingen, slaapgedragsstoornis, slaapstoornis	Zelfmoordgedachte, psychotische stoornis, agitatie, desoriëntatie, dopaminedysregulatiesyndroom, euforische stemming, libidotoename, bruxisme, paranoia
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	Duizeligheid, hoofdpijn, verergering van 'off'-perioden, perifere neuropathie ^{1,2} , tremor	Akinesie, dysesthesie, dyskinesie-hyperpyrexiesyndroom, dystonie, hypokinesie, paresthesie, presyncope, somnolentie, smaakstoornis	Cognitieve aandoening, episoden van plotselinge slaap, neuroleptisch maligne syndroom, ataxie, syndroom van Horner, dementie
Oogaandoeningen				Gezichtsvermogen wazig, diplopie, mydriase, oculogyrische crisis, blefarospasme
Hartaandoeningen				Hartkloppingen, hartritmestoornissen
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	Orthostatische hypotensie	Hypertensie, syncope, tromboflebitis, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu, afwijkende ademhaling, dysfonie, hik
Maagdarmsstelselaandoeningen		Nausea	Droge mond, braken	Buikpijn, constipatie, diarree, gastro-intestinale bloeding, peptisch ulcus, dysfagie, dyspepsie, glossodynia, flatulentie, speekselverkleuring, speekselhypersecretie

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend ³
Huid- en onderhuidaandoeningen		Contactdermatitis	Panniculitis, rash	Angio-oedeem, hyperhidrose, pruritus, Henoeh-Schönlein-purpura, urticaria, zweet verkleurd, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Pijn in extremiteit	Spierspasmen, trismus
Nier- en urinewegaandoeningen				Urineretentie, chromaturie, urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Infuusplaatserythem ^{1,2} , eschar op infuusplaats ^{1,2} , hematoom op infuusplaats ^{1,2} , nodule op infuusplaats ^{1,2} , pijn op infuusplaats ^{1,2}	Verkleuring van infuusplaats, hemorragie op infuusplaats, induratie van infuusplaats, pruritus op infuusplaats, reactie op infuusplaats (niet-gespecificeerd), zwelling van infuusplaats ^{1,2} , vesikels op infuusplaats, therapeutische respons verkort	Asthenie, onwelbevinden, overige reacties op infuusplaats ¹ , perifeer oedeem ¹ , pyrexie	Vermoeidheid, malaise, loopstoornis, borstkaspijn
Onderzoeken				Gewichtstoename, Gewichtsverlies
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Val	Huidabrasie	
Aangelegenheden m.b.t. product			Lekken van medicatie op de huid die een lokale reactie zouden kunnen veroorzaken	

¹ Gegroepeerde termen die nauw gerelateerde voorkeurstermen omvatten.

² Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

³ Deze bijwerkingen zijn niet gemeld met Onerji, maar worden verwacht voor oraal levodopa.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op infuusplaats

De meest voorkomende bijwerkingen in verband met Onerji waren reacties op de infuusplaats (88,8% van de patiënten gedurende een gemiddelde blootstelling aan de behandeling van 1,6 jaar), waaronder nodules, hematoom, pijn, infectie, erytheem, eschar en zwelling. De meeste van de reacties op de infuusplaats waren licht van aard, niet-ernstig en konden door de patiënten zelf worden behandeld. Infecties op de infuusplaats zijn gemeld bij 19,3% van de patiënten en verdwenen in de meeste gevallen met topische of orale antibiotica, terwijl voor sommige gevallen intraveneuze antibiotica en/of incisie en drainage nodig waren. Zie rubriek 4.4 voor beperkende maatregelen.

Dyskinesie

Dyskinesie is gemeld als bijwerking bij 11,5% van de patiënten met de ziekte van Parkinson die werden behandeld met Onerji. De meeste voorvallen van dyskinesie waren licht of matig van aard en verdwenen vanzelf of na een dosisverlaging van levodopa. Bij 1% van de patiënten werd de behandeling stopgezet vanwege dyskinesie.

Neuropathie

In klinische onderzoeken ontwikkelde 3% van de patiënten met de ziekte van Parkinson die behandeld werden met Onerji, perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). Alle gevallen zijn geclassificeerd als subacut of chronisch, en 84% van de voorvallen was licht of matig van aard. Neuropathie werd vaak gekenmerkt als zijnde sensorisch of sensomotorisch. De meeste gevallen zijn gemeld in verband met lage vitamine B-waarden (78% van de gevallen; 61%, 39% en 17% met respectievelijk lage vitamine B6-, vitamine B9- en vitamine B12-waarden) en een hoge dagelijkse dosis levodopa. Bij 0,7% van de patiënten werd de behandeling stopgezet vanwege neuropathie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosering met Onerji, moet de infusie worden stopgezet en moet de geneesmiddeltoedieningspomp worden losgekoppeld.

Doorgaans is de behandeling van een overdosering hetzelfde als die van een overdosering van levodopa. Pyridoxine heeft geen effect bij het omkeren van de werking van levodopa/carbidopa.

Patiënten moeten gemonitord worden en ondersteunende zorg moet verstrekt worden.

Elektrocardiografische monitoring moet gebruikt worden en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd op de ontwikkeling van hartritmestoornissen; indien nodig moet een gepaste therapie met antiaritmica worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparkinsongeneesmiddelen, dopa en dopaderivaten, ATC-code: N04BA02.

Werkingsmechanisme

Levodopa

Levodopa, de metabole precursor van dopamine, passeert de bloed-hersenbarrière en wordt in de hersenen omgezet in dopamine. Het is vermoedelijk het mechanisme waarmee levodopa de symptomen van de ziekte van Parkinson behandelt.

Carbidopa

Levodopa wordt in extracerebrale weefsels snel gedecarboxyleerd tot dopamine, waardoor slechts een klein deel van een toegediende dosis in ongewijzigde vorm wordt getransporteerd naar het centrale zenuwstelsel. Carbidopa is een decarboxylaseremmer. Omdat de decarboxylaseremmende activiteit ervan beperkt is tot extracerebrale weefsels, is door toediening van carbidopa in combinatie met levodopa meer levodopa beschikbaar voor de hersenen. De toevoeging van carbidopa aan levodopa vermindert de perifere effecten (bijv. nausea en braken) door decarboxylering van levodopa; carbidopa vermindert echter niet de bijwerkingen die veroorzaakt worden door de effecten van levodopa op het centrale zenuwstelsel.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Onerji is bestudeerd in een klinisch onderzoek dat is uitgevoerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson die motorische fluctuaties hadden die niet verder konden worden verbeterd met een aanpassing van antiparkinsongeneesmiddelen.

Dit onderzoek bestond uit de volgende opeenvolgende perioden:

- (a) een 4 tot 6 weken durende, open-label aanpassingsperiode met oraal levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte;
- (b) een 4 tot 6 weken durende, open-label overschakelingsperiode naar Onerji, naar behoefte aangevuld met oraal levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte;
- (c) een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind dubbel-dummyonderzoek met parallelle groepen en actief controlemiddel (de onderhoudsperiode).

Patiënten (met gemodificeerde Hoehn en Yahr-schaal ≤ 3 in het 'on'-stadium) kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als zij met de huidige behandeling dagelijks gemiddeld ten minste 2,5 uur 'off'-tijd hadden, met ten minste 4 doses/dag van een levodopa/DOPA-decarboxylaseremmer (of ten minste 3 doses/dag van een levodopa/DOPA-decarboxylaseremmer met vertraagde afgifte) en minimaal 400 mg/dag van een equivalent van levodopa. Gelijktijdige behandeling met dopamineagonisten, selectieve monoamineoxidase-B-remmers, amantadine en anticholinergica was toegestaan, mits de doses voorafgaand aan de inschrijving stabiel waren.

