

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 60 mg de levodopa y 7,5 mg de carbidopa (como monohidrato).

Cada vial de 7,2 ml contiene 432 mg de levodopa y 54 mg de carbidopa (como monohidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada mililitro contiene 3 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión (perfusión).

Solución transparente y amarillenta. El pH es de entre 9,3 y 9,7 y la osmolalidad es de aproximadamente entre 900 y 1 100 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onerji está indicado para el tratamiento de las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que no están suficientemente controladas con medicamentos antiparkinsonianos orales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Onerji se administra con una dosis matinal oral de levodopa. Se puede recetar levodopa oral adicional en caso necesario. Si es necesario, se pueden tomar de forma concomitante otras clases de medicamentos para la enfermedad de Parkinson, que se pueden ajustar según sea necesario.

La dosis diaria máxima recomendada de Onerji es 720 mg del componente de levodopa y 90 mg del componente de carbidopa. El tratamiento con Onerji consiste en una dosis diaria individualizada administrada durante 18 horas, que se inicia aproximadamente 3 horas antes de la hora prevista a la que se despierta el paciente, y una dosis nocturna fija administrada durante 6 horas.

Instrucciones para el inicio y el ajuste posológico

- Paso 1: La dosis oral total diaria de equivalentes de levodopa se debe calcular utilizando los factores de conversión de levodopa adecuados (tabla 1).
- Paso 2: El tratamiento con Onerji se debe iniciar con la dosis completa (720 mg de levodopa) junto con una dosis matinal oral de levodopa. Si los pacientes estaban recibiendo una dosis oral total diaria de equivalentes de levodopa mayor de 720 mg antes de iniciar el tratamiento con Onerji, se debe añadir levodopa oral adyuvante a lo largo del día para compensar la diferencia entre su dosis oral total diaria de equivalentes de levodopa menos los 720 mg de levodopa aportados por Onerji y la dosis matinal oral de levodopa. Si se administra de forma concomitante un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) con Onerji, se debe aplicar

el factor de multiplicación para los inhibidores de la COMT al componente de levodopa de Onerji.

- Paso 3: Se debe ajustar la levodopa oral adyuvante, en caso necesario. Si es necesario reducir la dosis diaria total de levodopa de los pacientes, se debe ajustar la dosis de levodopa oral adyuvante antes de reducir la dosis de Onerji con arreglo a la tabla 2.

Cálculo de la dosis oral total diaria de equivalentes de levodopa

Se debe determinar la dosis diaria de equivalentes de levodopa procedente de las formulaciones de levodopa oral y del tratamiento con inhibidores de la COMT de acuerdo con los factores de conversión indicados a continuación (tabla 1).

Tabla 1 Cálculo de los equivalentes de levodopa

Formulación de levodopa	Factor de multiplicación de la dosis
Liberación inmediata	1
Liberación controlada	0,75
Liberación prolongada	0,5
Si se usa un inhibidor de la COMT, multiplicar la suma de los equivalentes de levodopa calculados por:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 para la entacapona • 1,5 para la opicapona • 1,5 para la tolcapona

Optimización y mantenimiento

El médico prescribe la dosis diaria de levodopa de Onerji en función de las necesidades del paciente, eligiendo entre 8 pautas posológicas que varían entre 370 mg y 720 mg (tabla 2).

Tabla 2 Dosis diaria de levodopa de Onerji

Diurna: 18 horas		Nocturna: 6 horas		Diaria total
Flujo (ml/h)	Dosis de levodopa (mg)	Flujo (ml/h)	Dosis de levodopa (mg)	Dosis de levodopa (mg)
0,64	690	0,08	30	720
0,59	640	0,08	30	670
0,55	590	0,08	30	620
0,50	540	0,08	30	570
0,45	490	0,08	30	520
0,41	440	0,08	30	470
0,36	390	0,08	30	420
0,32	340	0,08	30	370

Interrupción del tratamiento

En general, se debe evitar la interrupción repentina o la reducción rápida de la dosis de Onerji sin administrar un tratamiento dopaminomimético alternativo, con el fin de reducir el riesgo de hiperpirexia y confusión inducidas por la retirada.

Si es necesario que el paciente interrumpa el tratamiento con Onerji, se debe reducir progresivamente la dosis o se debe sustituir el tratamiento por levodopa oral.

Se puede interrumpir el tratamiento con Onerji sin acciones adicionales durante periodos breves de tiempo (menos de 3 horas), por ejemplo, cuando el paciente se duche.

Si se produce o se prevé una interrupción prolongada del tratamiento (superior a 3 horas), se debe indicar a los pacientes que tomen levodopa oral, conforme a las instrucciones del profesional sanitario, hasta que pueda reanudarse el tratamiento con Onerji.

Se recomienda prescribir un medicamento de levodopa oral de reserva por si se interrumpe la administración de Onerji.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

El ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en pacientes de 85 años de edad y mayores.

Insuficiencia renal y hepática

No hay estudios sobre la farmacocinética de Onerji en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La posología de Onerji se individualiza mediante el ajuste de la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo (que se corresponde con las exposiciones plasmáticas de levodopa y carbidopa optimizadas individualmente); por consiguiente, para el ajuste de la dosis se tienen en cuenta indirectamente los posibles efectos de la insuficiencia hepática y renal en la exposición a la levodopa y a la carbidopa (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de Onerji en la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson no es apropiado.

Forma de administración

Onerji se administra en forma de perfusión subcutánea continua, durante las 24 horas del día, con una bomba de administración del medicamento.

Onerji solo se debe usar con uno de los siguientes sistemas de administración:

- Sistema de administración Yurway, que incluye una bomba de batería recargable Yurway y un cartucho de medicación (depósitos) Yurway de un solo uso estéril con adaptadores para viales acoplados. El sistema de administración Yurway se usa con kits de perfusión de un solo uso estériles. Para ver instrucciones detalladas, consultar el *Manual del usuario del sistema de administración Yurway*.
- Bomba Crono Twin ND, que usa jeringas (depósitos) de un solo uso estériles, adaptadores para viales y kits de perfusión. Para ver instrucciones detalladas, consultar las *Instrucciones de uso de Crono Twin ND*.

Onerji no se debe administrar con ninguna otra bomba de administración de medicamentos. Solo se ha validado la compatibilidad del sistema de administración Yurway y de Crono Twin ND con Onerji. Ambos sistemas de administración se pueden programar para proporcionar flujos diurno y nocturno a través de dos lugares de perfusión conforme a las pautas posológicas prescritas de Onerji en pacientes con enfermedad de Parkinson, y mostraron un funcionamiento equivalente.

Antes de iniciar el uso domiciliario, el médico debe valorar si el paciente puede usar de forma segura el sistema de administración Yurway o Crono Twin ND de manera independiente. Tras la formación, los pacientes que no sean capaces de realizar todas las tareas críticas de forma segura deben usar el sistema con la ayuda de un cuidador que haya recibido la formación adecuada. Solo los pacientes y/o cuidadores que hayan recibido formación y a los que se haya considerado competentes pueden usar el sistema de administración Yurway o Crono Twin ND en el domicilio. Si se observan dificultades en el uso, se deberá repetir la formación (ver sección 6.6).

Las zonas recomendadas para los lugares de perfusión son el abdomen, los flancos y la cara externa de los muslos. En caso necesario, también se puede usar la cara posterolateral de la parte superior del brazo. Puede ser necesaria la ayuda de un cuidador que haya recibido la formación adecuada para algunos lugares de perfusión de difícil acceso como los flancos.

Se debe indicar a los pacientes y, si procede, a sus cuidadores que alternen los lugares de perfusión diariamente, evitando volver al mismo lugar de perfusión durante al menos 2 semanas, y que limpien el área de perfusión con un desinfectante tal como les recomiende su profesional sanitario. Las cánulas se deben colocar con una separación de al menos 5 cm y a una distancia mínima de 5 cm del ombligo.

Se deben evitar lugares de perfusión situados sobre lesiones cutáneas (p. ej., nódulos, hematoma, áreas con eritema o edema) o sobre huesos, vasos sanguíneos, tatuajes o tejido cicatricial (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Administración concomitante de inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) (p. ej., fenelzina, tranilcipromina).
- Pacientes con deterioro cognitivo importante.
- Trastornos en los que los adrenérgicos están contraindicados, por ejemplo, feocromocitoma, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño

La levodopa se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño (ver sección 4.7). Se ha notificado muy raras veces el inicio repentino del sueño durante actividades diarias, en algunos casos sin consciencia de ello o sin signos de aviso. Se debe informar a los pacientes de ello y se les debe indicar que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento (ver sección 4.7). Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de inicio repentino del sueño deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas. Además, se puede considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Hiperpirexia y confusión inducidas por la retirada

Se ha notificado un complejo de síntomas que se asemeja al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteración de la conciencia e inestabilidad neurovegetativa) sin otra etiología evidente asociado a una reducción rápida de la dosis, la retirada del tratamiento o el cambio del tratamiento dopaminérgico (ver sección 4.2).