Patiënten mochten geen noodmedicatie van levodopa of catechol-O-methyltransferaseremmers krijgen tijdens het onderzoek.

In het onderzoek werden 381 patiënten opgenomen. Daarvan werden 259 patiënten gerandomiseerd (1:1) naar toediening van oraal carbidopa/levodopa met onmiddellijke afgifte ($n = 131$) of Onerji ($n = 128$), in de doses die tijdens de aanpassings- en overschakelingsperiode werden bepaald, met ten minste één dosis oraal carbidopa/levodopa met onmiddellijk afgifte 's ochtends. Onerji of de placebo-oplossing werd continu gedurende een periode van 24 uur subcutaan toegediend met behulp van een geneesmiddeltoedieningspompsysteem.

Van de 259 gerandomiseerde patiënten (63,7% mannen) waren bij de inschrijving de gemiddelde leeftijd (63,5 jaar, waarbij 44,8% van de patiënten 65 jaar of ouder), de gemiddelde duur van de ziekte van Parkinson (9,6 jaar), de gemiddelde duur van motorische fluctuaties (4,5 jaar), de dagelijkse gemiddelde 'on'-tijd zonder beperkende dyskinesie (9,4 uur) en de dagelijkse gemiddelde 'off'-tijd (6,07 uur) gelijkmatig verdeeld tussen de behandelingsgroepen.

Bij de randomisatie (uitgangssituatie) was de gemiddelde (standaarddeviatie) totale dagelijkse dosis levodopa 1.237 (447) mg bij patiënten die gerandomiseerd waren naar Onerji (met inbegrip van aanvullend carbidopa/levodopa met onmiddellijke afgifte) en 1.065 (409) mg bij patiënten die gerandomiseerd waren naar carbidopa/levodopa met onmiddellijke afgifte.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in het onderzoek was de gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 12 van de totale dagelijkse gemiddelde 'on'-tijd zonder beperkende dyskinesie, op basis van een dagboek voor de ziekte van Parkinson, genormaliseerd tot een periode van 16-uur wakker zijn. De Onerji-groep vertoonde superieure werkzaamheid voor het primaire eindpunt in vergelijking met de groep van levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte (1,72 uur; $p < 0,0001$). Tussen de groepen was er ook een statistisch significant verschil voor de gemiddelde verandering in 'off'-tijd (belangrijk secundair eindpunt), in het voordeel van de Onerji-groep, in vergelijking met levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte (-1,4 uur; $p < 0,0001$) (tabel 4, figuur 1).

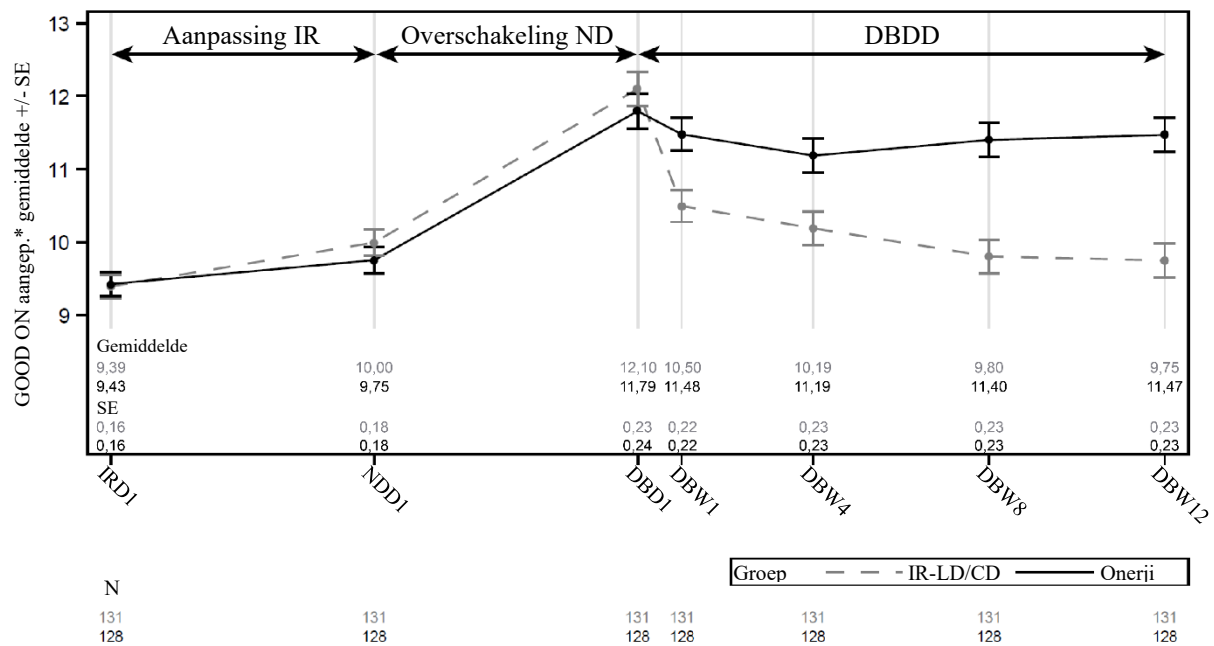
Tabel 4 Verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 12 voor 'on'-tijd zonder beperkende dyskinesie en voor 'off'-tijd

Behandelingsgroep	Gemiddelde bij de uitgangssituatie	Verandering in kleinste-kwadraten- (<i>Least square</i> , LS-) gemiddelde vanaf de uitgangssituatie tot week 12	Behandeleffect (verschil)
'On'-tijd zonder beperkende dyskinesie (uur)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte	12,10	-2,20	
'Off'-tijd (uur)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte	3,38	1,90	

^a p-waarde < 0,0001

Verandering in kleinste-kwadratengemiddelde vanaf de uitgangssituatie, gebaseerd op covariantieanalyse

Figuur 1 Primaire analyse – Kleinste-kwadratengemiddelden (standaardfout) volgens bezoek, van genormaliseerde ‘on’-tijd zonder dyskinesie (uur), actuele waarden (van ITT-set)



Aangep.: aangepast (kleinste-kwadratengemiddelden); DBD1: dubbelblinde periode dag 1; DBDD: dubbelblind, dubbel-dummy; DBW1/4/8/12: dubbelblinde periode week 1/4/8/12; IR: *immediate release* (onmiddellijke afgifte); IRD1: open-label aanpassingsperiode dag 1 met levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte (IR-LD/CD); ND: Onerji; NDD1: open-label overschakelingsperiode naar Onerji dag 1; SE: *standard error* (standaardfout).

Bij elk bezoek na de uitgangssituatie is een analyse voor actuele waarden afzonderlijk en op eenzelfde manier uitgevoerd als die voor de primaire analyse met gebruikmaking van de covariantieanalyse (ANCOVA) met GLM-procedure in SAS® na meervoudige imputatie met een aanname van *missing at random* (MAR, ontbreekt bij randomisatie).

Statistische significantie is ook bereikt voor andere secundaire eindpunten volgens de vooraf gedefinieerde hiërarchie met gebruikmaking van de vaste sequentiebenadering (tabel 5).

Tabel 5 **Andere secundaire eindpunten**

Behandelingsgroep	Gemiddelde bij de uitgangssituatie	Verandering in kleinste-kwadraten- (LS-) gemiddelde vanaf de uitgangssituatie tot week 12 ^a	Behandeleffect (verschil)
MDS-UPDRS deel II M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte	13,53	2,75	
		Kleinste-kwadraten- (LS-) verhoudingen van verbetering^d	Oddsratio
Algemene indruk van de verandering door de patiënt (<i>Patient global impression of change</i>, PGIC)			5,31 ^c
• Onerji	N.V.T.	0,70	
• Levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte	N.V.T.	0,31	
Algemene indruk van de verbetering door de arts (<i>Clinician global impression of improvement</i>, CGI-I)			7,23 ^c
• Onerji	N.V.T.	0,77	
• Levodopa/carbidopa met onmiddellijke afgifte	N.V.T.	0,31	

^a Verandering in kleinste-kwadratengemiddelde vanaf de uitgangssituatie, gebaseerd op een covariantieanalyse

^b *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) deel II *Motor Aspects of Experiences of Daily Living* (M-EDL)

^c p-waarde < 0,0001

^d Kleinste kwadraten voor percentages gebaseerd op *General Linear Mixed Model* (GLIMMIX)

Elektrofysiologie van het hart

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van Onerji, met inbegrip van een grondig QT- (TQT-) onderzoek met carbidopa, zijn geen relevante effecten op electrocardiografische parameters waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Onerji in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

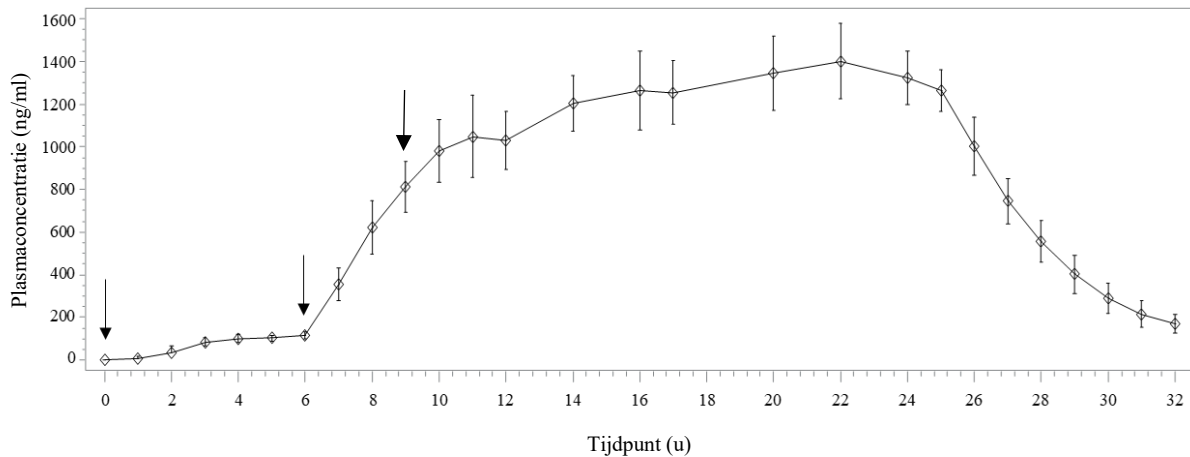
Absorptie

Onerji is een 8:1 levodopa/carbidopa-oplossing die direct in de subcutane holte wordt toegediend.

Na toediening van Onerji bij gezonde vrijwilligers zijn 'near steady state'-plasmawaarden van levodopa bereikt binnen ongeveer 2 uur na de verwachte ontwaaktijd (zie rubriek 4.2), die behouden bleven tijdens de infusie overdag.

Figuur 2 hieronder geeft de blootstelling aan levodopa weer na toediening van Onerji gedurende 24 uur.

Figuur 2 Plasmaconcentraties (ng/ml) van levodopa na toediening van Onerji gedurende 24 uur



Onerji-dosis 720/90 mg levodopa/carbidopa geïnfundeerd gedurende 24 uur met 0,08 ml/u gedurende 0 tot 6 u en 0,64 ml/u gedurende 6 tot 24 uur.

De pijl bij t = 0 geeft het begin weer van de infusiesnelheid 's nachts; de pijl bij t = 6 geeft het begin weer van de infusiesnelheid overdag die kan aangepast worden in overeenstemming met de verwachte ontwaaktijd; de pijl bij t = 9 geeft de verwachte ontwaaktijd weer (zie rubriek 4.2).

De geschatte biologische beschikbaarheid van levodopa van Onerji ten opzichte van de orale levodopa/carbidopa-tabletten met onmiddellijke afgifte is 1,3 maal hoger.

De geschatte biologische beschikbaarheid van carbidopa van Onerji ten opzichte van de orale levodopa/carbidopa-tabletten met onmiddellijke afgifte is 5,7 maal hoger.

De absorptie van levodopa en carbidopa van Onerji wordt niet beïnvloed door de locatie van de infuusplaats.

Distributie

Levodopa wordt voor ongeveer 10 tot 30% gebonden aan plasma-eiwitten. Levodopa wordt tot in de hersenen getransporteerd door het dragermechanisme voor grote neutrale aminozuren.

Carbidopa wordt voor ongeveer 36% gebonden aan plasma-eiwitten. Carbidopa passeert de bloed-hersenbarrière niet.

Biotransformatie

Levodopa ondergaat metabolisering via 4 routes: De 2 belangrijkste routes zijn de decarboxylering door DOPA-decarboxylase tot dopamine, dat verder kan worden gemetaboliseerd tot de vorming van 3,4-dihydroxyfenylazijnzuur en homovanilleylzuur en, in mindere mate, de 3-O-methylering door catechol-O-methyltransferase (COMT) tot de vorming van 3-O-methyl-dopa. Andere metabole routes zijn transaminering door tyrosineaminotransferase, en oxidering door tyrosinase of andere oxidanten.

Carbidopa wordt gemetaboliseerd tot 3 belangrijke metabolieten (2-methyl-3-methoxy-4 hydroxy-fenylpropionzuur, 2-methyl-3,4-dihydroxy-fenylpropionzuur) en 3-hydroxy- α -methyl-fenylpropionzuur. Deze 3 metabolieten worden voornamelijk in ongewijzigde vorm of als glucuronideconjugaten geëlimineerd in de urine. Ongewijzigd carbidopa neemt 30% van de totale uitscheiding in urine voor zijn rekening.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van levodopa, afkomstig van Onerji, in plasma bedraagt ongeveer 2,3 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van carbidopa, afkomstig van Onerji, in plasma bedraagt ongeveer 2,7 uur.

Lineariteit

Onerji vertoont een dosisproportionele farmacokinetiek voor zowel levodopa als carbidopa bij blootstellingen die overeenkomen met het goedgekeurde doseringsbereik.

Bijzondere populaties

Ouderen

De impact van leeftijd op de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa na infusie van Onerji is niet specifiek geëvalueerd. In de farmacokinetische populatieanalyse (leeftijdsbereik: 20-84 jaar) zijn voor leeftijd geen trends waargenomen voor levodopa en carbidopa. Bij patiënten van 85 jaar en ouder moet een aanpassing van de dosis met voorzichtigheid gebeuren.

Verminderde nier- of leverfunctie

De farmacokinetiek van Onerji bij proefpersonen met een verminderde nier- en/of leverfunctie is niet vastgesteld. Levodopa en carbidopa worden voornamelijk via niet-renale routes geëlimineerd. Volgens de farmacokinetische populatieanalyse kan de creatinineklaring een invloed hebben op de eliminatie van carbidopa; de omvang van het effect voor een creatinineklaring hoger dan 30 ml/min wordt echter niet als klinisch betekenisvol beschouwd. Bij patiënten met een ernstig verstoorde nier- of leverfunctie moet een aanpassing van de dosis met voorzichtigheid gebeuren.