Acontecimientos isquémicos cardiovasculares

La levodopa se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias auriculares, nodales o ventriculares residuales, se debe vigilar la función cardíaca con especial atención durante el periodo de ajustes iniciales de la dosis de Onerji.

Alucinaciones, psicosis y confusión

Hay un aumento del riesgo de alucinaciones y psicosis en pacientes que toman levodopa.

Las alucinaciones pueden aparecer poco después del inicio del tratamiento con levodopa y responder a la reducción de la dosis de levodopa.

Las alucinaciones se pueden acompañar de confusión, insomnio y soñar en exceso. Puede presentarse pensamiento y comportamiento anormales con uno o más síntomas, tales como ideas paranoides, delirios, alucinaciones, confusión, comportamiento de tipo psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y *delirium*.

Los pacientes con un trastorno psicótico grave o antecedentes de trastorno psicótico deben ser tratados con precaución con Onerji debido al riesgo de exacerbación de la psicosis.

Además, los medicamentos que antagonizan los efectos de la dopamina empleados para tratar la psicosis pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y pueden reducir la eficacia de

Onerji.

Control de los impulsos y comportamientos compulsivos

Los pacientes pueden experimentar un impulso intenso de jugar, un aumento de los impulsos sexuales, impulsos intensos de gastar dinero, atracones o comer compulsivamente y/u otros impulsos intensos, así como la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toman uno o más de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que aumentan el tono dopaminérgico central.

En algunos casos, aunque no en todos, se notificó que estos impulsos se detuvieron al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con el medicamento. Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos prescriptores pregunten a los pacientes o a sus cuidadores específicamente por la aparición o el aumento del impulso de jugar, impulsos sexuales, gasto descontrolado, atracones o comer compulsivamente u otros impulsos durante el tratamiento con Onerji.

Si un paciente presenta este tipo de impulsos, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Onerji.

Hipotensión ortostática

La levodopa puede causar hipotensión ortostática. Onerji se debe administrar con precaución con otros medicamentos que pueden causar hipotensión ortostática, por ejemplo, medicamentos antihipertensivos.

Discinesia

Los productos que contienen levodopa pueden causar discinesia. Puede ser necesario reducir la dosis de Onerji o de otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Reacciones en el lugar de perfusión

Onerji se asocia a reacciones locales en el lugar de perfusión. Se debe indicar a los pacientes que alternen los lugares de perfusión diariamente, evitando volver al mismo lugar de perfusión durante al menos 2 semanas, y que limpien el área de perfusión con un desinfectante. Las cánulas se deben colocar con una separación de al menos 5 cm y a una distancia mínima de 5 cm del ombligo. Se deben evitar lugares de perfusión situados sobre lesiones cutáneas (p. ej., nódulos, hematoma, infección, áreas con eritema o edema) o sobre huesos, vasos sanguíneos, tatuajes o tejido cicatricial.

Se debe indicar a los pacientes que vigilen cuidadosamente cualquier cambio en la piel en el lugar de perfusión que pueda indicar una posible infección, como enrojecimiento asociado a calor, hinchazón y dolor, particularmente si se acompaña de fiebre. La mayoría de las reacciones de infección en el lugar de perfusión se pueden resolver con antibióticos tópicos u orales y no requieren la interrupción del tratamiento con Onerji. En casos más graves de infección en el lugar de perfusión (p. ej., celulitis o absceso), puede ser necesaria la hospitalización para la administración de antibióticos intravenosos, el drenaje de un absceso y/o la eliminación de tejido cutáneo infectado.

Neuropatía

Se debe vigilar clínicamente en los pacientes la aparición de neuropatía después del inicio del tratamiento con Onerji, especialmente en pacientes con neuropatía preexistente y en pacientes que estén tomando otros medicamentos o que presenten trastornos médicos asociados a neuropatía. En los pacientes que presenten signos y síntomas de neuropatía después del inicio del tratamiento se deben medir las concentraciones de las vitaminas B6, B9 y B12 (ver sección 4.8). Se deben administrar suplementos en caso de deficiencias, en particular si se observan concentraciones marcadamente bajas.

Depresión y tendencias suicidas

Se debe vigilar atentamente en todos los pacientes la aparición de depresión con tendencias suicidas.

Glaucoma de ángulo abierto crónico

Se puede tratar con precaución con Onerji a los pacientes siempre que la presión intraocular esté bien controlada y se vigile atentamente en el paciente la aparición de cambios en la presión intraocular durante el tratamiento.

Enfermedad ulcerosa péptica

El tratamiento con levodopa puede aumentar la posibilidad de hemorragia digestiva alta en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Seguimiento analítico

Se recomienda una evaluación periódica de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado.

Interferencia con las pruebas analíticas

La levodopa puede causar una reacción positiva falsa para cuerpos cetónicos urinarios cuando se usa una tira reactiva para la determinación de cetonuria, y esta reacción no se alterará hirviendo la muestra de orina. Se pueden producir resultados negativos falsos con el uso de métodos de glucosa-oxidasa para el análisis de la glucosuria. Se debe tener precaución al interpretar las mediciones de catecolaminas en plasma y orina, ya que el tratamiento con levodopa puede elevar sus concentraciones.

Excipiente

Este medicamento contiene 3 mg de polisorbato 80 en cada mililitro. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Onerji. Se conocen las siguientes interacciones con la combinación genérica levodopa/carbidopa.

Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO)

La levodopa está contraindicada en pacientes tratados con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) (p. ej., fenelzina, tranilcipromina; ver sección 4.3), ya que la administración concomitante de levodopa con inhibidores no selectivos de la MAO podría causar una crisis hipertensiva. Se deben interrumpir estos inhibidores al menos 14 días antes del inicio del tratamiento con Onerji.

Se requiere precaución en la administración concomitante de Onerji con los siguientes medicamentos:

Inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa (MAO)

El uso de inhibidores selectivos de la MAO-B (p. ej., rasagilina y selegilina) con levodopa se puede asociar a hipotensión ortostática. Se debe vigilar a los pacientes que estén tomando estos medicamentos.

Inhibidores de la COMT (tolcapona, entacapona, opicapona)

Los inhibidores de la COMT aumentan la biodisponibilidad de la levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de Onerji.

Amantadina

La amantadina tiene un efecto sinérgico con la levodopa y puede aumentar los acontecimientos de insuficiencia renal y hepática relacionados con la levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de Onerji.

Antidepresivos tricíclicos

Ha habido informes raros de reacciones adversas, tales como hipertensión y discinesia, con la administración concomitante de antidepresivos tricíclicos y levodopa.

Antihipertensivos

El uso concomitante de levodopa/carbidopa con medicamentos antihipertensivos puede causar hipotensión postural sintomática. Puede ser necesario reducir la dosis de los medicamentos antihipertensivos después de iniciar el tratamiento con Onerji o de aumentar la dosis de este.

Antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2 e isoniazida

Los antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2 (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona y metoclopramida) y la isoniazida pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Se debe vigilar en los pacientes el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de levodopa/carbidopa en mujeres embarazadas. Los estudios de levodopa y carbidopa realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Onerji durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La levodopa y, posiblemente, los metabolitos de la levodopa se excretan en la leche materna. Existe evidencia de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa.

Se desconoce si la carbidopa o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de carbidopa en la leche materna.

No hay datos suficientes sobre los efectos de la levodopa/carbidopa o de sus metabolitos en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Onerji.

Fertilidad

En los estudios de reproducción no se observaron efectos en la fertilidad en ratas que recibieron levodopa/carbidopa.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de levodopa/carbidopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que puede asociarse a somnolencia, episodios de sueño repentino, mareo e hipotensión