Lichaamsgewicht

De impact van het lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van levodopa na infusie van Onerji is niet specifiek geëvalueerd. Volgens de farmacokinetische populatieanalyse (gewichtsbereik: 43-136 kg) kan het lichaamsgewicht een invloed hebben op het distributievolume en daardoor ook op de blootstelling aan levodopa en carbidopa. Aangezien doses op basis van de klinische respons worden geïndividualiseerd, is een aanpassing op basis van lichaamsgewicht echter niet nodig.

Geslacht of ras

De impact van het geslacht op de farmacokinetiek na infusie van Onerji is niet specifiek geëvalueerd. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse was de klaring van levodopa bij vrouwen 13% lager dan bij mannen.

Na toediening van Onerji waren de blootstellingen aan carbidopa en levodopa bij Japanse proefpersonen vergelijkbaar met die bij Kaukasische proefpersonen.

Een aanpassing van de dosis op basis van geslacht of ras is niet nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit hebben zowel levodopa als de combinatie van levodopa/carbidopa bij konijnen viscerale en skeletmisvormingen veroorzaakt.

Effecten die zijn waargenomen in een onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij minivarkens, dat is uitgevoerd met de formulering van Onerji, via subcutane infusie toegediend, waren beperkt tot reacties op de infuusplaatsen. In dit onderzoek waren systemische blootstellingen aan levodopa en carbidopa in de geteste maximumdosis respectievelijk bijna 6-8 maal en 1,5 maal hoger dan blootstellingen bij mensen bij de aanbevolen maximumdosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Arginine
Ascorbinezuur (E300)
Acetylcysteïne
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

3 jaar.

Na opening

Onmiddellijk gebruiken. Het geneesmiddel moet binnen 24 uur (infusieperiode) worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer (-25°C tot -15°C).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Onerji moet vóór gebruik worden ontdooid. Nadat Onerji uit de vriezer is gehaald, mag het gedurende ten minste 5 uur niet worden gebruikt.

De uiterste gebruiksdatum, 45 dagen na de datum van ontdooien, moet worden genoteerd in het daarvoor bestemde veld op de doos.

Na ontdooien: bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of opnieuw in de vriezer bewaren.
Gebruiken binnen 45 dagen (de uiterste gebruiksdatum op de oorspronkelijke verpakking).

Gebruik Onerji niet als de uiterste gebruiksdatum en/of uiterste houdbaarheidsdatum zijn verstreken.

Slechts 2 flacons mogen tegelijkertijd uit de verpakkingsdoos worden genomen voor toediening van de dagelijkse dosis.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen flacon van type I met een chloorbutylrubber stop en een koningsblauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Elke flacon bevat 7,2 ml oplossing voor infusie.

Verpakkingsgrootte met 30 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Onerji-flacons zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- De dagelijkse dosis voor infusie moet onmiddellijk vóór toediening worden bereid om te zorgen dat de periode tussen de start van het bereiden tot het einde van de dagelijkse toediening niet langer is dan 25 uur.
- Als een onderdeel of de verpakking ervan beschadigd is, mag het niet worden gebruikt; het moet op veilige wijze worden afgevoerd en een nieuw artikel moet gebruikt worden.
- Onerji mag uitsluitend worden gebruikt als de kleur van de oplossing geelachtig is.
- Onerji mag niet worden gebruikt als de oplossing niet helder is of deeltjes bevat en/of als de oplossing bruin is.
- Als de oplossing luchtbelletjes bevat, moet gewacht worden tot deze zijn verdwenen en mag pas daarna de blauwe dop van de flacon worden verwijderd.
- Gebruik niet de tanden om de blauwe dop van de Onerji-flacon te verwijderen.
- De grijze rubberen stop boven op de Onerji-flacon mag niet worden aangeraakt om risico op contaminatie tot een minimum te beperken.
- Als Onerji wordt gemorst, moet het onmiddellijk worden opgeruimd om accidenteel contact met de huid en de ogen te voorkomen.
- Het reservoir (Yurway-medicatiepatroon als een Yurway-toedieningssysteem wordt gebruikt of spuit als de Crono Twin ND-pomp wordt gebruikt) moet vervangen worden als er Onerji op is gemorst.
- De flacon en flaconadapter moeten worden afgevoerd na overdracht van het geneesmiddel naar het reservoir.
- Al het resterende geneesmiddel in de reservoirs aan het einde van de dagelijkse infusie moet vernietigd worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Onerji wordt subcutaan toegediend en mag uitsluitend met een van de volgende toedieningsystemen worden gebruikt:

- **Yurway-toedieningssysteem**, dat bestaat uit een Yurway oplaadbare pomp, een steriele Yurway-medicatiepatroon voor eenmalig gebruik (reservoir) voor de Onerji-oplossing met bevestigde flaconadapters. Het wordt gebruikt met steriele infuussets voor eenmalig gebruik. Raadpleeg bij gebruik van het Yurway-toedieningssysteem de *Gebruikershandleiding voor het Yurway-toedieningssysteem* voor gedetailleerde instructies.
- **Crono Twin ND-pomp**, die gebruikmaakt van steriele spuiten voor eenmalig gebruik (reservoirs), flaconadapters en infuussets. Raadpleeg bij gebruik van de Crono Twin ND de *Gebruiksaanwijzing voor Crono Twin ND* voor gedetailleerde instructies.

De patiënt en de verzorger (indien van toepassing) moeten voorafgaand aan het gebruik van het Yurway-toedieningssysteem of de Crono Twin ND een terdege training krijgen, die zo nodig moet worden herhaald. Alleen patiënten en hun verzorgers die een training hebben gekregen en bekwaam zijn bevonden, mogen de infusiepompen gebruiken.

Een overzicht van het bereiden van de Onerji-infusie voor toediening wordt in de bijsluiter gegeven.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2026/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Voorafgaand aan de lancering van Onerji[®] in elke lidstaat moet Tanabe Pharma GmbH de inhoud en indeling van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, met de nationale bevoegde instantie overeenkomen. Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om het risico op reacties op de infuusplaats in verband met behandeling met Onerji[®] tot een minimum te beperken, het bewustzijn te bevorderen en patiënten (en/of hun verzorgers) voorlichting te geven over de maatregelen die zij moeten nemen om dit risico tot een minimum te beperken.

Tanabe Pharma GmbH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Onerji® in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Onerji® naar verwachting zullen voorschrijven, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket dat zij aan hun patiënten dienen te geven:

- Informatiepakket voor de patiënt

Het informatiepakket voor de patiënt bestaat uit de patiëntenbijsluiters, de gebruikershandleiding die wordt geleverd met het geneesmiddeltoedieningssysteem en waarin de instructies voor gebruik en correcte hantering van de infusiepomp (Yurway-toedieningssysteem of Crono Twin ND-pomp) worden vermeld, en een gids voor de patiënt/verzorger.

De gids voor de patiënt zal de volgende belangrijke elementen omvatten:

- Beschrijving van de reacties op de infuusplaats, met inbegrip van symptomen, die tekenen zouden kunnen zijn van ontsteking of infectie.
- Informatie over de wijze waarop het veiligheidsprobleem van reacties op de infuusplaats tot een minimum kan beperkt worden, waarbij er ook voor moet worden gezorgd dat de locatie voor de subcutane infuusplaats dagelijks wordt gewisseld en systematisch wordt afgewisseld, zodat een infuusplaats gedurende ten minste 2 weken niet opnieuw wordt gebruikt.
- Maatregelen die moeten gevolgd worden als een patiënt een reactie op de infuusplaats heeft.
- Verwijzing naar de bijsluiters en/of de gebruikershandleiding.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml oplossing voor infusie
levodopa/carbidopa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 60 mg levodopa en 7,5 mg carbidopa (als monohydraat).
Elke flacon van 7,2 ml bevat 432 mg levodopa en 54 mg carbidopa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: arginine, ascorbinezuur (E 300), acetylcysteïne, polysorbaat 80 (E 433), water voor injectie. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
30 flacons
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer bij -25 °C tot -15 °C.