ortostática. Por consiguiente, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con Onerji. Se debe indicar a los pacientes que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino que se abstengan de conducir o de realizar actividades (p. ej., utilizar máquinas) hasta que dichos episodios recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Onerji fueron reacciones en el lugar de perfusión tales como nódulo (70,4 %), hematoma (64,9 %), dolor (23,2 %), infección (19,3 %), eritema (18,4 %), escara (12,9 %), y discinesia (11,5 %). En la sección 4.4 se describen las medidas de mitigación.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 mostrada a continuación se presentan las reacciones adversas previstas con Onerji según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida³
Infecciones e infestaciones	Infección en el lugar de perfusión ^{1,2}			Infección urinaria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)				Melanoma maligno
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ¹	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deficiencia de vitamina B6 ¹	Hiperhomocisteinemia, deficiencia de folato ¹ , deficiencia de vitamina B12 ¹	Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, alucinaciones ¹ , insomnio	Sueños anormales, estado confusional, delirios, depresión ¹ , trastorno de control de los impulsos ¹ , movimiento ocular rápido, trastorno de la conducta del sueño, trastorno	Ideas suicidas, trastorno psicótico, agitación, desorientación, síndrome de desregulación de la dopamina, estado de ánimo eufórico, libido aumentada, bruxismo, paranoia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida³
			del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia	Mareo, cefalea, empeoramiento de los episodios <i>off</i> (ausencia de respuesta), neuropatía periférica ¹ , ² , temblor	Acinesia, disestesia, síndrome de discinesia-hiperpirexia, distonía, hipocinesia, parestesia, presíncope, somnolencia, trastorno del gusto	Trastorno cognitivo, episodios de inicio repentino del sueño, síndrome neuroléptico maligno, ataxia, síndrome de Horner, demencia
Trastornos oculares				Visión borrosa, diplopía, midriasis, crisis oculógiras, blefaroespasma
Trastornos cardiacos				Palpitaciones, trastornos del ritmo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión	Hipotensión ortostática	Hipertensión, síncope, tromboflebitis, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea, respiración anormal, disfonía, hipo
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Sequedad de boca, vómitos	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, hemorragia digestiva, úlcera péptica, disfagia, dispepsia, glosodinia, flatulencia, cambio de coloración de la saliva, hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto	Paniculitis, erupción cutánea	Angioedema, hiperhidrosis, prurito, púrpura de Schönlein-Henoch, urticaria, cambio de coloración del sudor, alopecia
Trastornos			Dolor en las	Espasmos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida ³
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			extremidades	musculares, trismo
Trastornos renales y urinarios				Retención urinaria, cromaturia, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en el lugar de perfusión ^{1,2} , escara en el lugar de perfusión ^{1,2} , hematoma en el lugar de perfusión ^{1,2} , nódulo en el lugar de perfusión ^{1,2} , dolor en el lugar de perfusión ^{1,2}	Cambio de color en el lugar de perfusión, hemorragia en el lugar de perfusión, induración en el lugar de perfusión, prurito en el lugar de perfusión, reacción en el lugar de perfusión (sin especificar), hinchazón en el lugar de perfusión ^{1,2} , vesículas en el lugar de perfusión, respuesta terapéutica acortada	Astenia, molestias, otras reacciones en el lugar de perfusión ¹ , edema periférico ¹ , fiebre	Cansancio, malestar general, alteración de la marcha, dolor en el pecho
Exploraciones complementarias				Aumento de peso, pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas	Abrasión cutánea	
Problemas relativos a productos			Escape del medicamento sobre la piel que podría causar una reacción local	

¹ Términos agrupados que incluyen términos preferentes estrechamente relacionados.

² Ver descripción de reacciones adversas seleccionadas.

³ Estas reacciones adversas no se han notificado con Onerji, pero se prevén con la levodopa oral.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de perfusión

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a Onerji fueron reacciones en el lugar de perfusión (88,8 % de los pacientes durante una exposición media al tratamiento de 1,6 años), que incluyen nódulos, hematomas, dolor, infección, eritema, escaras e hinchazón. La mayoría de las reacciones en el lugar de perfusión fueron de intensidad leve y no graves y fueron controlables por los propios pacientes. Se notificaron infecciones en el lugar de perfusión en el 19,3 % de los pacientes: en la mayoría de los casos se resolvieron con antibióticos tópicos u orales, mientras que en algunos casos se requirieron antibióticos intravenosos y/o incisión y drenaje. En la sección 4.4 se describen las medidas

de mitigación.

Discinesia

Se notificó discinesia como reacción adversa en el 11,5 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con Onerji. La mayoría de los acontecimientos de discinesia fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron espontáneamente o tras la reducción de la dosis de levodopa. El tratamiento se interrumpió en el 1 % de los pacientes debido a discinesia.

Neuropatía

En estudios clínicos, el 3 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con Onerji presentó neuropatía periférica (ver sección 4.4). Todos los casos se clasificaron como subagudos o crónicos, y el 84 % de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada. La neuropatía se caracterizó con mayor frecuencia como sensitiva o sensitivomotora. La mayoría de los casos se notificaron asociados a niveles bajos de vitamina B (78 % de los casos; 61 %, 39 % y 17 % con niveles bajos de vitamina B6, B9 o B12, respectivamente) y una dosis diaria alta de levodopa. El tratamiento se interrumpió en el 0,7 % de los pacientes debido a neuropatía.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis con Onerji, se debe interrumpir la perfusión y se debe desconectar la bomba de administración del medicamento.

El tratamiento de una sobredosis es, en general, similar al de una sobredosis de levodopa. La piridoxina no es eficaz para revertir las acciones de la levodopa/carbidopa.

Se debe vigilar a los pacientes y administrarles tratamiento complementario. Se debe hacer un seguimiento electrocardiográfico y se debe observar atentamente al paciente para detectar la aparición de arritmias cardíacas; en caso necesario, se debe administrar el tratamiento antiarrítmico adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, dopa y derivados de la dopa, código ATC: N04BA02.

Mecanismo de acción

Levodopa

La levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina en el encéfalo. Se cree que este es el mecanismo por el que la levodopa trata los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Carbidopa

La levodopa se descarboxila rápidamente en dopamina en tejidos extracerebrales, de manera que solo una pequeña parte de una dosis administrada es transportada inalterada al sistema nervioso central. La carbidopa es un inhibidor de la descarboxilasa. Debido a que su actividad de inhibición de la descarboxilasa está limitada a los tejidos extracerebrales, la administración de carbidopa con levodopa aumenta la disponibilidad de la levodopa en el encéfalo. La adición de carbidopa a la levodopa reduce los efectos periféricos (p. ej., náuseas y vómitos) debido a la descarboxilación de la levodopa; sin

embargo, la carbidopa no reduce las reacciones adversas debidas a los efectos centrales de la levodopa.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Onerji se estudió en un ensayo clínico realizado en pacientes con enfermedad de Parkinson que experimentaban fluctuaciones motoras que no podían mejorarse más ajustando los medicamentos antiparkinsonianos.

Este ensayo constó de los siguientes periodos consecutivos:

- (a) periodo abierto de ajuste de 4-6 semanas con levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata;
- (b) periodo abierto de 4-6 semanas de conversión a Onerji complementado con levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata a demanda;
- (c) ensayo aleatorizado, con enmascaramiento doble, con doble simulación, con grupos paralelos y controlado con tratamiento activo de 12 semanas de duración (periodo de mantenimiento).

Los pacientes (con una puntuación ≤ 3 en la escala de Hoehn y Yahr modificada en periodo *on*) eran elegibles para participar en el ensayo si estaban experimentando una media de al menos 2,5 horas de tiempo *off* al día con el tratamiento actual, con al menos 4 dosis/día de levodopa/inhibidor de la dopa-descarboxilasa (o al menos 3 dosis/día de levodopa/inhibidor de la dopa-descarboxilasa de liberación prolongada) y un mínimo de 400 mg/día de equivalentes de levodopa. Se permitió el tratamiento concomitante con agonistas dopaminérgicos, inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa B, amantadina y anticolinérgicos, siempre que las dosis fueran estables antes de la inscripción en el ensayo.

No se permitió a los pacientes recibir tratamiento de rescate con levodopa o inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa durante el ensayo.

En el ensayo se inscribió a 381 pacientes. De ellos, 259 pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata ($n = 131$) u Onerji ($n = 128$), a las dosis determinadas durante los periodos de ajuste y de conversión, con al menos una dosis de levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata por la mañana. Se administró Onerji o la solución de placebo por vía subcutánea continuamente durante 24 horas mediante un sistema de bomba de administración del medicamento.

En el momento de la inscripción, entre los 259 pacientes aleatorizados (63,7 % de hombres) la edad media (63,5 años, con un 44,8 % de los pacientes de 65 años de edad o mayores), la duración media de la enfermedad de Parkinson (9,6 años), la duración media de las fluctuaciones motoras (4,5 años), el tiempo *on* diario medio sin discinesia problemática (9,4 horas) y el tiempo *off* diario medio (6,07 horas) estaban distribuidos de manera similar entre los grupos de tratamiento.

En la aleatorización (momento inicial), la media (desviación estándar) de la dosis diaria total de levodopa era de 1 237 (447) mg en los pacientes aleatorizados al grupo de Onerji (incluida la levodopa/carbidopa de liberación inmediata complementaria) y de 1 065 (409) mg en los pacientes aleatorizados al grupo de levodopa/carbidopa de liberación inmediata.

La variable primaria de eficacia en el ensayo fue la variación media desde el momento inicial hasta la semana 12 en el tiempo *on* diario total medio sin discinesia problemática, basada en un diario de la enfermedad de Parkinson normalizado respecto de un periodo de vigilia de 16 horas. El grupo de Onerji mostró una eficacia superior en la variable primaria en comparación con el grupo de levodopa/carbidopa de liberación inmediata (1,72 horas, $p < 0,0001$). También se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la variación media del tiempo *off* (variable secundaria fundamental) a favor del grupo de Onerji en comparación con el grupo de levodopa/carbidopa de liberación inmediata (-1,4 horas, $p < 0,0001$) (tabla 4, figura 1).