Na ontdooien: Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of opnieuw in de vriezer bewaren.
Uiterste gebruiksdatum: (Maximaal 45 dagen. Streep de vorige uiterste gebruiksdatum door.)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2026/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onerji

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml oplossing voor infusie
levodopa/carbidopa
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml oplossing voor infusie levodopa/carbidopa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Onerji en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor het bereiden van Onerji-infusie voor toediening

1. Wat is Onerji en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Onerji bevat de werkzame stoffen levodopa en carbidopa. Deze horen bij een groep geneesmiddelen die antiparkinsongeneesmiddelen genoemd worden.

Onerji wordt gebruikt bij volwassenen met gevorderde ziekte van Parkinson. Het is bedoeld voor de behandeling van afwisselende veranderingen in het vermogen om te bewegen (motorische fluctuaties), wanneer deze niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met andere geneesmiddelen die via de mond worden ingenomen. De ziekte van Parkinson is een ziekte van het zenuwstelsel die in de loop van de tijd verergert. De ziekte van Parkinson veroorzaakt trillen, stijfheid, langzamer bewegen en moeite met het bewaren van het evenwicht.

Bij personen met de ziekte van Parkinson beginnen de cellen in de hersenen die dopamine maken, een chemische boodschapper, af te sterven. Hierdoor daalt de hoeveelheid dopamine in de hersenen. De werkzame stof in Onerji, levodopa, verhoogt de hoeveelheid dopamine in uw lichaam omdat het lichaam levodopa omzet in dopamine. Dit helpt de klachten van de ziekte van Parkinson te verminderen. De andere werkzame stof in Onerji, carbidopa, helpt levodopa beter te werken door ervoor te zorgen dat levodopa niet te vroeg wordt afgebroken in het lichaam. Hierdoor bereikt er meer levodopa de hersenen. Dit vermindert ook de bijwerkingen, waardoor levodopa beter gebruikt kan worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft nauwekamerhoekglaucoom. Uw oogzenuw is beschadigd door een snelle stijging van de druk in het oog doordat vocht er niet uit kan vloeien.
- U gebruikt geneesmiddelen voor de behandeling van een depressie die niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) worden genoemd, zoals fenelzine en tranylcypromine.
- U heeft veel moeite met helder denken en zich dingen herinneren (cognitieve stoornis).

- U heeft een tumor van de bijnieren (feochromocytoom).
- U heeft problemen met de hormonen zoals te veel cortisol (syndroom van Cushing) of uw waarden van het schildklierhormoon zijn te hoog (hyperthyroïdie).

Gebruik Onerji niet als een van de bovenstaande situaties voor u van toepassing is. Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt of tijdens het gebruik van dit middel als een of meer van de volgende situaties op u van toepassing is:

- U heeft een hartaanval, geblokkeerde bloedvaten in uw hart of andere hartproblemen, waaronder een onregelmatige hartslag, gehad.
- U heeft chronisch openkamerhoekglaucoom, een oogziekte waarbij een verhoogde druk in het oog langzaam de zenuw in het oog beschadigt. U moet de druk in uw oog regelmatig laten controleren.
- U heeft een maagzweer.
- U hoort, ziet of voelt dingen die er niet zijn (hallucinaties). Dit kan leiden tot in de war zijn, moeite met slapen (insomnia) en levendige dromen. Of u heeft ongewone gedachten en ongewoon gedrag, zoals mensen veel minder vertrouwen zonder dat daar een goede reden voor is (paranoia), in de war zijn, agressief gedrag of rusteloos zijn.
- U heeft een depressie en denkt aan zelfmoord.
- U voelt de drang of de hunkering om zich te gedragen op een manier die ongewoon is voor u of u kunt de impuls, drang of verleiding niet weerstaan om bepaalde activiteiten te doen die u zelf of anderen kunnen verwonden. Dit gedrag wordt impulsbeheersingsstoornis genoemd. Voorbeelden zijn: verslavend gokken, te veel eten of geld uitgeven, veel meer zin hebben in seks dan normaal of meer seksuele gedachten of gevoelens hebben.
- U voelt zich duizelig of licht in het hoofd wanneer u rechtop gaat staan of gaat zitten omdat uw bloeddruk daalt (orthostatische hypotensie).
- U voelt zich heel slaperig of valt plotseling in slaap tijdens dagelijkse activiteiten.
- U heeft last van ongewilde en oncontroleerbare bewegingen van armen en benen, rug, nek of kin, of van toegenomen stijfheid of van trage bewegingen (dyskinesie).
- U heeft last van zwakte, pijn, verdoofd gevoel of verlies van gevoel in uw vingers of voeten (polyneuropathie). Uw arts controleert deze verschijnselen en klachten voordat u dit middel gaat gebruiken en daarna regelmatig. Heeft u al een zenuwaandoening? Vertel het dan uw arts.
- Uw huid verandert op de infuusplaats waar u de infusie (druppelinfusie) van Onerji toegediend krijgt. Bijvoorbeeld: een rode kleur, warmte, zwelling of pijn. Dit kan betekenen dat u een infectie heeft, vooral als u ook koorts heeft.

U mag niet stoppen met het gebruik van dit middel, tenzij dit moet van uw arts. Als u plotseling stopt met de behandeling met dit middel of uw dosis van dit middel snel verlaagt, kan dit ontwenningengeïnduceerde hyperpyrexie en verwarring veroorzaken. Dit is een ernstig probleem waarbij u last heeft van koorts, stijve spieren, sneller ademen, heel erg zweten en veranderingen in het bewustzijn.

Een regelmatige controle van de werking van de lever, de nieren en het hart, van het bloed en de bloedsomloop door de arts wordt aanbevolen.

Dit middel kan invloed hebben op bepaalde testen, waaronder metingen in bloed en urine.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het niet is onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt, dat kort geleden heeft gedaan of als de mogelijkheid bestaat dat u deze binnenkort gaat gebruiken:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een depressie die niet-selectieve

monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) worden genoemd, zoals fenelzine en tranylcypromine. Gebruikt u deze geneesmiddelen? Gebruik dan Onerji niet. Voordat u Onerji begint te gebruiken, moet u eerst minimaal 2 weken stoppen met het gebruik van deze geneesmiddelen.

Vertel het ook uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van een depressie die tricyclische antidepressiva worden genoemd zoals trimipramine en amitriptyline
- geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, deze heten:
 - selectieve MAO type B-remmers zoals rasagiline en selegiline
 - COMT-remmers (catechol-O-methyltransferaseremmers) zoals entacapon, opicapon, tolcapon
 - amantadine
- geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk
- geneesmiddelen voor de behandeling van mentale stoornissen of angststoornissen zoals fenothiazinen, butyrofenonen, risperidon
- geneesmiddelen tegen misselijk zijn of overgeven, vooral metoclopramide
- isoniazide, een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van geneesmiddelen die levodopa en carbidopa bevatten bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren hebben echter aangetoond dat het schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby. Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Het wordt ook niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen goed werkende anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) gebruiken.

Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan een grote invloed hebben op uw rijvaardigheid en het gebruik van gereedschap/machines. Dit is omdat dit middel u zeer slaperig kan maken. Soms kan het ook zijn dat u plotseling in slaap valt (slaapaanvallen). Dit middel kan uw bloeddruk verlagen. Daardoor kunt u zich licht in het hoofd of duizelig voelen. U mag geen voertuig besturen of gereedschap of machines gebruiken totdat u zeker weet welk effect dit middel op u heeft.

U mag geen voertuig besturen en gereedschap of machines gebruiken totdat u helemaal wakker bent en zich niet meer licht in het hoofd of duizelig voelt.

Dit middel bevat polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 3 mg polysorbaat 80 in elke ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit dan aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Heeft u vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voordat u begint met Onerji te gebruiken, moet u eerst minimaal 2 weken stoppen met het gebruik van geneesmiddelen tegen depressie die niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) worden genoemd, zoals fenelzine en tranylcypromine.

Voordat u dit middel thuis gaat gebruiken, krijgen u en uw verzorger (indien van toepassing) een training in het gebruik van dit middel en de toedieningspomp. U en uw verzorger mogen de infusiepompen pas gebruiken nadat u en uw verzorger een training hebben gekregen en nadat is

vastgesteld dat u en uw verzorger dit veilig kunnen doen. Zijn er problemen bij het gebruik? Dan moeten u en uw verzorger een opfrustraining krijgen.

Voordat u dit middel gebruikt, moet u de instructies voor gebruik van de toedieningspomp lezen. Die vindt u in rubriek 7.

Lees bij gebruik van het Yurway-toedieningssysteem ook de gebruikershandleiding voor het Yurway-toedieningssysteem voor gedetailleerde instructies.

Lees bij gebruik van de Crono Twin ND ook de gebruiksaanwijzing voor de Crono Twin ND voor gedetailleerde instructies.

Werk altijd steriel bij het gebruik van dit middel, wissel de infuusplaats af en gebruik elke dag een nieuwe infuusset. Dien het middel niet toe op plekken waar de huid beschadigd is, zoals bij knobbeltjes, blauwe plekken, rood gekleurde gebieden of zwelling. Doe dit ook niet boven bot, bloedvaten, tatoeages of littekenweefsel.

Hoeveel moet u gebruiken van dit geneesmiddel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Uw arts bepaalt hoeveel u van dit middel moet gebruiken. En uw arts past andere geneesmiddelen aan als dat nodig is. Uw arts schrijft de dagelijkse dosis Onerji levodopa voor volgens uw behoeften. Uw arts kiest daarbij uit 8 schema's die variëren van 370 mg tot 720 mg.

Dit middel wordt gegeven met een ochtenddosis van levodopa die u via de mond (oraal) inneemt.

Gebruikt u COMT-remmers? Dan is het mogelijk dat uw arts de dosis van Onerji aanpast.

Hoe wordt dit middel gegeven?

Dit middel wordt gegeven via een infuus (druppelinfusie) onder de huid (subcutaan) van de buik, de zij (gebied aan de zijkant van het lichaam tussen de onderste ribben en de heupen) of buitenkant van de bovenbenen. Indien nodig kan de toediening ook aan de buitenkant van de bovenarm gebeuren. Het infuus wordt gegeven met behulp van een pomp (Yurway-toedieningssysteem of Crono Twin ND). Dit middel wordt continu gegeven met behulp van de pomp over een periode van 24 uur.

Gebruik elke dag een andere infuusplaats. En gebruik dezelfde infuusplaats minimaal 2 weken niet opnieuw. Reinig de infuusplaats met een desinfectiemiddel, zoals aanbevolen door uw arts, apotheker of verpleegkundige. Gebruik geen infuusplaatsen waar de huid beschadigd is (bijvoorbeeld knobbeltjes, rode huid of zwelling) of boven bot, bloedvaten, tatoeages of littekenweefsel (zie rubriek 7).

Plaats de dunne buisjes die naar de infusiepompen leiden en het geneesmiddel in het lichaam laten stromen (canules) minimaal 5 cm van elkaar en minimaal 5 cm van de navel verwijderd.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u vergeten dit middel te gebruiken? Start dan zo snel mogelijk met uw pomp met uw normale dosis.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet definitief met het gebruik van dit middel, behalve als uw arts u zegt dat u ermee moet stoppen. Plotseling stoppen met de Onerji-dosis kan leiden tot een groot probleem dat ontwenningseïnduceerde hyperpyrexie en verwarring wordt genoemd (zie ook Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?).

U kunt korte periodes stoppen met het gebruik van dit middel, bijvoorbeeld wanneer u een douche neemt. Stopt u langer dan 3 uur met het gebruik van Onerji? Dan moet u het geneesmiddel levodopa via de mond innemen, volgens de instructies van de arts, tot u de behandeling met Onerji hervat.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Merkt u een van de erge bijwerkingen hieronder op? **Stop dan met het gebruik van dit middel en neem direct contact op met uw arts.**

- zwelling van het gezicht, de tong of de keel waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, of huiduitslag die lijkt op netelroos. Dit kunnen klachten zijn van een erge allergische reactie.

Een schatting van hoe vaak dit gebeurt is niet mogelijk met de beschikbare gegevens. Uw arts bepaalt of u dit middel kunt blijven gebruiken.

Andere bijwerkingen van dit middel

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- infectie op de infuusplaats
- rode kleur (erytheem) op de infuusplaats
- een droog, donker korstje (eschar) op de infuusplaats
- een ophoping van bloed onder de huid (hematoom) op de infuusplaats
- pijn op de infuusplaats
- een knobbeltje (nodule) op de infuusplaats
- stoornissen bij het bewegen (dyskinesie). U merkt dat u bewegingen maakt zonder dat u dat zelf wilt.
- lage hoeveelheid vitamine B6 in uw bloed

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- een verandering van de kleur van de huid (verkleuring) op de infuusplaats
- bloeding (hemorragie) op de infuusplaats
- verharding (induratie) op de infuusplaats
- jeuk (pruritus) op de infuusplaats
- reacties op de infuusplaats
- zwelling op de infuusplaats
- kleine blaren (vesikels) op de infuusplaats
- de klachten van de ziekte van Parkinson zijn minder goed onder controle omdat de effecten van het geneesmiddel sneller verdwijnen (verergering van 'off'-periodes)
- lage hoeveelheid vitamine B12 in uw bloed
- lage hoeveelheid folaat in uw bloed
- dingen zien, horen of voelen die niet bestaan (hallucinaties)
- problemen met de zenuwen in handen of voeten, zoals zwakte, pijn, verdoofd gevoel, verlies van gevoel (perifere neuropathie)
- ontsteking van de huid (contactdermatitis)
- misselijk zijn
- duizelig zijn
- vallen
- lage bloeddruk (hypotensie)
- oncontroleerbaar beven (tremor)
- angst
- slapeloosheid (insomnia)
- hoofdpijn
- hogere hoeveelheid homocysteïne in uw bloed (hyperhomocysteinemie), een stof die helpt bij de opbouw van eiwitten in het lichaam