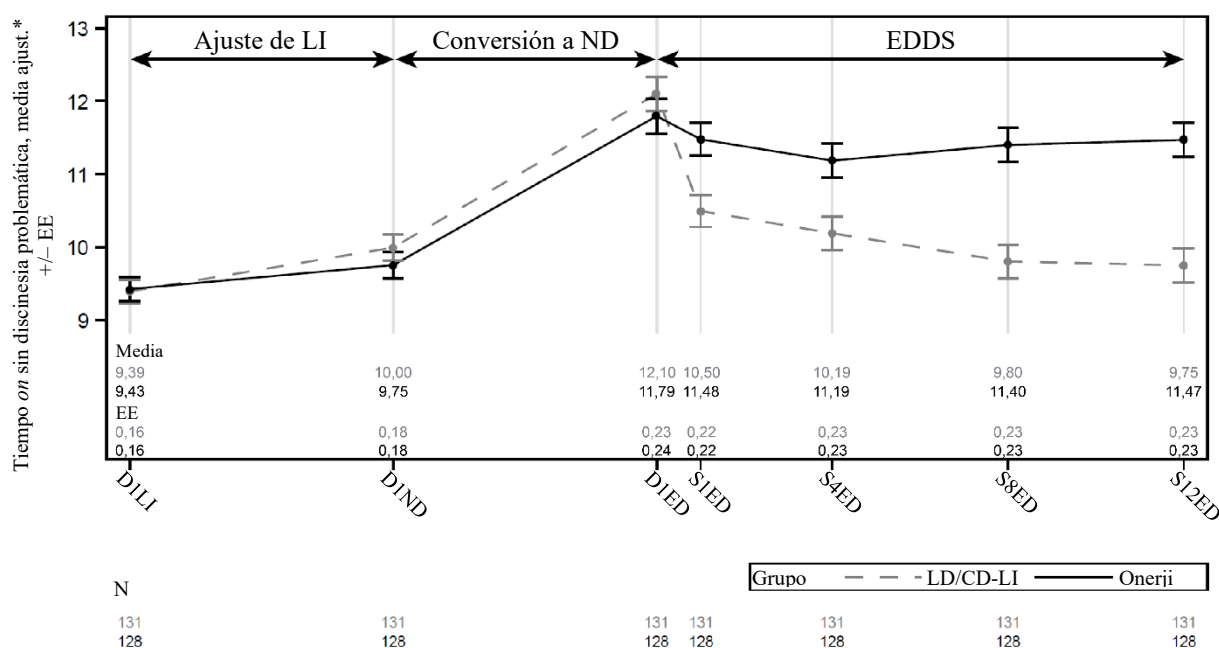
Tabla 4 Variación desde el momento inicial hasta la semana 12 en el tiempo *on* sin discinesia problemática y en el tiempo *off*

Grupo de tratamiento	Media inicial	Media de mínimos cuadrados de la variación desde el momento inicial hasta la semana 12	Efecto del tratamiento (diferencia)
Tiempo <i>on</i> sin discinesia problemática (horas)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/carbidopa de liberación inmediata	12,10	-2,20	
Tiempo <i>off</i> (horas)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/carbidopa de liberación inmediata	3,38	1,90	

^a Valor de $p < 0,0001$

Media de mínimos cuadrados de la variación respecto del momento inicial basada en el análisis de la covarianza

Figura 1 Análisis principal: Valores reales de las medias de mínimos cuadrados (error estándar) por visita del tiempo *on* sin discinesia (horas) normalizado (conjunto por intención de tratar)



Ajust.: ajustada (media de mínimos cuadrados); D1ED: día 1 del periodo de enmascaramiento doble; D1LI: día 1 del periodo abierto de ajuste de levodopa/carbidopa de liberación inmediata (LD/CD-LI); D1ND: día 1 del periodo abierto de conversión a Onerji; EDSS: enmascaramiento doble, doble simulación; EE: error estándar; LI: liberación inmediata; ND: Onerji; S1/4/8/12ED: semana 1/4/8/12 del periodo de enmascaramiento doble.

El análisis de los valores reales en cada visita posinicial se realizó por separado y de manera similar al análisis principal utilizando el análisis de la covarianza (ANCOVA) con el procedimiento GLM en el programa SAS® tras una imputación múltiple bajo la suposición de datos ausentes de manera aleatoria (AMA).

También se alcanzó significación estadística para otras variables secundarias conforme a la jerarquía predefinida utilizando un método de secuencia fija (tabla 5).

Tabla 5 Otras variables secundarias

Grupo de tratamiento	Media inicial	Media de mínimos cuadrados de la variación desde el momento inicial hasta la semana 12 ^a	Efecto del tratamiento (diferencia)
MDS-UPDRS, parte II M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Levodopa/carbidopa de liberación inmediata	13,53	2,75	
		Mínimos cuadrados (MC) para las proporciones de mejoría^d	Razón de posibilidades
Impresión global del cambio por parte del paciente (PGIC)			5,31 ^c
• Onerji	n.p.	0,70	
• Levodopa/carbidopa de liberación inmediata	n.p.	0,31	
Impresión global de mejoría por parte del médico (CGI-I)			7,23 ^c
• Onerji	n.p.	0,77	
• Levodopa/carbidopa de liberación inmediata	n.p.	0,31	

^a Media de mínimos cuadrados de la variación respecto del momento inicial basada en el análisis de la covarianza

^b Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson de la Sociedad de los Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS, *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), parte II, aspectos motores de las experiencias de la vida diaria (M-EDL, *Motor Aspects of Experiences of Daily Living*)

^c Valor de $p < 0,0001$

^d Mínimos cuadrados para las proporciones basadas en un modelo mixto lineal general (GLIMMIX)

Electrofisiología cardíaca

No se observaron efectos relevantes sobre los parámetros electrocardiográficos en el programa de desarrollo clínico de Onerji, incluido un estudio exhaustivo del intervalo QT (TQT, *Thorough QT*) con carbidopa.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Onerji en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

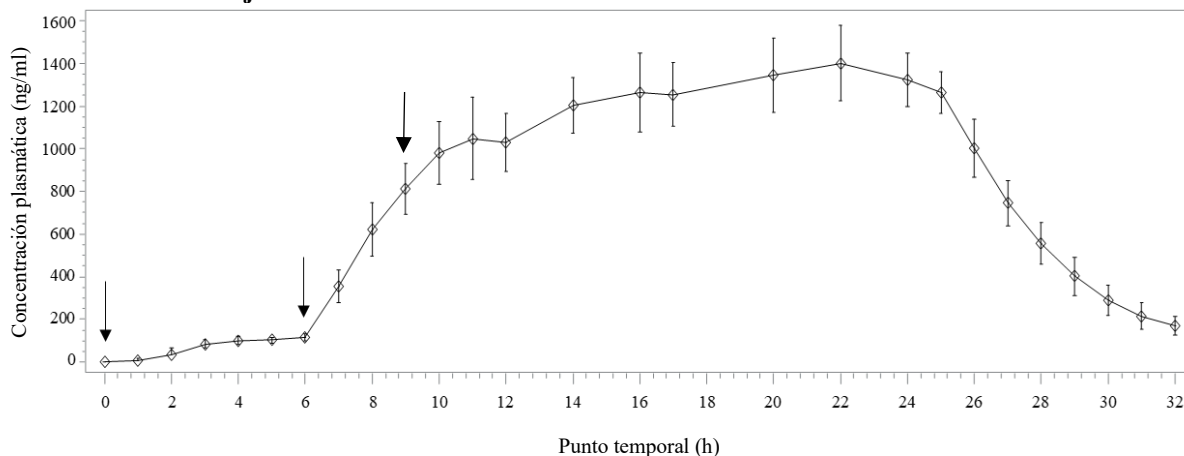
Absorción

Onerji es una solución 8:1 de levodopa/carbidopa que se administra directamente en el espacio subcutáneo.

Tras la administración de Onerji en voluntarios sanos, se alcanzaron niveles plasmáticos de levodopa próximos al estado de equilibrio aproximadamente 2 horas después de la hora prevista de despertar (ver sección 4.2), que se mantuvieron durante la perfusión diurna.

En la figura 2 a continuación se muestra la exposición a la levodopa después de 24 horas de administración de Onerji.

Figura 2 Concentraciones plasmáticas de levodopa (ng/ml) después de 24 h de administración de Onerji



Dosis de Onerji de 720/90 mg de levodopa/carbidopa perfundida durante 24 h a 0,08 ml/h en el periodo entre 0 h y 6 h y a 0,64 ml/h en el periodo entre 6 h y 24 h.

La flecha en $t = 0$ indica el inicio de la perfusión con el flujo nocturno; la flecha en $t = 6$ indica el inicio de la perfusión con el flujo diurno que se puede ajustar en función de la hora prevista de despertar; la flecha en $t = 9$ indica la hora prevista de despertar (ver sección 4.2).

La biodisponibilidad estimada de la levodopa de Onerji respecto de los comprimidos de levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata es 1,3 veces mayor.

La biodisponibilidad estimada de la carbidopa de Onerji respecto de los comprimidos de levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata es 5,7 veces mayor.

La absorción de levodopa y carbidopa de Onerji no se ve afectada por la localización del lugar de perfusión.

Distribución

La levodopa se une aproximadamente en un 10-30 % a proteínas plasmáticas. La levodopa es transportada al encéfalo por el mecanismo transportador para aminoácidos neutros grandes.