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- zwak voelen (asthenie)
- reacties op de infuusplaats (andere dan hierboven), irritatie, afschilferen of loslaten van de buitenste lagen van de huid en andere die het gevolg zijn van lekken van het geneesmiddel
- duizelig gevoel of licht gevoel bij het rechtop gaan staan of gaan zitten door een daling van de bloeddruk (orthostatische hypotensie)
- onaangenaam, vreemd gevoel bij aanrakingen (dysesthesie)
- vreemd gevoel, zoals tintelingen, doof, branderig of prikkelend gevoel (paresthesie)
- zwellen in de onderbenen of handen door te veel vocht (perifeer oedeem)
- slaperig zijn (sommolentie)
- vreemde dromen
- moeite hebben met bewegingen (hypokinesie)
- uw spieren niet vrijwillig kunnen bewegen (akinesie)
- verminderde eetlust
- een spier beweegt zonder dat u dat wilt; dit kan in uw ogen, hoofd, nek en lichaam zijn (dystonie)
- in de war zijn (verwarde toestand)
- u gelooft of denkt dingen die niet kloppen (waanbeeld)
- depressie
- ongemak
- droge mond
- u proeft minder goed of eten en drinken smaakt anders dan normaal (smaakstoornis)
- allergische reactie
- huiduitslag
- moeite met het beheersen van handelingen of reacties (impulsbeheersingsstoornissen)
- pijn in armen of benen (extremiteit)
- ontsteking in het vetweefsel onder de huid (panniculitis)
- gevoel van flauwte (presyncope)
- koorts
- slaapstoornis waarbij u tijdens het dromen beweegt of geluid maakt. De dromen voelen vaak echt en zijn vaak niet fijn (slaapgedragsstoornis).
- slechte slaapkwaliteit (slaapstoornis)
- overgeven
- ongewilde bewegingen, samen met koorts en andere klachten zoals een verstoord bewustzijn (dyskinesie-hyperpyrexiesyndroom)
- snelle oogbeweging

Niet bekend: deze bijwerkingen zijn niet gemeld met Onerji, maar worden wel verwacht:

- infectie van de urinewegen
- de blaas niet volledig kunnen leegplassen
- gekleurde urine
- urine lekken
- huidkanker
- laag aantal rode bloedcellen (u voelt zich hierdoor moe en zwak)
- zeer laag aantal witte bloedcellen (agranulocytose)
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- laag aantal bloedplaatjes
- gedachten om zichzelf te willen verwonden
- geen gevoel meer hebben met de werkelijkheid (psychotische stoornis)
- zenuwachtig, opgewonden of onrustig zijn (agitatie)
- in de war zijn en niet weten hoe laat het is, niet weten waar u bent, mensen niet meer goed herkennen (desoriëntatie)
- ongecontroleerd dwangmatig gedrag (dopaminedysregulatiesyndroom)
- overdreven gelukkig zijn of overdreven veel energie hebben

- meer zin hebben in seks
- ongegronde angst of wantrouwen
- moeite met denken, het geheugen of de concentratie
- plotseling, zonder waarschuwing in slaap vallen
- koorts, stijve spieren, sneller ademen, overmatig zweten en veranderingen in bewustzijn (neuroleptisch maligne syndroom)
- geen coördinatie meer hebben (u loopt wankel)
- afhankelijk ooglid, kleine pupil, niet zweten aan één zijde van het gezicht (syndroom van Horner)
- zich minder goed dingen kunnen herinneren en minder goed kunnen denken
- wazig zien
- dubbel zien
- verwijde pupillen
- de ogen blijven omhoog of naar de zijkant kijken (oculogyrische crisis)
- het ooglid trilt of knippert oncontroleerbaar
- hartkloppingen
- afwijkend hartritme
- hoge bloeddruk
- flauwvallen
- ontstoken aderen met bloedstolsels
- plotselinge warmteaanvallen
- kortademig zijn
- onregelmatig ademen
- hese of veranderde stem
- hik
- maagpijn
- moeilijk of minder vaak ontlasting hebben
- dunne ontlasting
- erg winderig zijn
- bloeding in de darm
- zweer in de wand van de maag
- moeilijk kunnen slikken
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed
- branderige, pijnlijke tong
- geblokkeerde kaak (de mond niet volledig kunnen openen)
- tandenknarsen
- verkleurd speeksel
- te veel speeksel
- zwelling onder de huid (gezicht, lippen)
- meer zweten dan normaal
- jeukende huid
- huiduitslag met kleine paarse vlekjes (Henoch-Schönlein purpura)
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- een verandering in de kleur van het zweet
- haaruitval
- spierspasmen
- langdurige, pijnlijke erectie
- heel erg moe zijn
- zich onwel voelen
- wankel lopen
- pijn op de borst
- gewichtstoename
- gewichtsverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel wordt in een vriezer bewaard voordat het aan patiënten of verzorgers wordt gegeven. U of uw verzorger krijgt dit middel pas nadat het is ontdooid.

Na opening: direct gebruiken. Het geneesmiddel moet binnen 24 uur (infusieperiode) worden gebruikt.

Na ontdooien mag u dit middel niet boven 25 °C bewaren. **U mag het ook niet in de koelkast of opnieuw in de vriezer bewaren.** Nadat dit middel uit de vriezer is gehaald, kunt u ongeopende flacons maximaal 45 dagen (uiterste gebruiksdatum) bewaren. Gebruik dit geneesmiddel niet na de uiterste gebruiksdatum.

U mag slechts 2 flacons tegelijkertijd uit de doos nemen voor toediening van de dagelijkse dosis. U moet de overige Onerji-flacons in de oorspronkelijke verpakking bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn levodopa en carbidopa. Elke milliliter bevat 60 mg levodopa en 7,5 mg carbidopa (als monohydraat). Elke flacon van 7,2 ml bevat 432 mg levodopa en 54 mg carbidopa (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, ascorbinezuur (E 300), acetylcysteïne, polysorbaat 80 (E 433) (zie rubriek 2 ‘Dit middel bevat polysorbaat 80’), water voor injectie.

Hoe ziet Onerji eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Onerji is een heldere, geelachtige oplossing voor infusie (infusie). Het is verkrijgbaar in heldere glazen flacons met een rubberen stop en een koningsblauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke flacon bevat 7,2 ml oplossing voor infusie.

Verpakkingsgrootte met 30 flacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Duitsland

Fabrikant
THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor het bereiden van Onerji-infusie voor toediening

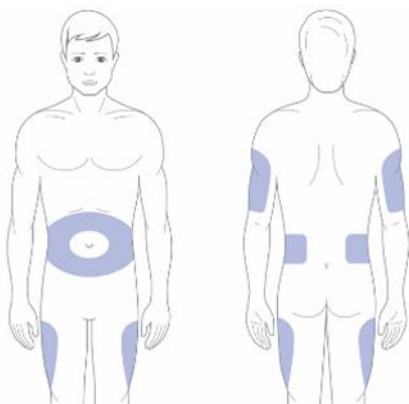
Algemene voorzorgsmaatregelen bij het bereiden van Onerji voor toediening

- Onerji-flacons zijn alleen bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Bereid de dagelijkse dosis voor infusie net voordat deze wordt gegeven. Zo zorgt u ervoor dat de periode tussen de start van het bereiden tot het einde van de dagelijkse toediening niet langer is dan 25 uur.
- Gebruik geen onderdeel als dat onderdeel zelf of de verpakking ervan beschadigd is. Gooi het veilig weg en gebruik een nieuw artikel.
- Gebruik Onerji niet als de kleur van de oplossing bruin is.
- Bevat de oplossing luchtbelletjes? Dan moet u wachten tot deze zijn verdwenen. Pas daarna mag u de blauwe dop van de flacon verwijderen.
- Gebruik niet uw tanden om de blauwe dop van de Onerji-flacon te verwijderen.
- Raak de grijze rubberen stop (grijs septum) boven op de Onerji-flacon niet aan. Zo beperkt u het risico op besmetting tot een minimum.
- Heeft u Onerji gemorst? Dan moet u dit direct schoonmaken. Zo voorkomt u dat het per ongeluk in contact komt met de huid en de ogen.
- Aan het einde van de dagelijkse infusie moet u al het overgebleven geneesmiddel in het reservoir weggooien.