La carbidopa se une aproximadamente en un 36 % a proteínas plasmáticas. La carbidopa no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

La levodopa experimenta metabolismo a través de cuatro vías: las dos vías principales son la descarboxilación por la dopa-decarboxilasa en dopamina, que puede ser metabolizada posteriormente para formar ácido 3,4-dihidroxifenilacético y ácido homovanílico y, en menor medida, la 3-O-metilación por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) para formar 3-O-metildopa. Otras vías metabólicas son la transaminación por la tirosina-aminotransferasa y la oxidación por la tirosinasa u otros oxidantes.

La carbidopa es metabolizada en tres metabolitos principales: ácido 2-metil-3-metoxi-4-hidroxi-fenilpropiónico, ácido 2-metil-3,4-dihidroxi-fenilpropiónico y ácido 3-hidroxi- α -metil-fenilpropiónico. Estos tres metabolitos se eliminan principalmente en la orina sin alterar o como conjugados glucurónidos. La carbidopa inalterada representa el 30 % de la excreción urinaria total.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática de la levodopa procedente de Onerji es de aproximadamente 2,3 horas.

La semivida de eliminación plasmática de la carbidopa procedente de Onerji es de aproximadamente

2,7 horas.

Linealidad

Onerji muestra una farmacocinética proporcional a la dosis tanto para la levodopa como para la carbidopa a exposiciones que se corresponden con el intervalo posológico aprobado.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se ha evaluado específicamente el efecto de la edad en la farmacocinética de la levodopa y de la carbidopa tras la perfusión de Onerji. En el análisis de farmacocinética poblacional (intervalo de edad 20-84 años) no se observaron tendencias con la edad para la levodopa y la carbidopa. El ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en pacientes de 85 años de edad y mayores.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la farmacocinética de Onerji en personas con insuficiencia renal y/o hepática. La levodopa y la carbidopa se eliminan principalmente por vías no renales. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de creatinina podría afectar a la eliminación de carbidopa; sin embargo, la magnitud del efecto para el aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min no se considera clínicamente significativo. El ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

Peso corporal

No se ha evaluado específicamente el efecto del peso corporal en la farmacocinética de la levodopa tras la perfusión de Onerji. Según el análisis de farmacocinética poblacional (intervalo de peso 43-136 kg), el peso corporal podría afectar al volumen de distribución y, por tanto, a la exposición a la levodopa y a la carbidopa. Sin embargo, dado que las dosis se individualizan con arreglo a la respuesta clínica, no es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal.

Sexo o raza

No se ha evaluado específicamente el efecto del sexo en la farmacocinética tras la perfusión de Onerji. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de levodopa en las mujeres fue un 13 % menor que en los hombres.

Tras la administración de Onerji, las exposiciones a la carbidopa y a la levodopa en sujetos japoneses fueron similares a las observadas en sujetos de raza blanca.

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo o de la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad para la reproducción, tanto la levodopa como la combinación de levodopa/carbidopa han causado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

Los efectos observados en un estudio de toxicidad a dosis repetidas en minicerdos realizado con la formulación de Onerji administrada mediante perfusión subcutánea se limitaron a reacciones en el lugar de perfusión. En este estudio, a la dosis máxima estudiada, las exposiciones sistémicas a la levodopa y a la carbidopa fueron aproximadamente 6-8 y 1,5 veces mayores, respectivamente, que las exposiciones en el ser humano a la dosis máxima recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Arginina
Ácido ascórbico (E 300)
Acetilcisteína
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Tras la apertura

Usar inmediatamente. El medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas (periodo de perfusión).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador (entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Onerji se debe descongelar antes de su uso. No usar Onerji durante al menos 5 horas después de sacarlo del congelador.

Se debe asignar una fecha límite de uso, 45 días después de la fecha de descongelación, en el espacio provisto en la caja.

Tras la descongelación: no conservar a temperatura superior a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. No refrigerar ni volver a congelar. Usar en un plazo de 45 días (fecha límite de uso indicada en el envase original).

No usar Onerji si ha expirado la fecha límite de uso y/o la fecha de caducidad.

Solo se deben sacar 2 viales del envase de cartón a la vez para la administración de la dosis diaria.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I transparente con un tapón de goma de clorobutilo y una cápsula de cierre de plástico extraíble de color azul marino con precinto de aluminio.

Cada vial contiene 7,2 ml de solución para perfusión.

Tamaño de envase de 30 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Los viales de Onerji son para un solo uso.
- La dosis diaria para perfusión se debe preparar justo antes de la administración para garantizar

que el periodo comprendido entre el inicio de la preparación y el final de la administración diaria no sea superior a 25 horas.

- No usar un componente si este o su envase están dañados; eliminar de forma segura y usar un nuevo elemento.
- Onerji solo se debe utilizar si el color de la solución es amarillento.
- Onerji no se debe usar si la solución no es transparente o contiene partículas y/o si el color de la solución es marrón.
- Si la solución contiene burbujas, espere a que desaparezcan antes de retirar la cápsula de cierre azul del vial.
- No usar los dientes para quitar la cápsula de cierre azul del vial de Onerji.
- Para minimizar el riesgo de contaminación, no se debe tocar el tapón de goma gris situado en la parte superior del vial de Onerji.
- Si se derrama cualquier cantidad de Onerji, se debe limpiar inmediatamente para prevenir un contacto accidental con la piel y los ojos.
- Se debe reemplazar el depósito (el cartucho de medicación Yurway en caso de que se use el sistema de administración Yurway o la jeringa en caso de que se use la bomba Crono Twin ND) si se derrama Onerji sobre él.
- Se deben desechar el vial y el adaptador para vial tras la transferencia del medicamento al depósito.
- Se debe desechar el medicamento restante presente en los depósitos al final de la perfusión diaria.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Onerji se administra por vía subcutánea y solo se puede usar con uno de los siguientes sistemas de administración:

- **Sistema de administración Yurway**, que incluye una bomba de batería recargable Yurway y un cartucho de medicación (depósito) Yurway de un solo uso estéril para la solución de Onerji con adaptadores para viales acoplados. Se usa con kits de perfusión de un solo uso estériles. Si se usa el sistema de administración Yurway, consultar el *Manual del usuario del sistema de administración Yurway* para obtener instrucciones detalladas.
- **Bomba Crono Twin ND**, que usa jeringas (depósitos) de un solo uso estériles, adaptadores para viales y kits de perfusión. Si se usa la bomba Crono Twin ND, consultar las *Instrucciones de uso de Crono Twin ND* para obtener instrucciones detalladas.

Se debe proporcionar al paciente y al cuidador (si procede) una formación adecuada antes de usar el sistema de administración Yurway o la bomba Crono Twin ND, y posteriormente en caso necesario. Solo pueden usar las bombas de perfusión los pacientes y sus cuidadores que hayan recibido formación y a los que se considere competentes.

En el prospecto se presenta un resumen de cómo preparar la perfusión de Onerji para su administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2026/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Antes del lanzamiento de Onerji® en cada Estado miembro, Tanabe Pharma GmbH debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, los modos de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente. El programa educativo tiene por finalidad minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de perfusión asociado al tratamiento con Onerji®, aumentar la concienciación e informar a los pacientes (y/o a sus cuidadores) sobre las medidas que deben tomar para mitigar este riesgo.

Tanabe Pharma GmbH se asegurará de que en cada Estado miembro en el que se comercialice Onerji®, todos los profesionales sanitarios que se prevea que vayan a prescribir Onerji® tengan acceso al paquete educativo descrito a continuación y se lo proporcionen a sus pacientes. El paquete educativo contiene:

- Kit de información para el paciente

El kit de información para el paciente consta del prospecto para el paciente, el manual del usuario proporcionado con el sistema de administración del medicamento que detalla las instrucciones de uso y el manejo adecuado del dispositivo de bomba de perfusión (sistema de administración Yurway o bomba Crono Twin ND), y una guía del paciente/cuidador.

La guía del paciente incluirá los siguientes elementos fundamentales:

- Descripción de las reacciones en el lugar de perfusión, incluidos los síntomas, que podrían ser signos de inflamación o infección.
- Detalles sobre cómo minimizar el problema de seguridad de las reacciones en el lugar de perfusión, asegurándose también de cambiar diariamente y de hacer rotar sistemáticamente la zona del lugar de perfusión subcutánea para evitar reutilizar un lugar de perfusión durante al menos 2 semanas.
- Medidas para seguir en caso de que un paciente experimente una reacción en el lugar de perfusión.
- Referencia al prospecto y/o al manual del usuario.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solución para perfusión
levodopa/carbidopa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada mililitro contiene 60 mg de levodopa y 7,5 mg de carbidopa (como monohidrato).
Cada vial de 7,2 ml contiene 432 mg de levodopa y 54 mg de carbidopa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: arginina, ácido ascórbico (E 300), acetilcisteína, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables. Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
30 viales
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en congelador a entre $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tras la descongelación: no conservar a temperatura superior a 25 °C. No refrigerar ni volver a congelar.

Fecha límite de uso: (Máximo 45 días. Tachar la fecha de caducidad original.)

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2026/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onerji

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml perfusión
levodopa/carbidopa
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solución para perfusión levodopa/carbidopa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Onerji y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Onerji
3. Cómo usar Onerji
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onerji
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones sobre cómo preparar la perfusión de Onerji para su administración

1. Qué es Onerji y para qué se utiliza

Onerji contiene los principios activos levodopa y carbidopa, que pertenecen a un grupo de medicamentos conocidos como antiparkinsonianos.

Onerji se usa para tratar los cambios alternantes en la capacidad de moverse (fluctuaciones motoras) en adultos con enfermedad de Parkinson avanzada cuando estas no se pueden controlar adecuadamente con otros medicamentos tomados por vía oral. La enfermedad de Parkinson es una enfermedad progresiva del sistema nervioso que causa temblor, rigidez, lentitud de movimientos y problemas para mantener el equilibrio.

En personas con enfermedad de Parkinson, las células del cerebro que fabrican un mensajero químico conocido como dopamina comienzan a morir, lo cual provoca una disminución de la cantidad de dopamina en el cerebro. La levodopa, uno de los principios activos de Onerji, aumenta la dopamina en el cuerpo porque este convierte la levodopa en dopamina. Esto ayuda a reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La carbidopa, el otro principio activo de Onerji, ayuda a que la levodopa actúe mejor al impedir que se descomponga demasiado pronto en el cuerpo, de manera que una cantidad mayor llega al cerebro. Esto también reduce los efectos adversos, permitiendo así un uso más eficaz de la levodopa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Onerji

No use Onerji

- si es alérgico a la levodopa, a la carbidopa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene glaucoma de ángulo cerrado, una lesión del nervio del ojo causada por una elevación rápida de la presión en el interior del ojo debido a que el líquido no puede drenar;
- si toma medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO), tales como fenelzina y tranilcipromina;
- si tiene una dificultad importante para pensar con claridad y recordar cosas (deterioro cognitivo);
- si tiene un tumor de la glándula suprarrenal (feocromocitoma);

- si tiene problemas hormonales tales como una cantidad excesiva de cortisol (síndrome de Cushing) o niveles de hormonas tiroideas demasiado altos (hipertiroidismo).
- No use Onerji si cumple alguno de los criterios anteriores. En caso de duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Onerji o durante su uso si cumple uno o más de los criterios indicados a continuación:

- ha tenido un ataque al corazón (infarto de miocardio), una obstrucción en los vasos sanguíneos del corazón o cualquier otro problema del corazón incluido un latido irregular;
- tiene glaucoma de ángulo abierto crónico, un trastorno del ojo en el que la presión elevada en el interior del ojo daña progresivamente el nervio del ojo: tendrá que someterse a revisiones periódicas de la presión ocular;
- tiene una úlcera de estómago;
- oye, ve o siente cosas que no existen (alucinaciones) que pueden causar confusión, problemas para dormir (insomnio) y sueños vívidos, o tiene pensamientos y comportamientos inusuales, como paranoia, confusión, comportamiento agresivo o inquietud;
- tiene depresión con pensamientos suicidas;
- tiene impulsos o una necesidad imperiosa de comportarse de formas que son inusuales para usted o no puede resistir el impulso, el deseo o la tentación de realizar ciertas actividades que podrían dañarle a usted o a otras personas. Estas conductas reciben el nombre de trastornos del control de los impulsos y pueden incluir juego adictivo, comer o gastar excesivamente, un impulso sexual anormalmente alto o un aumento de los pensamientos o sentimientos sexuales;
- se siente mareado o aturdido al levantarse o al sentarse debido a un descenso brusco de la tensión arterial (hipotensión ortostática);
- tiene mucho sueño o se queda dormido repentinamente durante las actividades diarias;
- tiene movimientos involuntarios e incontrolables de las extremidades, la espalda, el cuello o la mandíbula, o un aumento de la rigidez o lentitud de movimientos (discinesia);
- tiene debilidad, dolor, entumecimiento o pérdida de sensibilidad en los dedos de las manos o en los pies (polineuropatía). Su médico comprobará estos signos y síntomas antes de que usted empiece a tomar Onerji y posteriormente de forma periódica. Informe a su médico si ya tiene algún trastorno nervioso;
- presenta cambios en la piel en el lugar en el que le han administrado la perfusión (goteo) de Onerji, tales como enrojecimiento, calor, hinchazón o dolor indicativos de infección, en particular si se acompañan de fiebre.

No interrumpa el tratamiento con Onerji a menos que su médico se lo indique. Si interrumpe repentinamente el tratamiento con Onerji o reduce rápidamente la dosis de Onerji puede ocurrir un problema grave llamado hiperpirexia y confusión inducidas por la retirada. Se caracteriza por fiebre, rigidez muscular, respiración acelerada, sudoración excesiva y cambios en la consciencia.

Durante el tratamiento, se recomienda un control periódico del hígado, de los riñones, de la función del corazón, de la sangre y de la circulación sanguínea por parte del médico.

Onerji puede afectar a ciertos valores de análisis, incluidos parámetros de la sangre y de la orina.

Niños y adolescentes

Onerji no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Onerji

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar:

- medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) tales como fenelzina y tranilcipromina. No use Onerji si está usando estos medicamentos. Se deben interrumpir al menos dos semanas antes de empezar a usar Onerji.

Informe también a su médico si está usando:

- medicamentos para tratar la depresión llamados antidepresivos tricíclicos tales como trimipramina y amitriptilina;
- medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson llamados:
 - inhibidores selectivos de la MAO-B tales como rasagilina y selegilina
 - inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) tales como entacapona, opicapona y tolcapona
 - amantadina
- medicamentos para tratar la hipertensión arterial;
- medicamentos para tratar trastornos mentales o de ansiedad tales como fenotiazinas, butirofenonas y risperidona;
- medicamentos para las náuseas o los vómitos, en particular metoclopramida;
- isoniazida, un medicamento para tratar la tuberculosis.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Onerji.

No se dispone de datos suficientes relativos al uso de medicamentos que contienen levodopa y carbidopa en mujeres embarazadas. Sin embargo, los estudios realizados en animales han revelado que puede causar daños al feto. No se recomienda utilizar Onerji durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Onerji.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Onerji sobre la capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas puede ser importante. Esto se debe a que

Onerji puede hacerle sentir muy somnoliento, o a veces puede quedarse dormido repentinamente (ataques de sueño). Onerji puede reducir la tensión arterial, lo cual puede hacer que se sienta aturdido o mareado. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que esté seguro de cómo le afecta Onerji.

No conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que se sienta plenamente despierto o ya no se sienta aturdido o mareado.

Onerji contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 3 mg de polisorbato 80 por mililitro. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Onerji

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Interrumpa el uso de medicamentos para el tratamiento de la depresión llamados inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO), tales como aquellos que contengan fenelzina o tranilcipromina, al menos dos semanas antes de empezar a usar Onerji.

Antes de usar Onerji en casa, se les enseñará a usted y a su cuidador (si procede) cómo usar Onerji y la bomba de administración. Usted y su cuidador solo podrán usar las bombas de perfusión cuando se les haya enseñado a hacerlo y se les considere competentes. Si se observan dificultades en el uso, se deberá repetir la formación.

Antes de empezar a usar Onerji, consulte las Instrucciones de uso de la bomba de administración descritas en la sección 7.

Si se usa el sistema de administración Yurway, consulte también el Manual del usuario del sistema de administración Yurway para obtener instrucciones detalladas.

Si se usa la bomba Crono Twin ND, consulte también las Instrucciones de uso de Crono Twin ND para obtener instrucciones detalladas.

Siga siempre técnicas estériles al usar Onerji, cambie el lugar de perfusión y use equipos de perfusión nuevos todos los días. Evite lugares de perfusión situados sobre lesiones cutáneas tales como nódulos, hematomas y áreas con enrojecimiento o hinchazón, y sobre huesos, vasos sanguíneos, tatuajes o tejido cicatricial.

Qué cantidad de medicamento usar

Siga las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Su médico decidirá qué cantidad de Onerji debe utilizar y ajustará otros medicamentos en caso necesario. Su médico le recetará la dosis diaria de levodopa de Onerji según sus necesidades, eligiendo entre 8 pautas que varían entre 370 mg y 720 mg.

Onerji se administra con una dosis matinal o con levodopa tomada por vía oral.

Su médico puede ajustar la dosis de Onerji cuando tome usted inhibidores de la COMT.

Cómo se administra Onerji

Onerji se administra en forma de perfusión (goteo) bajo la piel (por vía subcutánea) del abdomen (vientre), de los flancos (las áreas situadas a los lados del cuerpo entre las costillas inferiores y las caderas) o de la cara externa de los muslos. En caso necesario, también se puede usar la cara externa de la parte superior del brazo.

La perfusión se administra por medio de una bomba (sistema de administración Yurway o Crono Twin ND). Onerji se administra continuamente a través de la bomba durante 24 horas para cada ciclo.