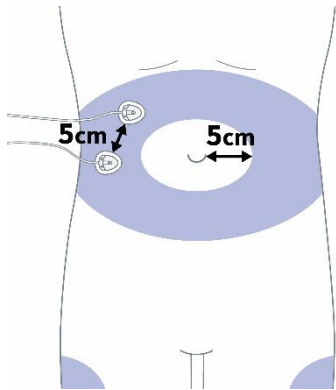
Infuusplaatsen kiezen

U moet dit middel toedienen onder de huid van de:

- buik
- zij
- buitenkant van de bovenbenen
- buitenkant van de bovenarm, indien nodig



Plaats de canules minimaal 5 cm van elkaar en minimaal 5 cm van de navel **verwijderd**.



U mag de volgende infuusplaatsen **niet** gebruiken:

- beschadigde huid, zoals knobbeltjes, rode huid, zwelling, irritaties, bloeding, blauwe plek, infecties
- boven bot, bloedvaten
- tatoeages
- littekenweefsel

Verander elke dag (elke 24 uur) de plaats waar u het infuus aanbrengt. Gebruik dezelfde infuusplaats minimaal 2 weken niet opnieuw. Wissel daarom de plaats van het infuus systematisch af.

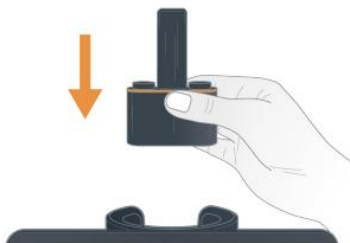
U mag dit middel alleen gebruiken met een van de volgende toedieningssystemen:

- **Yurway-toedieningssysteem**
- **Crono Twin ND-pomp**

Bereiden van de Onerji-infusie wanneer u het Yurway-toedieningssysteem gebruikt

Lees bij gebruik van het Yurway-toedieningssysteem de gebruikershandleiding voor het Yurway-toedieningssysteem voor gedetailleerde instructies over toediening van dit middel.

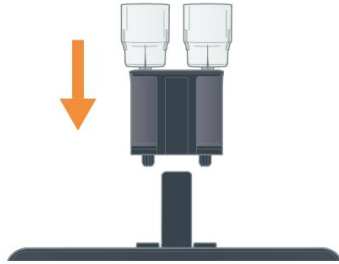
- Was de handen grondig met water en zeep.
- Kies een werkplek dat vlak en stabiel is en maak deze schoon.
- Verzamel de onderdelen: 1 Yurway-patroon (waarop vooraf 2 flaconadapters zijn aangebracht), alcoholdoekjes, 2 infuussets, 2 Onerji-flacons, 2 schone gaasjes
- Stel het Yurway-controlestation op volgens paragraaf 4.3.2 van de gebruikershandleiding voor het Yurway-toedieningssysteem.
- Plaats de pomp in de pomphouder.



- Plaats de Yurway oplaadbare pomp in de pomphouder.
- Wacht tot het Yurway-controlestation een verbinding tot stand brengt met de Yurway oplaadbare pomp (ongeveer 30 seconden).

Gebruik de Yurway-medicatiepatroon **niet** als deze is gevallen. Gooi de patroon op een veilige manier weg en gebruik een nieuw patroon.

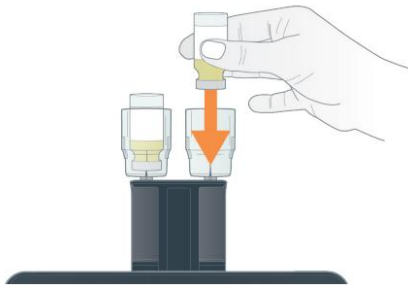
- Bevestig de Yurway-medicatiepatroon op de pomp.



- Open de verpakking van een nieuwe Yurway-medicatiepatroon en haal deze uit de verpakking.
 - Schuif de Yurway-medicatiepatroon op de Yurway oplaadbare pomp.
 - Tik op **NEXT** (VOLGENDE) op het scherm van het Yurway-controlestation om verder te gaan.
- Controleer de Onerji-oplossing in de flacons.
 - Draai elke Onerji-flacon 5 keer rustig om. Schud niet zodat er geen luchtbelletjes vormen.
 - De oplossing moet helder en geelachtig zijn en mag geen deeltjes bevatten.



- Plaats de flacon in de flaconadapter die is aangesloten op de patroon (reservoirs).



- Verwijder de blauwe dop van de Onerji-flacons.
 - Gooi de blauwe dop weg bij het afval.
 - Plaats de 2 Onerji-flacons, naar beneden gericht, in de flaconadapters tot ze op hun plaats 'klikken'.
 - Tik op **NEXT** (VOLGENDE) op het scherm van het Yurway-controlestation om verder te gaan.
- Controleer of de flacons op juiste wijze zijn geplaatst.



- Duw de Onerji-flacons omlaag zodat ze volledig zijn ingebracht.
- Druk op de knop op het Yurway-controlestation volgens paragraaf 4.4.3 van de gebruikershandleiding voor het Yurway-toedieningssysteem.

- Wacht terwijl de Yurway-medicatiepatroon zich vult.



- Laat de Yurway-infusiepomp (Yurway oplaadbare pomp aangesloten op de Yurway-medicatiepatroon) in de pomphouder tot het vullen is voltooid. Dit duurt ongeveer 7 minuten.
- Het Yurway-controlestation geeft de voortgang van het vullen weer en laat weten wanneer het proces is voltooid.

- Verwijder de flaconadapters van de Yurway-medicatiepatroon.



- Schroef de flaconadapters los (draai linksom). Het kan zijn dat er oplossing overblijft in de Onerji-flacons. Dit is normaal.
- Gooi de gebruikte flacons en de aangesloten flaconadapters weg volgens de lokale voorschriften.

Lees de gebruikershandleiding voor uw Yurway-toedieningssysteem voor de volgende stappen.

Bereiden van de Onerji-infusie wanneer u de Crono Twin ND gebruikt

Lees bij gebruik van de Crono Twin ND de gebruiksaanwijzing voor de Crono Twin ND voor gedetailleerde instructies over toediening van dit middel.

- Was de handen grondig met water en zeep.
- Kies een werkplek dat vlak en stabiel is en maak deze schoon. Verzamel de onderdelen: 2 CRN Crono-luerlockspuiten van 10 ml, 2 flaconadapters, alcoholdoekjes, 2 infuussets, 2 Onerji-flacons, 2 schone gaasjes
- Controleer de Onerji-oplossing in de flacons:
 - Draai elke Onerji-flacon 5 keer rustig om. **Schud niet** zodat er geen luchtbelletjes vormen.
 - De oplossing moet helder en geelachtig zijn en mag geen deeltjes bevatten.



- Neem 2 Onerji-flacons en verwijder de blauwe doppen.



- Bevestig de flaconadapters op de flacons (doe dit bij 2 flacons).

- Verwijder de hele deklaag van de flaconadapter.



- Houd de flacon stevig op een hard oppervlak. Duw het bakje van de adapter recht op de flacon totdat die 'klikt'.



- Til het bakje van de flaconadapter recht van de flacon op. Houd daarbij de buitenrand van de flaconadapter vast.



- Sluit de spuit aan op de flacons.

- Haal de spuit uit de verpakking.



- Schroef de spuit, door rechtsom te draaien, naar beneden op de connector van de flaconadapter.



- Trek de oplossing op uit de flacons.

- Keer de flacon om. Duw de zuiger omhoog tot die stopt.



- Houd deze verticaal. Trek de zuiger terug en trek 6,5 ml op.



- Controleer dat u minimaal 6,5 ml heeft voordat u de flacon loskoppelt.
- Verwijder de flacons uit de spuiten.
 - Keer de flacon om en schroef los door linksom te draaien om de spuit te verwijderen.



- Gooi de gebruikte Onerji-flacons en de aangesloten flaconadapters weg volgens de lokale voorschriften.

Lees de gebruiksaanwijzing voor de Crono Twin ND voor de volgende stappen.