Utilice un lugar de perfusión diferente cada día y no use el mismo lugar de nuevo durante al menos 2 semanas. Limpie la zona de perfusión con un desinfectante conforme a las recomendaciones de su médico, farmacéutico o enfermero. Evite lugares de perfusión situados sobre lesiones en la piel (p. ej., bultos, enrojecimiento o hinchazón) o sobre huesos, vasos sanguíneos, tatuajes o tejido cicatricial (ver sección 7).

Coloque los tubos delgados que se conectan a las bombas de perfusión y que permiten que el medicamento fluya al cuerpo (cánulas) con una separación de al menos 5 cm y a una distancia mínima de 5 cm del ombligo.

Si olvidó usar Onerji

Si olvidó usar Onerji, empiece a usar su bomba con su dosis normal lo antes posible.

Si interrumpe el tratamiento con Onerji

No interrumpa de forma permanente el tratamiento con Onerji a menos que su médico se lo haya indicado. La interrupción repentina de la administración de Onerji puede causar un problema grave llamado hiperpirexia y confusión inducidas por la retirada (ver también las advertencias y precauciones).

Se puede interrumpir el tratamiento con Onerji durante periodos breves de tiempo, por ejemplo, al ducharse. Si interrumpe el tratamiento con Onerji durante más de 3 horas, tome un medicamento oral con levodopa conforme a las instrucciones del médico hasta que reanude el tratamiento con Onerji.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no

todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con Onerji e informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- hinchazón de la cara, de la lengua o de la garganta, que dificulta tragar o respirar, o erupción cutánea de tipo urticaria. Estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave.

La frecuencia de estos acontecimientos no se puede estimar a partir de los datos disponibles. Su médico decidirá si puede seguir usando Onerji.

Otros efectos adversos de Onerji

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- infección en el lugar de perfusión
- enrojecimiento (eritema) en el lugar de perfusión
- costra seca y oscura (escara) en el lugar de perfusión
- acumulación de sangre bajo la piel (hematoma) en el lugar de perfusión
- dolor en el lugar de perfusión
- bulto (nódulo) en el lugar de perfusión
- trastornos del movimiento (discinesia), caracterizados por movimientos involuntarios de los músculos
- niveles bajos de vitamina B6 en sangre

Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- cambio en el color de la piel en el lugar de perfusión
- sangrado (hemorragia) en el lugar de perfusión
- endurecimiento (induración) en el lugar de perfusión
- picor (prurito) en el lugar de perfusión
- reacciones en el lugar de perfusión
- hinchazón en el lugar de perfusión
- ampollas (vesículas) en el lugar de perfusión
- disminución del control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson debido a que los efectos del medicamento desaparecen con mayor rapidez (empeoramiento de los periodos *off*)
- niveles bajos de vitamina B12 en sangre
- niveles bajos de folato en sangre
- ver, oír o sentir cosas que no existen (alucinaciones)
- problemas nerviosos en las manos o los pies, como debilidad, dolor, entumecimiento o pérdida de sensibilidad (neuropatía periférica)
- inflamación de la piel (dermatitis de contacto)
- náuseas
- mareo
- caídas
- tensión arterial baja (hipotensión)
- temblor incontrolable
- ansiedad
- insomnio
- dolor de cabeza
- aumento del nivel sanguíneo de homocisteína (hiperhomocisteinemia), una sustancia que ayuda a sintetizar proteínas en el cuerpo

Poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas

- debilidad (astenia)
- reacciones en el lugar de perfusión (distintas de las anteriores), irritación, descamación o rotura de las capas externas de la piel y otras causadas por el escape del medicamento
- sensación de mareo o aturdimiento al levantarse o sentarse debido a un descenso de la tensión arterial (hipotensión ortostática)
- sentido del tacto desagradable, anormal (disestesia)

- sensación anormal, como hormigueo, entumecimiento, ardor o picor (parestesia)
- hinchazón en la parte inferior de las piernas o en las manos causada por una cantidad excesiva de líquido (edema periférico)
- adormecimiento (somnolencia)
- sueños anormales
- dificultad para realizar movimientos (hipocinesia)
- incapacidad para mover los músculos voluntariamente (acinesia)
- apetito disminuido
- espasmos musculares incontrolables que afectan a los ojos, la cabeza, el cuello y el cuerpo (distonía)
- confusión (estado confusional)
- creencias falsas (delirio)
- depresión
- malestar
- sequedad de boca
- afectación o alteración del sentido del gusto (trastorno del gusto)
- reacción alérgica
- erupción cutánea
- dificultad para controlar acciones o reacciones (trastornos del control de los impulsos)
- dolor en los brazos o las piernas (extremidades)
- inflamación en el tejido graso situado debajo de la piel (paniculitis)
- sensación de desmayo (presíncope)
- fiebre
- trastorno del sueño en el que usted realiza físicamente sueños vívidos, a menudo desagradables, con sonidos vocales y movimientos repentinos (trastorno de conducta del sueño)
- mala calidad del sueño (trastorno del sueño)
- vómitos
- movimientos involuntarios, junto con fiebre y otros síntomas tales como alteración de la conciencia (síndrome de discinesia e hiperpirexia)
- movimiento rápido de los ojos

Frecuencia no conocida: estos efectos adversos no se han notificado con Onerji, pero se prevén:

- infección urinaria
- incapacidad de vaciar completamente la vejiga
- coloración de la orina
- escape de orina
- cáncer de piel
- número bajo de glóbulos rojos (que causa cansancio y debilidad)
- número muy bajo de glóbulos blancos (agranulocitosis)
- número bajo de glóbulos blancos (leucopenia)
- número bajo de plaquetas
- pensamientos de autolesionarse
- pérdida del contacto con la realidad (trastorno psicótico)
- agitación
- desorientación
- impulsos incontrolados (síndrome de desregulación de la dopamina)
- felicidad extrema o nivel alto de energía
- aumento del impulso sexual
- miedos o sospechas infundados
- problemas con el pensamiento, la memoria o la atención
- dormirse repentinamente sin previo aviso
- fiebre, rigidez muscular, respiración acelerada, sudoración excesiva y cambios en la conciencia (síndrome neuroléptico maligno)
- pérdida de coordinación (marcha inestable)

- párpado caído, pupila pequeña, ausencia de sudor en un lado de la cara (síndrome de Horner)
- disminución de la memoria y de las habilidades de pensamiento
- visión borrosa
- visión doble
- pupilas dilatadas
- ojos fijos mirando hacia arriba o hacia un lado (crisis oclógiras)
- espasmos del párpado o parpadeo incontrolables
- palpitaciones
- ritmos cardiacos anormales
- tensión arterial alta
- desmayo
- venas inflamadas con coágulos sanguíneos
- olas repentinas de calor (sofocos)
- dificultad para respirar (disnea)
- respiración irregular
- ronquera o cambio de la voz
- hipo
- dolor de estómago
- dificultad para defecar
- heces sueltas
- flatulencia
- sangrado en el intestino
- úlcera en el revestimiento (mucosa) del estómago
- problemas al tragar
- indigestión
- dolor urente (ardor) en la lengua
- bloqueo de la mandíbula (no se puede abrir completamente la boca)
- rechinar de los dientes
- cambio de coloración de la saliva
- exceso de saliva
- hinchazón debajo de la piel (cara, labios)
- sudoración excesiva
- picor en la piel
- erupción cutánea con pequeñas manchas moradas (púrpura de Schönlein-Henoch)
- urticaria
- cambio en el color del sudor
- caída del cabello
- espasmos musculares
- erección prolongada y dolorosa
- cansancio extremo
- sentirse mal
- marcha inestable
- dolor en el pecho
- aumento de peso
- pérdida de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Onerji

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Este medicamento se conserva en un congelador antes de su entrega a los pacientes o cuidadores. Usted o su cuidador recibirán Onerji solo una vez descongelado.

Tras la apertura: usar inmediatamente. El medicamento debe utilizarse en un plazo de 24 horas (periodo de perfusión).

Tras la descongelación: no conservar Onerji a temperatura superior a 25 °C y **no refrigerar ni volver a congelar**. Una vez sacados del congelador, los viales sin abrir se pueden conservar durante un máximo de 45 días (fecha límite de uso). No utilice este medicamento después de la fecha límite de uso.

Solo se deben sacar 2 viales de la caja a la vez para la administración de la dosis diaria. Conserve los viales restantes de Onerji en el envase original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Onerji

- Los principios activos son levodopa y carbidopa. Cada mililitro contiene 60 mg de levodopa y 7,5 mg de carbidopa (como monohidrato). Cada vial de 7,2 ml contiene 432 mg de levodopa y 54 mg de carbidopa (como monohidrato).
- Los demás componentes son arginina, ácido ascórbico (E 300), acetilcisteína, polisorbato 80 (E 433) (ver sección 2 “Onerji contiene polisorbato 80”) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Onerji es una solución para perfusión (perfusión) transparente y de color amarillento. Se presenta en viales de vidrio transparente con un tapón de goma y una cápsula de cierre de plástico extraíble de color azul marino con precinto de aluminio. Cada vial contiene 7,2 ml de solución para perfusión. Tamaño de envase de 30 viales.

Titular de la autorización de comercialización

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Alemania

Responsable de la fabricación

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucciones sobre cómo preparar la perfusión de Onerji para su administración

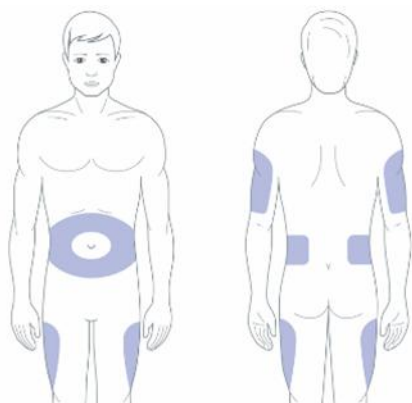
Precauciones generales al preparar Onerji para su administración

- Los viales de Onerji son para un solo uso.
- Prepare la dosis de perfusión diaria justo antes de su administración para garantizar que no pasen más de 25 horas entre el inicio de la preparación y el final de la administración diaria.
- No use un componente si este o su envase están dañados; elimínelo de forma segura y use un nuevo elemento.
- No use Onerji si el color de la solución es marrón.
- Si la solución contiene burbujas, espere a que desaparezcan antes de retirar la cápsula de cierre azul del vial.
- No use los dientes para quitar la cápsula de cierre azul del vial de Onerji.
- Para minimizar el riesgo de contaminación, no toque el tapón de goma gris (membrana de goma gris) situado en la parte superior del vial de Onerji.
- Si se derrama cualquier cantidad de Onerji, se debe limpiar inmediatamente para prevenir un contacto accidental con la piel y los ojos.
- Se debe desechar el medicamento restante presente en el depósito al final de la perfusión diaria.

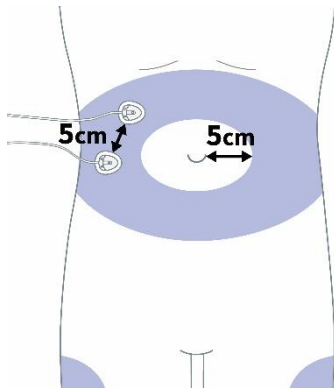
Elección de los lugares de perfusión

Onerji se administra bajo la piel de:

- abdomen
- flancos
- cara externa de los muslos
- cara externa de la parte superior del brazo, en caso necesario



Coloque las cánulas con una separación de al menos 5 cm y a una **distancia** mínima de 5 cm del ombligo.



No use los siguientes lugares de perfusión:

- lesiones de la piel, tales como bultos, enrojecimiento, hinchazón, irritaciones, sangrado, hematoma o infecciones
- sobre hueso o vasos sanguíneos
- tatuajes
- tejido cicatricial

Cambie la zona del lugar de perfusión diariamente (cada 24 horas) y evite volver a usar un lugar de perfusión durante al menos 2 semanas. Por consiguiente, rote sistemáticamente los lugares de perfusión.

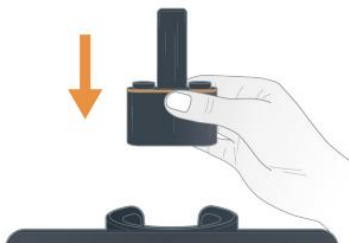
Onerji solo se puede usar con uno de los siguientes sistemas de administración:

- **sistema de administración Yurway**
- **bomba Crono Twin ND**

Preparación de la perfusión de Onerji cuando se usa el sistema de administración Yurway

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo administrar Onerji cuando se usa el sistema de administración Yurway, consulte el Manual del usuario del sistema de administración Yurway.

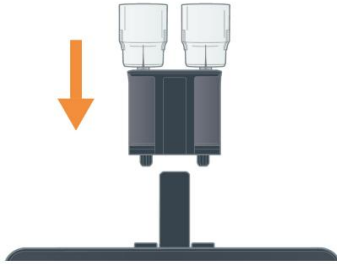
- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Prepare un área de trabajo limpia sobre una superficie plana y nivelada.
- Reúna los siguientes componentes: 1 cartucho Yurway (premontado con 2 adaptadores para viales), toallitas con alcohol, 2 kits de perfusión, 2 viales de Onerji, 2 gasas limpias.
- Prepare la estación de control Yurway tal como se indica en el Manual del usuario del sistema de administración Yurway, apartado 4.3.2.
- Inserte la bomba en el soporte de la bomba.



- Inserte la bomba de batería recargable Yurway en el soporte de la bomba.
- Espere hasta que la estación de control Yurway establezca una conexión con la bomba de batería recargable Yurway (aproximadamente 30 segundos).

No use el cartucho de medicación Yurway si se ha caído; elimínelo de forma segura y use un cartucho nuevo.

- Acople el cartucho de medicación Yurway a la bomba.



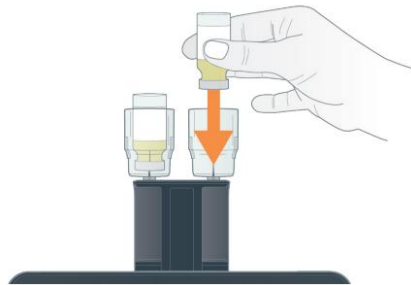
- Abra un cartucho de medicación Yurway nuevo y extráigalo del envase.
- Deslice el cartucho de medicación Yurway sobre la bomba de batería recargable Yurway.
- Pulse **NEXT** (Siguiente) en la estación de control Yurway para continuar.

- Compruebe la solución de Onerji contenida en los viales.

- Invierta suavemente cada vial de Onerji 5 veces. Para evitar la formación de burbujas, no agite el vial.
- La solución debe ser transparente y de color amarillento y no contener partículas.



- Inserte el vial en el adaptador para vial conectado al cartucho (depósitos).



- Quite la cápsula de cierre azul de los viales de Onerji.
- Tire la cápsula de cierre azul a la basura.
- Inserte los dos viales de Onerji, orientados hacia abajo, en los adaptadores para viales hasta que hagan clic en posición.
- Pulse **NEXT** (Siguiente) en la estación de control Yurway para continuar.

- Compruebe que los viales están insertados correctamente.



- Presione hacia abajo los viales de Onerji para asegurarse de que están completamente insertados.
- Presione el botón de la estación de control Yurway tal como se indica en el Manual del usuario de Yurway, apartado 4.4.3.

- Espere mientras se llena el cartucho de medicación Yurway.



- Deje la bomba de perfusión Yurway (bomba de batería recargable Yurway conectada al cartucho de medicación Yurway) en el soporte de la bomba hasta que finalice el llenado. Esto tarda aproximadamente 7 minutos.
- La estación de control Yurway mostrará el progreso del llenado e informará cuando el proceso haya finalizado.

- Retire los adaptadores para viales del cartucho de medicación Yurway.



- Desenrosque los adaptadores para viales (en sentido contrario al de las agujas del reloj); puede haber restos de la solución en los viales de Onerji, esto es normal.
- Elimine los viales usados y los adaptadores para viales conectados conforme a la normativa local.

Consulte el Manual del usuario de su sistema de administración Yurway para los siguientes pasos.

Preparación de la perfusión de Onerji cuando se usa la bomba Crono Twin ND

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo administrar Onerji cuando se usa la bomba Crono Twin ND, consulte las Instrucciones de uso de Crono Twin ND.

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Prepare un área de trabajo limpia sobre una superficie plana y nivelada.
- Reúna los siguientes componentes: 2 jeringas Luer-lock CRN Crono de 10 ml, 2 adaptadores para viales, toallitas con alcohol, 2 kits de perfusión, 2 viales de Onerji, 2 gasas limpias.
- Compruebe la solución de Onerji contenida en los viales:
 - Invierta suavemente cada vial de Onerji 5 veces. Para evitar la formación de burbujas, **no** agite el vial.
 - La solución debe ser transparente y de color amarillento y no contener partículas.



- Tome 2 viales de Onerji y retire las cápsulas de cierre azules.



- Acople los adaptadores para viales a los viales (hágalo para 2 viales).
 - Despegue completamente la tapa del adaptador para vial.



- Sujete firmemente el vial sobre una superficie dura; presione la bandeja del adaptador en vertical sobre el vial hasta que haga clic.



- Levante en vertical del vial la bandeja del adaptador para vial sujetando el borde exterior.



- Conecte las jeringas a los viales.
 - Saque la jeringa del envase.



- Enrosque la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hacia abajo sobre el conector del adaptador para vial.



- Extraiga la solución de los viales.
 - Invierta el vial. Presione el émbolo hacia arriba hasta que se detenga.



- Sujete en vertical y tire hacia atrás del émbolo para extraer 6,5 ml.



- Confirme que tiene al menos 6,5 ml antes de desconectar el vial.

- Retire los viales de las jeringas.

- Invierta el vial y desenrózquelo en sentido contrario al de las agujas del reloj para retirar la jeringa.



- Elimine los viales usados de Onerji y los adaptadores para viales conectados conforme a la normativa local.

Consulte las Instrucciones de uso de Crono Twin ND para los siguientes pasos.